(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118201896 A
(43)申请公布日 2024.06.14

(21)申请号 202280072114.X
(22)申请日 2022.09.09
(30)优先权数据
63/261,082 2021.09.10 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/076213 2022.09.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/039532 EN 2023.03.16
(71)申请人 传达治疗有限公司
地址 美国马萨诸塞州
申请人 D.E.萧尔研究有限公司
(72)发明人 A·博齐奥 A·M·泰勒
H·居纳伊登 张瀚墨
K·D·雷纳 K·C·肖特斯里弗斯
L·V·迪彼得罗
L·C·T·皮尔斯 N·帕邦
T·H·麦克莱恩 F·焦尔达内途
Y·佩歇尔斯凯 Q·王
A·拉里维 陈菲 G·梅尔滕斯
J·乌坦 M·伯特兰德-拉佩尔勒
M·帕尔 S·奇塔莱
M·P·德尼诺
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 奚勇
(51)Int.Cl.
C07C 15/42(2006.01)
C07C 33/20(2006.01)
C07C 33/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书8页 说明书280页

(54)发明名称

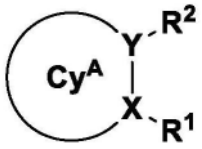
PI3K-α抑制剂和其使用方法

(57)摘要

本公开涉及新型化合物和其药物组合物以及用本公开的化合物和组合物抑制PI3Kα酶的活性的方法。本公开还涉及但不限于用本公开的化合物和组合物治疗与PI3Kα信号传导相关的病症的方法。

CN 118201896 A

1.一种式I化合物,



I

或其药学上可接受的盐,其中:

X为C、CH、C(R^X)或N;

Y为C、CH、C(R^Y)或N;

R^1为-L^1-R^{1A};

R^2为-L^2-R^{2A};

R^X为-L^X-R^{XA};

R^Y为-L^Y-R^{YA};

R^{CyA}在每次出现时独立地为-L^{CyA}-R^{CyAA};

Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳族双环;其中每个环被n个R^{CyA}取代;

L^1、L^2、L^X、L^Y和L^{CyA}各自独立地为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地并且独立地被以下各者取代:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(NR)-、-N(R)C(NOR)-、-N(R)C(NCN)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的R^A或R^B;

R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^A或R^B;

R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的R^A或R^B;

R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的R^A或R^B;

R^L为被r^5个R^{LC}取代的R^A或R^B;

R^{CyAA}在每次出现时独立地为由r^6个R^{CyAC}取代的R^A或R^B;

R^A在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-S(O)(NCN)R、-S(NCN)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$;

R^B在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;

R^{1C}、R^{2C}、R^{XC}、R^{YC}、R^{LC}和R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、

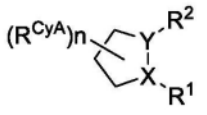
-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、-$B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;

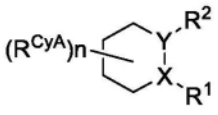
R在每次出现时独立地为氢或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或

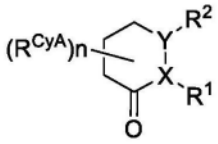
同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除所述氮以外还具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳环;且

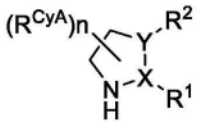
n、r^1、r^2、r^3、r^4、r^5和r^6中的每一个独立地为0、1、2、3、4或5。

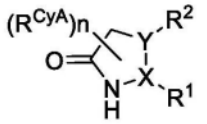
2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX或XXXI化合物:

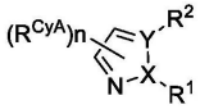

II

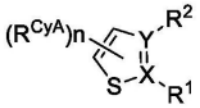

III

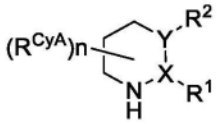

IV

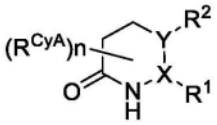

V

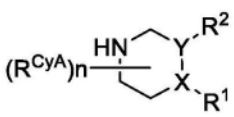

VI

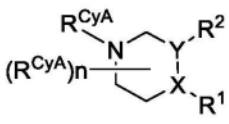

VII

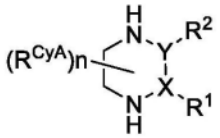

VIII

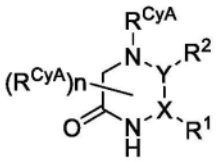

IX

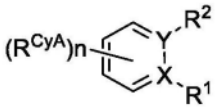

X

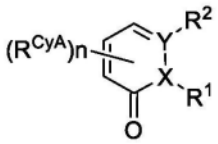

XI

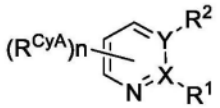

XII

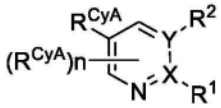

XIII

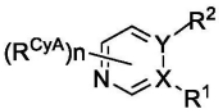

XIV

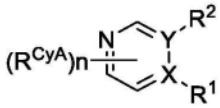

XV

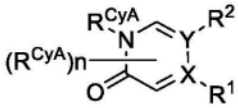

XVI

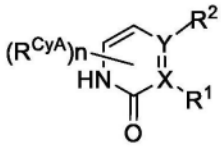

XVII

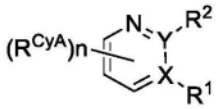

XVIII

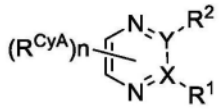

XIX

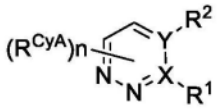

XX

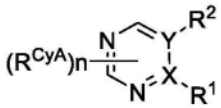

XXI

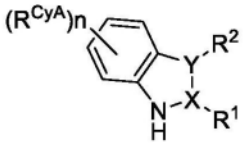

XXII

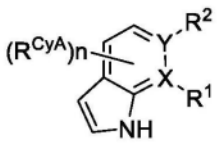

XXIII

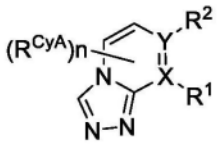

XXIV

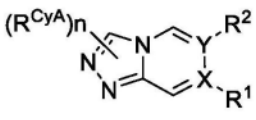

XXV

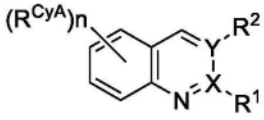

XXVI


XXVII


XXVIII


XXIX


XXX


XXXI

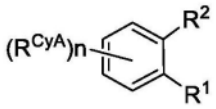
或其药学上可接受的盐。

3.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中Y为C。

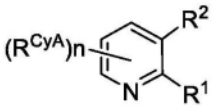
4.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中X为C。

5.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物为式XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV或XLVI

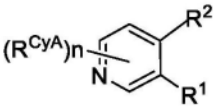
化合物：



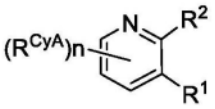
XXXII



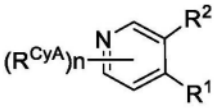
XXXIII



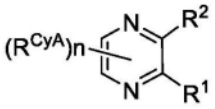
XXXIV



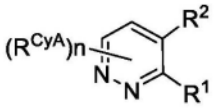
XXXV



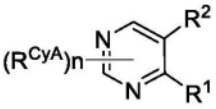
XXXVI



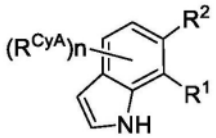
XXXVII



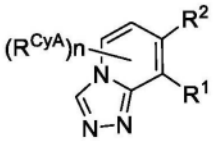
XXXVIII



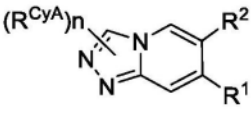
XXXIX



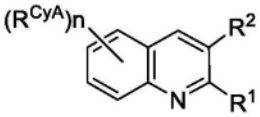
XL



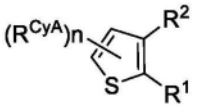
XLI



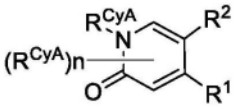
XLII



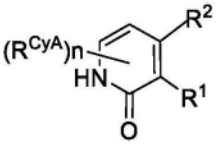
XLIII



XLIV



XLV



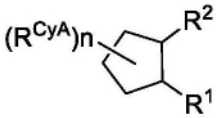
XLVI

或其药学上可接受的盐。

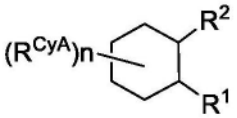
6.根据权利要求1或2所述的化合物,其中Y为CH。

7.根据权利要求1、2或6所述的化合物,其中X为CH。

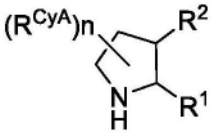
8.根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为式XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI或LII化合物：



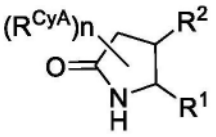
XLVII



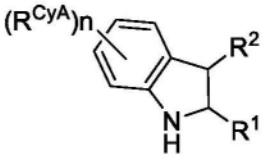
XLVIII



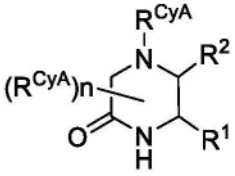
XLIX



L



LI

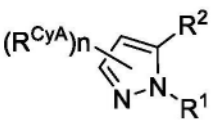


LII

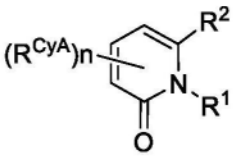
或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求1或2所述的化合物,其中X为N。

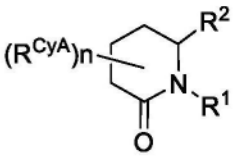
10.根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物为式LIII、LIV或LV化合物：



LIII



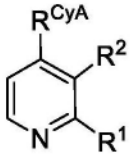
LIV



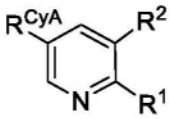
LV

或其药学上可接受的盐。

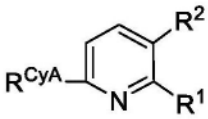
11.根据权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物为式LVI、LVII或LVIII化合物:



LVI



LVII



LVIII

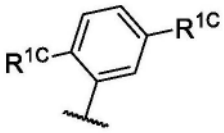
或其药学上可接受的盐。

12.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中L^1为-N(H)-。

13.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的R^B。

14.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1A}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中R^{1A}被r^1个R^{1C}取代。

15.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的苯基。

16.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1A}为  。

17.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(C_{1-6}脂族基)或C_{1-6}脂族基;其中每个C_{1-6}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。

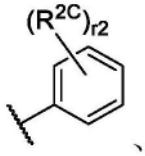
18.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。

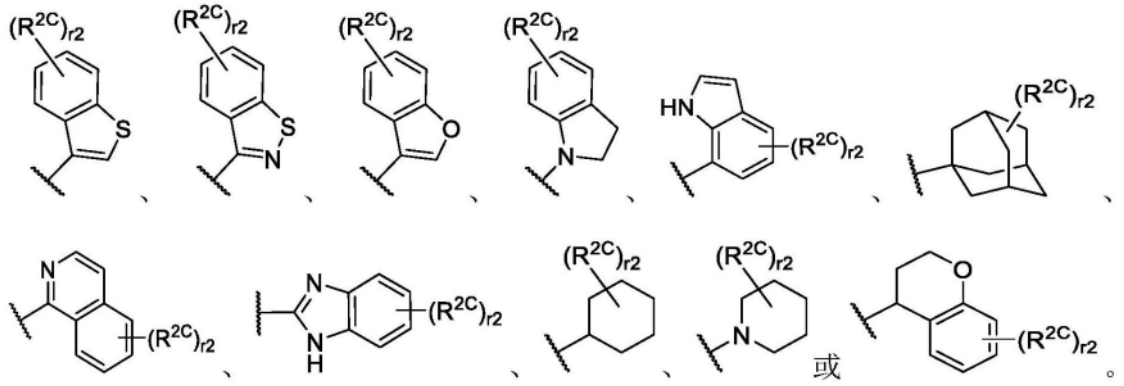
19.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}、-N(H)C(O)N(H)-R^{2A}、-C(O)N(H)-R^{2A}、-N(H)-R^{2A}、-S(O)$_2$$CH_2$-$R^{2A}$、-$CH_2$S(O)$_2$-$R^{2A}$或-C(H)($CH_3$)OH。

20.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}。

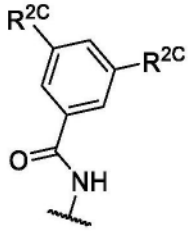
21.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^B。

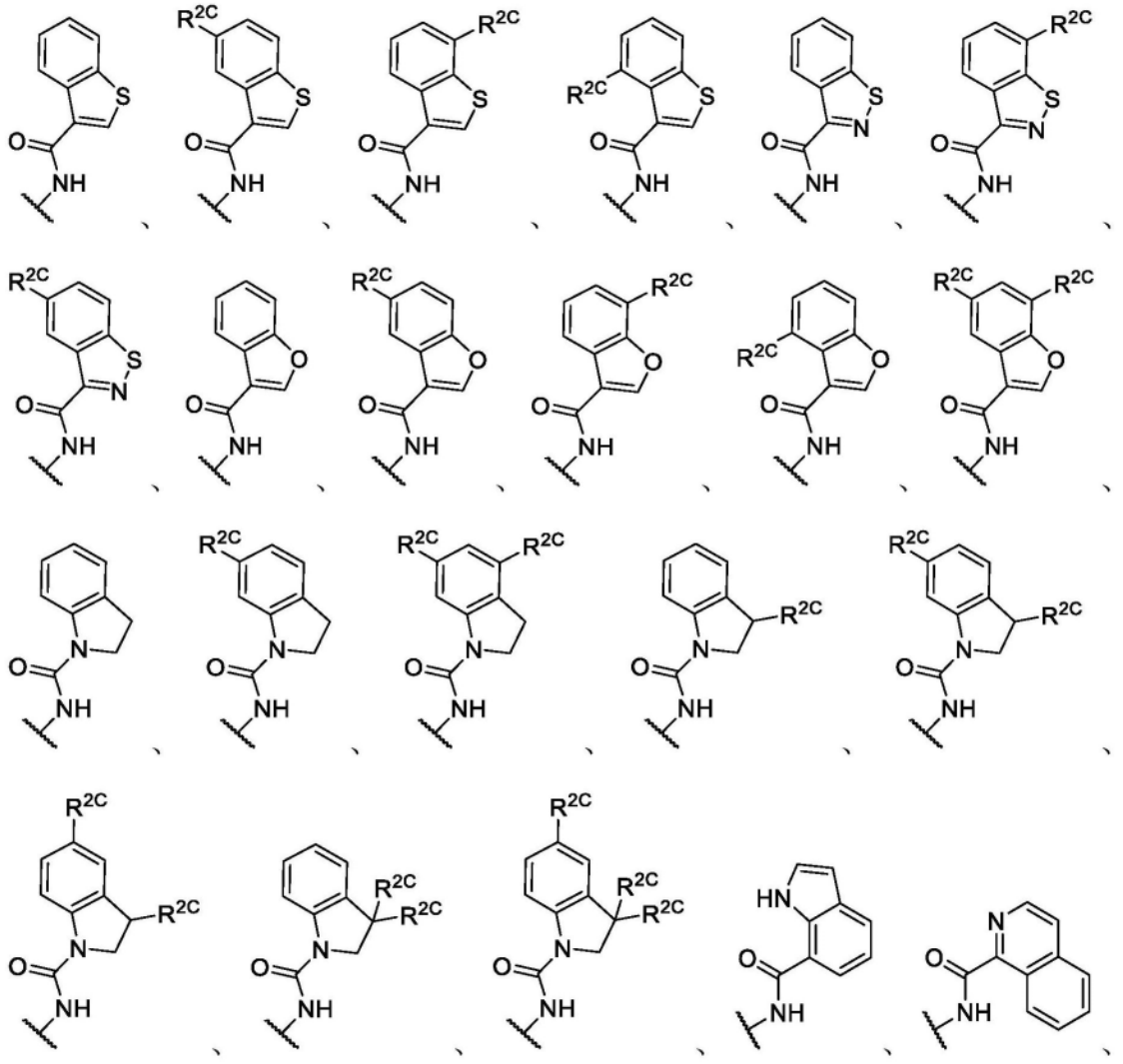
22.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{2A}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。

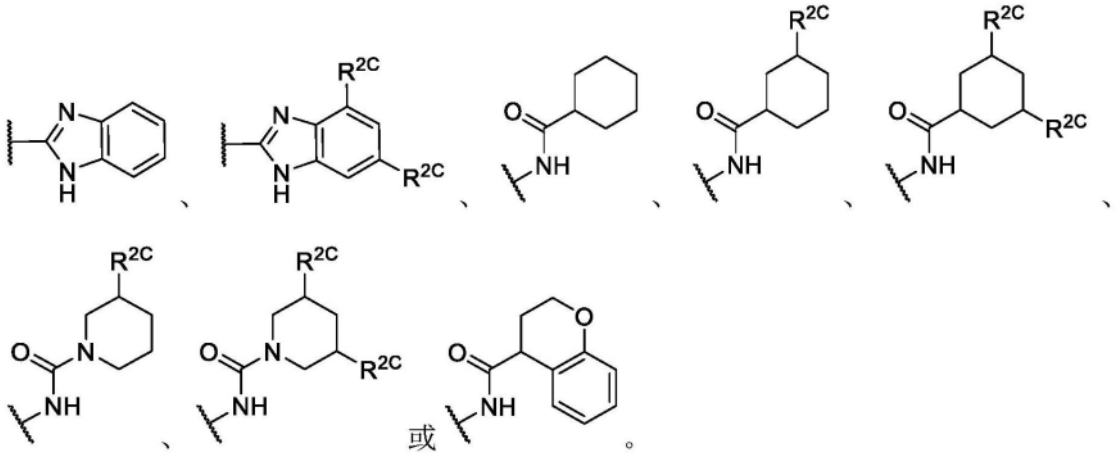
23.根据权利要求1至20中任一权利要求所述的化合物,其中R^{2A}为  、。



24.根据权利要求1至18中任一权利要求所述的化合物,其中R^2为





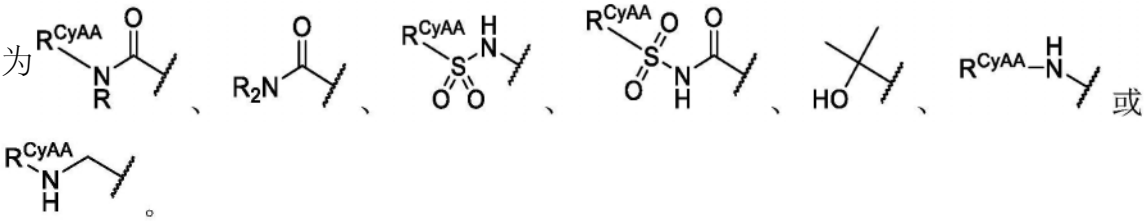


25.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(C_{1-6}脂族基)或C_{1-6}脂族基;其中每个C_{1-6}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。

26.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{2C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。

27.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyA}在每次出现时独立地为-C(O)N(H)-R^{CyAA}、-C(O)N(H)CH_2-R^{CyAA}或-R^{CyAA}。

28.根据权利要求1至26中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyA}在每次出现时独立地为

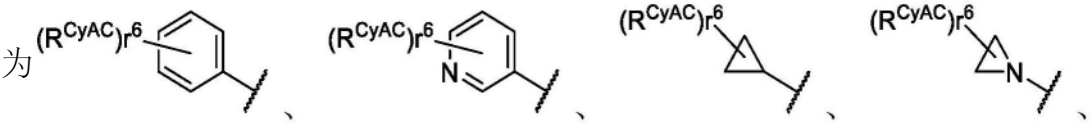


。

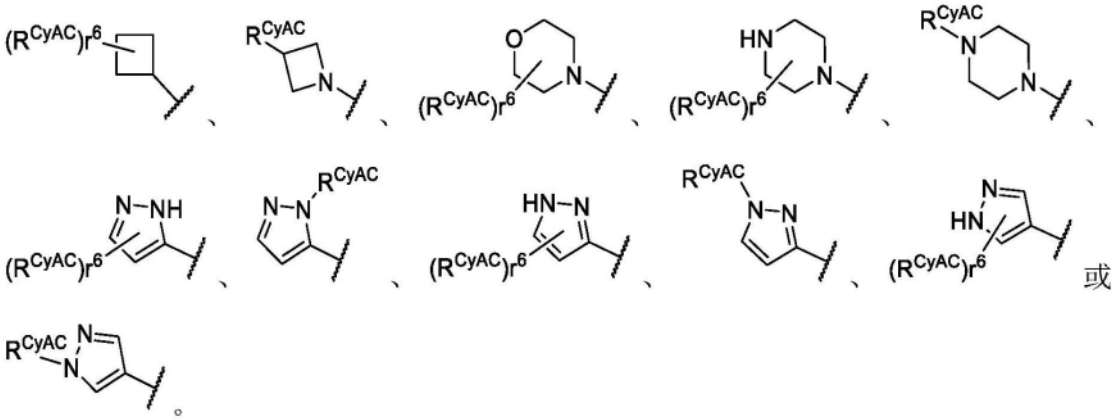
29.根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。

30.根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。

31.根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyAA}在每次出现时独立地为



。



或

。

32.根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyAA}在每次出现时独立地为任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基:(i)1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团,和(ii)1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子。

33.根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物,其中R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。

34.一种化合物,其选自表1中所阐述的化合物或其药学上可接受的盐。

35.一种药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物和药学上可接受的载剂。

36.一种抑制受试者中的PI3Kα信号传导活性的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求35所述的药物组合物。

37.一种治疗受试者的PI3Kα介导的病症的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求35所述的药物组合物。

38.一种治疗受试者的细胞增殖性疾病的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求35所述的药物组合物。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述细胞增殖性疾病为癌症。

40.根据权利要求39所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌。

41.根据权利要求39所述的方法,其中所述癌症为卵巢癌。

42.根据权利要求41所述的方法,其中所述卵巢癌为透明细胞卵巢癌。

43.根据权利要求36至42中任一权利要求所述的方法,其中所述受试者具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

PI3K-α抑制剂和其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年9月10日提交的美国临时申请第63/261,082号的权益,其全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)包含脂质激酶家族,其催化磷酸盐转移至肌醇脂质的D-3'位置以产生磷酸肌醇-3-磷酸(PIP)、磷酸肌醇-3,4-二磷酸(PIP_2)和磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP_3),它们反过来通过将含有普列克底物蛋白(pleckstrin)同源性、FYVE、Phox和其他磷脂结合域的蛋白质对接至通常位于质膜处的多种信号传导复合物中而充当信号级联中的第二信使(凡艾斯布鲁艾克(Vanhaesebroeck)等人,《生物化学年鉴(Annu.Rev.Biochem)》70:535(2001);卡索(Katso)等人,《细胞与发育生物学年鉴(Annu.Rev.Cell Dev.Biol.)》17:615(2001))。在两个1类PI3K子类中,1A类PI3K是由与调节亚基组成型相关的催化p110亚基(α、β或δ同功异构物)构成的异二聚体,所述调节亚基可以是p85α、p55α、p50α、p85β或p55γ。1B类亚类有一个家族成员,是一种由与两个调节亚基(p101或p84)之一相关的催化p110γ亚基构成的异二聚体(弗鲁曼(Fruman)等人,《生物化学年鉴》67:481(1998);苏尔(Suire)等人,《当代生物学(Curr.Biol.)》15:566(2005))。p85/55/50亚基的模块化域包括Src同源(SH2)域,其结合激活受体和细胞质酪氨酸激酶上特定序列背景中的磷酸酪氨酸残基,从而导致1A类PI3K的激活和定位。1B类PI3K直接被G蛋白偶联受体激活,所述受体结合多种肽和非肽配体(斯蒂芬斯(Stephens)等人,《细胞(Cell)》89:105(1997);卡索等人,《细胞与发育生物学年鉴》17:615-675(2001))。

[0004] 因此,所得的I类PI3K磷脂产物将上游受体与下游细胞活性连接,所述细胞活性包括增殖、存活、趋化性、细胞运输、运动、代谢、炎症和过敏反应、转录和翻译(坎特利(Cantley)等人,《细胞》64:281(1991);埃斯科韦多(Escobedo)和威廉姆斯(Williams),《自然》335:85(1988);凡特尔(Fantl)等人,《细胞》69:413(1992))。在许多情况下,PIP_2和PIP_3将Aid(病毒癌基因v-Akt的人类同源物的产物)募集至质膜,在质膜中它充当许多对生长和生存很重要的细胞内信号传导途径的节点(凡特尔等人,《细胞》69:413-423(1992);巴德尔(Bader)等人,《自然综述癌症(Nature Rev.Cancer)》5:921(2005);维万科(Vivanco)和索耶(Sawyer),《自然综述癌症》2:489(2002))。

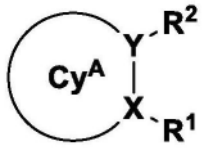
[0005] PI3K的异常调节通常通过Aid活化增加存活率,是人类癌症中最普遍的事件之一,并且已显示在多个水平上发生。肿瘤抑制基因PTEN在多种肿瘤中功能性缺失,PTEN使肌醇环3'位置处的磷酸肌醇去磷酸化,并且在这种情况下拮抗PI3K活性。在其它肿瘤中,p110α同功异构物、PIK3CA和Akt的基因被扩增,并且其基因产物的蛋白质表达增加已在若干人类癌症中得到证实。此外,已在人类癌症中描述了用于上调p85-p110复合物的p85α突变和易位。最后,PIK3CA中激活下游信号传导路径的体细胞错义突变已在多种人类癌症中以显著的频率被描述(康(Kang)等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》102:802(2005);塞缪尔斯(Samuels)等人,《科学(Science)》304:554(2004);塞缪尔斯等人,《癌细

胞(Cancer Cell)》7:561-573(2005))。这些观察结果表明,磷酸肌醇-3激酶以及此信号传导途径的上游和下游组分的失调是与人类癌症和增殖性疾病相关的最常见的失调之一(帕森斯(Parsons)等人,《自然(Nature)》436:792(2005);亨尼西(Hennessey)等人,《自然评论药物发现(Nature Rev.Drug Disc.)》4:988-1004(2005))。

[0006] 鉴于以上,PI3Kα抑制剂在治疗增殖性疾病和其它病症中将具有特别的价值。虽然已开发出多种PI3K抑制剂(例如塔瑟昔布(taselisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)等),但这些分子抑制多种1A类PI3K同功异构物。对多种1A类PI3K同工型具有活性的抑制剂被称为"泛PI3K"抑制剂。现有PI3K抑制剂临床开发的一个主要障碍是无法在肿瘤中达到所需的目标抑制水平,同时避免对癌症患者的毒性。泛PI3K抑制剂具有某些与靶标相关的毒性,包括腹泻、皮疹、疲劳和高血糖症。PI3K抑制剂的毒性取决于其同功异构物选择性概况。PI3Kα的抑制与高血糖和皮疹相关,而PI3Kδ或PI3K γ 的抑制与腹泻、骨髓抑制和转氨酶升高相关(汉克(Hanker)等人,《癌症发现(Cancer Discovery)》(2019)PMID:30837161。因此,选择性PI3Kα抑制剂可以增加治疗窗,使得能够对肿瘤进行充分靶向抑制,同时避免癌症患者的剂量限制性毒性。

发明内容

[0007] 在一些实施例中,本公开提供一种式I:

[0008] 

I

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中Cy^A、R^1、R^2、X和Y各自如本文中的实施例以及类别和子类中所定义。

[0010] 在一些实施例中,本公开提供一种药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂、佐剂或稀释剂。

[0011] 在一些实施例中,本公开提供一种治疗PI3Kα介导的病症的方法,其包含向有需要的患者施用式I化合物或包含所述化合物的组合物。

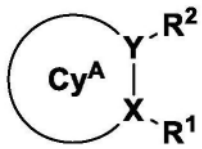
[0012] 在一些实施例中,本公开提供一种提供式I化合物或其合成中间物的方法。

[0013] 在一些实施例中,本公开提供一种提供包含式I化合物的药物组合物的方法。

具体实施方式

[0014] 1.本公开的某些实施例的一般描述

[0015] 本公开的化合物和其药物组合物适用作PI3Kα的抑制剂。在一些实施例中,本公开提供一种式I:

[0016] 

I

[0017] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0018] X为C、CH、C(R^X)或N;

[0019] Y为C、CH、C(R^Y)或N;

[0020] R^1为-L^1-R^{1A};

[0021] R^2为-L^2-R^{2A};

[0022] R^X为-L^X-R^{XA};

[0023] R^Y为-L^Y-R^{YA};

[0024] R^{CyA}在每次出现时独立地为-L^{CyA}-R^{CyAA};

[0025] Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳族双环;其中每个环被n个R^{CyA}取代;

[0026] L^1、L^2、L^X、L^Y和L^{CyA}各自独立地为共价键,或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地并且独立地被以下各者取代:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(NR)-、-N(R)C(NOR)-、-N(R)C(NCN)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

[0027] R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的R^A或R^B;

[0028] R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^A或R^B;

[0029] R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的R^A或R^B;

[0030] R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的R^A或R^B;

[0031] R^L为被r^5个R^{LC}取代的R^A或R^B;

[0032] R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的R^A或R^B;

[0033] R^A在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-S(O)(NCN)R、-S(NCN)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$;

[0034] R^B在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;

[0035] R^{1C}、R^{2C}、R^{XC}、R^{YC}、R^{LC}和R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;

[0036] R在每次出现时独立地为氢,或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;

具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或

[0037] 同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除所述氮以外,具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳环;且

[0038] n、r^1、r^2、r^3、r^4、r^5和r^6中的每一个独立地为0、1、2、3、4或5。

[0039] 2.化合物和定义

[0040] 本公开的化合物包含本文总体上描述的化合物并且通过本文公开的类别、子类和种类进一步说明。如本文中所用,除非另外指示,否则以下定义应适用。出于本公开的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版来鉴定化学元素。此外,有机化学的一般原理描述于"有机化学(Organic Chemistry)"托马斯索雷尔(Thomas Sorrell),《大学科学书籍(University Science Books)》,索萨利托(Sausalito):1999,和"马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)",第5版,编辑:史密斯(Smith),M.B.和马奇,J.,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons),纽约:2001,其全部内容特此以引用的方式并入。

[0041] 如本文中所用,术语"脂族"或"脂族基"意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即,非支链)或支链的经取代或未经取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳族的单环烃或双环烃(在本文中也被称为"碳环"或"环脂族"),其与分子剩余部分具有单一连接点。除非另外规定,否则脂族基含有1-6个脂族碳原子。在一些实施例中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,并且在其它实施例中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施例中,"环脂族"(或"碳环")是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元但非芳族的单环C_3-C_6烃,其具有与分子的其余部分的单个连接点。合适的脂族基团包括(但不限于)直链或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0042] 除非另外指明,否则如本文所使用,术语"烷基"是指具有直链、分支链、单环部分或多环部分或其组合的单价脂族烃基,其中所述基团任选地在直链、分支链、单环部分或多环部分或其组合的一或多个碳处被每个碳处的一或多个取代基取代,其中所述一或多个取代基独立地为C_1-C_{10}烷基。"烷基"的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。

[0043] 术语"低碳烷基"是指C_{1-4}直链或分支链烷基。示例性低碳烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0044] 术语"低碳卤烷基"是指经一或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或分支链烷基。

[0045] 术语"杂原子"意指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或NR^+(如N-取代吡咯烷基中))。

[0046] 如本文所用,术语"不饱和"意指具有一或多个不饱和单元的部分。

[0047] 如本文所用,术语"C_{1-8}(或C_{1-6}或C_{1-4})二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链"是指如本文中所定义的直链或分支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0048] 术语"亚烷基"是指二价烷基。"亚烷基链"为聚亚甲基,即-$(CH_2)_n$-,其中n为正整

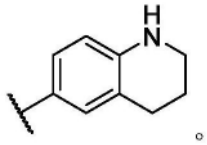
数,优选地为1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。被取代的亚烷基链为聚亚甲基,其中一或多个亚甲基氢原子由取代基置换。合适的取代基包括下文关于被取代的脂族基团所描述的取代基。

[0049] 术语“亚烯基”是指二价烯基。被取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基,其中一或多个氢原子被取代基置换。合适的取代基包括下文关于被取代的脂族基团所描述的取代基。

[0050] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

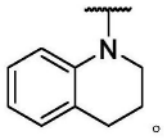
[0051] 如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中单独或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到十四个环成员的单环或双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族并且其中系统中的每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本公开的某些实施例中,“芳基”是指包含但不限于可以携带一或多个取代基的苯基、联苯基、萘基、联萘基、蒽基等的芳族环体系。

[0052] 除非另外定义,否则如本文所使用,术语“杂芳基”或“杂芳族基”是指含有一或多个杂原子,例如一至三个杂原子,例如氮、氧和硫的单环芳族5-6元环,或含有一或多个杂原子的8-10元多环系统,其中多环系统中的至少一个环是芳族的,并且多环系统的连接点是经由芳族环上的环原子。杂芳基环可经由碳或氮连接至邻近基团。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、嘧啶、吲哚等。举例来说,除非另外定义,否则如果1,2,3,4-四氢喹啉的连接点穿过苯并环,则其为杂芳基环,例如:

[0053] 

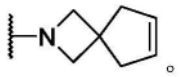
[0054] 除非另外定义,否则术语“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环基(heterocyclic group)”是指饱和或部分不饱和3-10元单环或7-14元多环环系统,包括桥接环或稠合环,且其环系统包括一至四个杂原子,如氮、氧和硫。杂环基环可通过碳或氮连接至邻近基团。

[0055] 除非另外定义,否则在环的上下文中的术语“部分不饱和”是指单环或多环(例如双环、三环等)环系统内的组成环,其中除了环本身提供的不饱和度外,所述组成环还含有至少一种不饱和度,但不是芳族的。部分不饱和环的实例包括但不限于3,4-二氢-2H-吡喃、3-吡咯啉、2-噻唑啉等。当部分不饱和环是多环系统的一部分时,多环系统中的其他组成环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的,但多环系统的连接点在部分不饱和组成环上。例如,除非另有定义,否则如果1,2,3,4-四氢喹啉的连接点是通过哌啶基环,则其为部分不饱和环,例如:

[0056] 

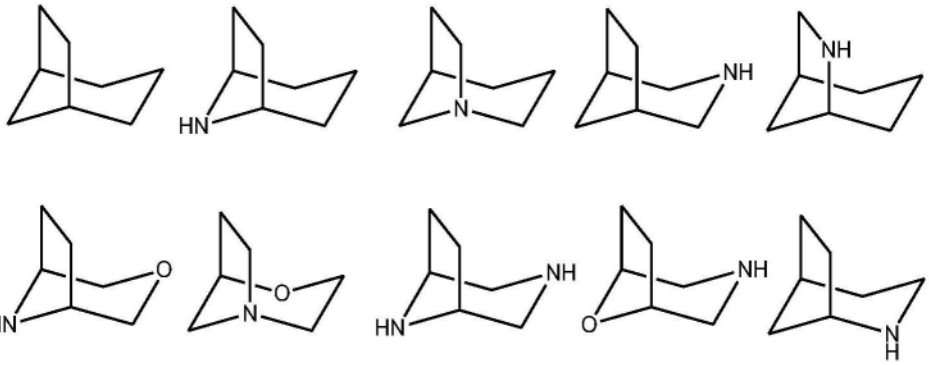
[0057] 除非另外定义,否则在环的上下文中的术语“饱和”是指3-10元单环或7-14元多环(例如双环、三环等)环系统,其中除了环本身提供的不饱和度之外,单环或作为多环系统连接点的组成环不含额外的不饱和度。单环饱和环的实例包括但不限于氮杂环丁烷、氧杂环

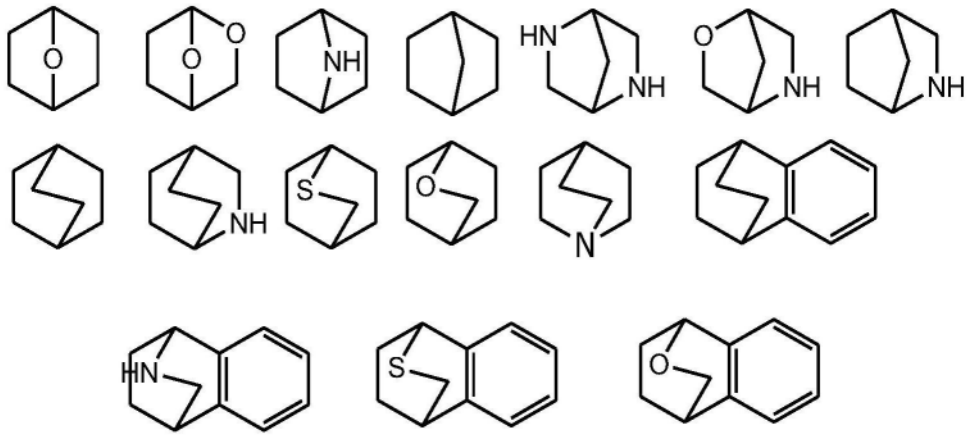
丁烷、环己烷等。当饱和环是多环系统的一部分时，多环系统中的其他组成环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的，但多环系统的连接点在饱和组成环上。例如，除非另有定义，否则如果2-氮杂螺[3.4]辛-6-烯的连接点是通过氮杂环丁烷基环，则其为饱和环，例如：

[0058] 

[0059] 如本文所用的术语“亚烷基”、“亚芳基”、“亚环烷基”、“亚杂芳基”、“亚杂环烷基”和其它具有后缀“亚基”的类似术语是指所述后缀修饰的基团的二价键形式。例如，“亚烷基”是连接其所连接的基团的二价烷基。

[0060] 如本文中所用，术语“桥接双环”是指具有至少一个桥键的任何双环系统，即碳环或杂环，饱和或部分不饱和。如IUPAC所定义，“桥键”是未分支原子链或原子或连接两个桥头的价键，其中“桥头”是键结到三个或更多个骨架原子(除氢以外)的环系统的任何骨架原子。在一些实施例中，桥联双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。所述桥接双环基团在所述领域中是众所周知的并且包括在下文中阐述的那些基团，其中每个基团在任何可取代碳或氮原子处连接到分子的其余部分。除非另外规定，否则桥接双环基团任选地经一或多个如关于脂族基阐述的取代基取代。或者或另外，桥接双环基团的任何可取代氮为任选经取代的。示例性桥接双环包含：



[0061] 

[0062] 如本文所用，本公开的化合物可以含有“任选取代的”部分。一般来说，术语“经取代”无论前面有还是没有术语“任选地”，都意指指定部分的一或多个氢经合适的取代基置换。除非另外指示，否则“任选地经取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有适合的取代基，并且当任何既定结构中的一个以上位置可以经一个以上选自规定基团的取代基取代时，在每一位置处取代基可以是相同或不同的。本公开所设想的取代基组合优选是能

引起稳定的或化学上可行的化合物形成的取代基组合。如本文中所使用,术语“稳定”是指化合物在经历允许其产生、检测和在某些实施例中其回收、纯化和用于本文中所披露的一或多种目的的条件时基本上不发生改变。

[0063] “任选经取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素;-$(CH_2)_{0-4}R^o$;-$(CH_2)_{0-4}OR^o$;-O$(CH_2)_{0-4}R^o$、-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$;-$(CH_2)_{0-4}SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}$Ph,其可被R^o取代;-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ph,其可被$R^o$取代;-CH=CHPh,其可被$R^o$取代;-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基,其可被$R^o$取代;-$NO_2$;-CN;-$N_3$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$;-$N(R^o)C(S)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$;-$N(R^o)C(S)NR^o_2$;-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$;-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$;-C(S)$R^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$;-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$;-OC(O)$(CH_2)_{0-4}SR^o$;-SC(S)$SR^o$;-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$;-C(S)$NR^o_2$;-C(S)$SR^o$;-SC(S)$SR^o$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$;-C(O)N$(OR^o)R^o$;-C(O)C(O)$R^o$;-C(O)$CH_2$C(O)$R^o$;-C$(NOR^o)R^o$;-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$;-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$;-$S(O)_2NR^o_2$;-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$;-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$;-$N(R^o)S(O)_2R^o$;-$N(OR^o)R^o$;-C(NH)$NR^o_2$;-P(O)$(OR^o)R^o$;-P(O)$R^o_2$;-OP(O)$R^o_2$;-OP(O)$(OR^o)_2$;-$SiR^o_3$;-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-$N(R^o)_2$;或-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-$N(R^o)_2$,其中每个$R^o$可如下文所定义经取代且独立地为氢、$C_{1-6}$脂族基、-$CH_2$Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph、-$CH_2$-(5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或不管以上定义,两个独立存在的R^o与其一或多个间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下文所定义经取代。

[0064] R^o(或通过将两个独立存在的R^o与其中间原子连在一起所形成的环)上的合适的单价取代基独立地为卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^•$、-(卤基$R^•$)、-$(CH_2)_{0-2}$OH、-$(CH_2)_{0-2}OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$;-O(卤基$R^•$)、-CN、-N_3、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^•$、-$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、-NO_2、-$SiR^•_3$、-$OSiR^•_3$、-C(O)$SR^•$、-(C_{1-4}直链或支链亚烷基)C(O)$OR^•$或-$SSR^•$,其中每个$R^•$未被取代或在前面有“卤基”的情况下仅仅被一或多个卤素取代,并且独立地选自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph、或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^o的饱和碳原子的合适二价取代基包括=O和=S。

[0065] “任选经取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR^*_2、=NNHC(O)R^*、=NNHC(O)OR^*、=NNHS$(O)_2R^*$、=NR^*、=NOR^*、-O$(C(R^*_2))_{2-3}$O-或-S$(C(R^*_2))_{2-3}$S-,其中每个独立存在的R^*选自氢、可以如下文所定义被取代的C_{1-6}脂族基、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合至“任选经取代的”基团的邻接可取代碳的合适的二价取代基包括:-O$(CR^*_2)_{2-3}$O-,其中每个独立存在的R^*选自氢、可以如下文所定义被取代的C_{1-6}脂族基、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0066] R^*的脂族基团上的合适的取代基包括卤素、-$R^•$、-(卤基$R^•$)、-OH、-$OR^•$、-O(卤基$R^•$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^•$、-NH_2、-$NHR^•$、-$NR^•_2$、或-NO_2,其中每个$R^•$未被取代或在前面有“卤基”的情况下仅被一或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0067] “任选地经取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括-$R^{\dagger}$、-$NR^{\dagger}_2$、-$C(O)R^{\dagger}$、-$C(O)OR^{\dagger}$、-$C(O)C(O)R^{\dagger}$、-$C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、-$S(O)_2R^{\dagger}$、-$S(O)_2NR^{\dagger}_2$、-$C(S)NR^{\dagger}_2$、-$C(NH)NR^{\dagger}_2$或-$N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中每个$R^{\dagger}$独立地为氢、可以如下文所定义被取代的$C_{1-6}$脂族基、未被取代的-OPh、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或不管以上定义，两个独立存在的$R^{\dagger}$与其中间原子结合在一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单或双环。

[0068] $R^{\dagger}$的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、-$R^{\bullet}$、-(卤基$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(卤基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$或-NO_2，其中每个$R^{\bullet}$未被取代或当前面是“卤基”时，仅被一或多个卤素取代，并且独立地是C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0069] 如本文所使用，术语“异构体”是指具有相同化学式但具有不同结构或光学构型的化合物。本文所用的术语“立体异构体”是指并包括具有相同分子式但原子和/或官能团在空间中的位置不同的异构分子。本发明化合物的所有立体异构体(例如，由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些)，包括对映异构形式和非对映异构形式，都涵盖在本公开的范围内。因此，除非另外说明，否则本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体以及几何异构体(或构形异构体)的混合物都在本公开的范围内。

[0070] 如本文所用，术语“互变异构体”是指两种或更多种平衡存在且容易由一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体之一。应理解，互变异构体涵盖价互变异构体和质子互变异构体(也称为质子异变互变异构体)。化合价互变异构体包括通过一些成键电子的重组而进行的相互转化。质子互变异构体包括通过质子迁移的相互转化，例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。除非另外说明，否则本公开的化合物的所有互变异构体均在本公开的范围内。

[0071] 本文使用的术语“同位素取代”是指原子用其同位素取代。如本文所用的术语“同位素”是指具有与自然界中占主导地位的原子相同的原子序数但具有与自然界中占主导地位的原子的质量数不同的质量数(中子数)的原子。应理解，具有同位素取代的化合物是指其中所含的至少一个原子被其同位素取代的化合物。可被其同位素取代的原子包括但不限于氢、碳和氧。氢原子的同位素的实例包括^{2}H(也表示为D)和^{3}H。碳原子的同位素的实例包括^{13}C和^{14}C。氧原子的同位素的实例包括^{18}O。除非另外说明，否则本公开的化合物的所有同位素取代均在本公开的范围内。根据本公开，此类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。在某些实施例中，举例来说，所提供化合物的弹头部分R^{W}包含一或多个氘原子。

[0072] 如本文中所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理利益/风险比相称的那些盐。示例性药学上可接受的盐见于例如以下各者中：贝尔奇(Berge)等人(药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)1977,66(1),1；和古尔德(Gould),P.L.,国际药剂学杂志(Int.J.Pharmaceutics)1986,33,201-217；(各自以全文引用的方式并入本文中)。

[0073] 本公开的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自适合的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或

有机酸(、如乙酸、三氟乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(如离子交换)形成的氨基盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0074] 衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性碱金属盐或碱土金属盐包含钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它医药学上可接受的盐包括(适当时)使用平衡离子(例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0075] 药学上可接受的盐还意图涵盖半盐,其中化合物:酸的比率分别为2:1。示例性半盐为衍生自包含两个羧酸基的酸的那些盐,所述酸例如苹果酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、戊二酸、草酸、己二酸和柠檬酸。其它示例性半盐为衍生自二质子无机酸,如硫酸的那些盐。示例性优选的半盐包括但不限于半顺丁烯二酸盐、半反丁烯二酸盐和半琥珀酸盐。

[0076] 如本文所用,本文中使用术语“约”意指大约、大致、左右或在其区域中。当结合数值范围使用术语“约”时,所述术语通过扩展所阐述的数值以上和以下的界限来修改所述范围。通常,本文中使用术语“约”按向上或向下(更高或更低)20%的变化来修改所述值以上和以下的数值。

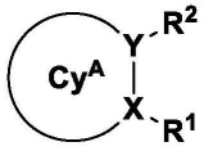
[0077] 如本文所用的“有效量”、“足够量”或“治疗有效量”是足以实现有益或所需结果,包括临床结果的化合物的量。因此,有效量可能足以例如减轻或改善与PI3Kα信号传导相关的病痛或其一或多种症状的严重性和/或持续时间,防止与PI3Kα信号传导相关的病痛相关的病况或症状的进展,或增强或以其它方式改善另一种疗法的预防或治疗效果。有效量还包括避免或基本上减弱不期望的副作用的化合物的量。

[0078] 如本文所用并且如所属领域所熟知,“治疗”是用于获得有益或期望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或期望的临床结果可包括但不限于一或多种症状或病况的减轻或改善、疾病或病痛程度的减小、疾病或病痛状态的稳定(即,不恶化)、防止疾病或病痛的传播、疾病或病痛进展的延迟或减缓、疾病或病痛状态的改善或缓解以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以意味着与未接受治疗的情况下的预期存活期相比,存活期延长。在一些实施例中,治疗可在已出现一或多种症状后施用。在其它实施例中,可以在不存在症状的情况下施用治疗。举例来说,可以在症状发作之前(例如,根据症状历史和/或根据遗传或其它易感因素)向易感个体施用治疗。还可以在症状消退后继续治疗,例如以预防或延缓其复发。

[0079] 短语“有需要的”是指需要对与PI3Kα信号传导活性相关的病况进行症状或无症状缓解,或者可另外通过本公开的化合物和/或组合物来缓解。

[0080] 3.示例性实施例的描述

[0081] 如上文所描述,在一些实施例中,本公开提供式I化合物:

[0082] 

I

[0083] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0084] X为C、CH、C(R^X)或N;

[0085] Y为C、CH、C(R^Y)或N;

[0086] R^1为-L^1-R^{1A};

[0087] R^2为-L^2-R^{2A};

[0088] R^X为-L^X-R^{XA};

[0089] R^Y为-L^Y-R^{YA};或

[0090] R^{CyA}在每次出现时独立地为-L^{CyA}-R^{CyAA};

[0091] Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳族单环;或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳族双环;其中每个环被n个R^{CyA}取代;

[0092] L^1、L^2、L^X、L^Y和L^{CyA}各自独立地为共价键,或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地并且独立地被以下各者取代:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(NR)-、-N(R)C(NOR)-、-N(R)C(NCN)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;

[0093] R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的R^A或R^B;

[0094] R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^A或R^B;

[0095] R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的R^A或R^B;

[0096] R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的R^A或R^B;

[0097] R^L为被r^5个R^{LC}取代的R^A或R^B;

[0098] R^{CyAA}在每次出现时独立地为由r^6个R^{CyAC}取代的R^A或R^B;

[0099] R^A在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-S(O)(NCN)R、-S(NCN)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$;

[0100] R^B在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;

[0101] R^{1C}、R^{2C}、R^{XC}、R^{YC}、R^{LC}和R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C

(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;

[0102] R在每次出现时独立地为氢,或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或

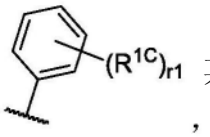
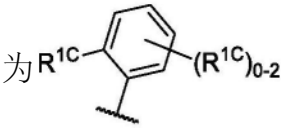
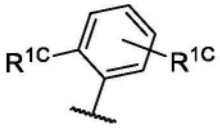
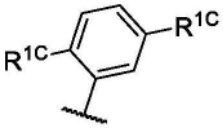
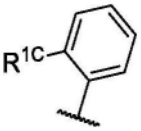
[0103] 同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除所述氮以外,具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳环;且

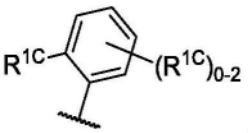
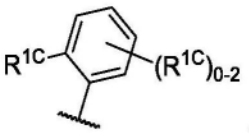
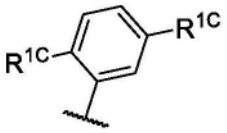
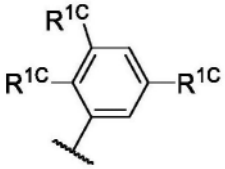
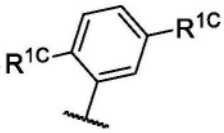
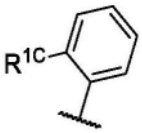
[0104] n、r^1、r^2、r^3、r^4、r^5和r^6中的每一个独立地为0、1、2、3、4或5。

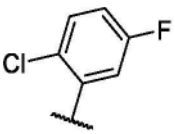
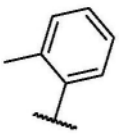
[0105] 如上文一般性定义,X为C、CH、C(R^X)或N。在一些实施例中,X为C。在一些实施例中,X为CH。在一些实施例中,X为C(R^X)。在一些实施例中,X是N。在一些实施例中,X为CH或C(R^X)。在一些实施例中,X为CH或N。在一些实施例中,X为C(R^X)或N。在一些实施例中,X选自表1中的化合物中所描绘的基团。

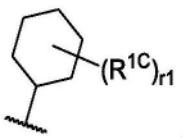
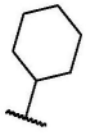
[0106] 如上文一般性定义,Y为C、CH、C(R^Y)或N。在一些实施例中,Y为C。在一些实施例中,Y为CH。在一些实施例中,Y为C(R^Y)。在一些实施例中,Y为N。在一些实施例中,Y为CH或C(R^Y)。在一些实施例中,Y为CH或N。在一些实施例中,Y为C(R^Y)或N。在一些实施例中,Y选自表1中的化合物中所描绘的基团。

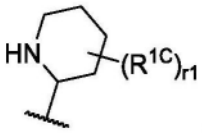
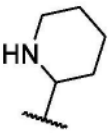
[0107] 如上文一般性定义,R^1为-L^1-R^{1A}。在一些实施例中,R^1为-L^1-R^{1A}。在一些实施例中,R^1为-R^{1A}。

[0108] 在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  ,其中R^{1C}和r^1如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  ,其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  ,其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  ,其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  ,其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

[0109] 在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-（任选被取代的C_{1-6}脂族基）或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}在每次出现时独立地为氟、氯、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。

[0110] 在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  。

[0111] 在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  ，其中R^{1C}和r^1如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中，R^1（即-L^1-R^{1A}一起）为  。在一些实施例中，

R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  在一些实施例中,R^1(即-L^1-R^{1A}一起)为  。

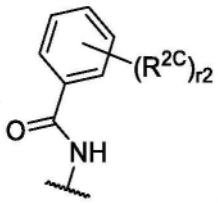
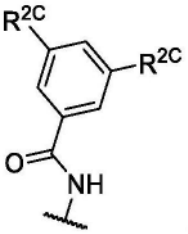
[0112] 在一些实施例中,R^1选自表1中的化合物中所描绘的基团。

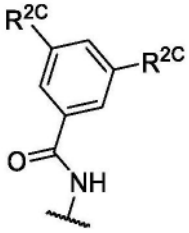
[0113] 如上文一般性定义,R^2为-L^2-R^{2A}。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(R)C(O)-R^{2A}、-N(R)-R^{2A}或-R^{2A},其中R和R^{2A}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(R)C(O)-R^{2A}或-R^{2A},其中R和R^{2A}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}、-N(H)-R^{2A}或-R^{2A}。

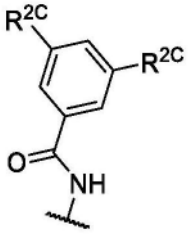
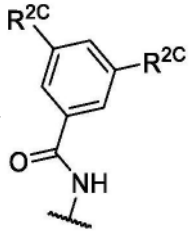
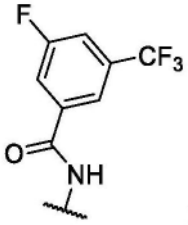
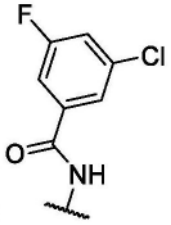
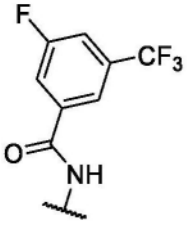
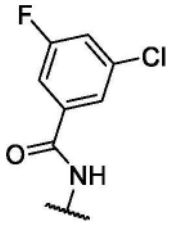
[0114] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(R)C(O)-R^{2A},其中R和R^{2A}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(H)C(O)-R^{2A},其中R^{2A}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(H)C(O)-R^{2A},其中R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^B。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为-N(R)-R^{2A},其中R和R^{2A}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2为-R^{2A}。

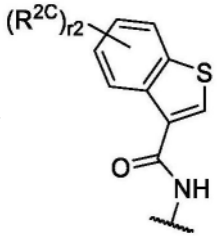
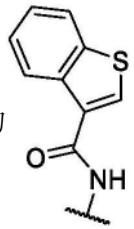
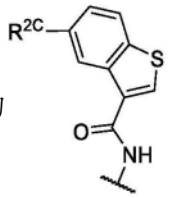
[0115] 在一些实施例中,R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}、-N(H)C(O)N(H)-R^{2A}、-C(O)N(H)-R^{2A}、-N(H)-R^{2A}、-S(O)$_2$$CH_2$-$R^{2A}$、-$CH_2$S(O)$_2$-$R^{2A}$或-C(H)($CH_3$)OH。在一些实施例中,$R^2$为-N(H)C(O)-$R^{2A}$、-N(H)C(O)N(H)-$R^{2A}$或-N(H)-$R^{2A}$。在一些实施例中,$R^2$为-C(O)N(H)-$R^{2A}$、-$CH_2$S(O)$_2$-$R^{2A}$或-C(H)($CH_3$)OH。在一些实施例中,$R^2$为-S(O)$_2$$CH_2$-$R^{2A}$或-$CH_2$S(O)$_2$-$R^{2A}$。

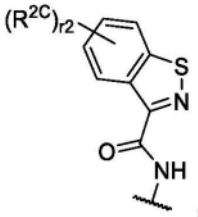
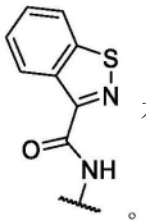
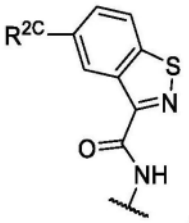
[0116] 在一些实施例中,R^2为-N(H)C(O)N(H)-R^{2A}。在一些实施例中,R^2为-C(O)N(H)-R^{2A}。在一些实施例中,R^2为-N(H)-R^{2A}。在一些实施例中,R^2为-S(O)$_2$$CH_2$-$R^{2A}$。在一些实施例中,$R^2$为-$CH_2$S(O)$_2$-$R^{2A}$。在一些实施例中,$R^2$为-C(H)($CH_3$)OH。

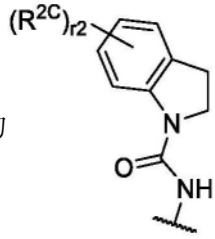
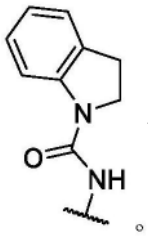
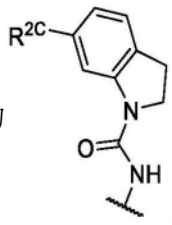
[0117] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  ,其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  ,其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

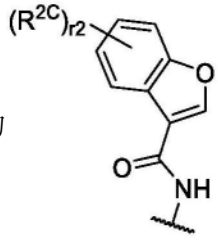
[0118] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  ,其中R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例

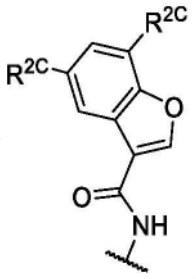
中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}在每次出现时独立地为氟、氯、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  或  。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  。

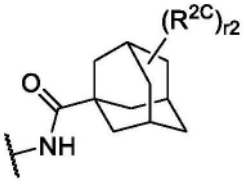
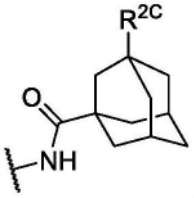
[0119] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

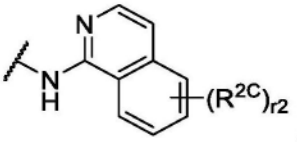
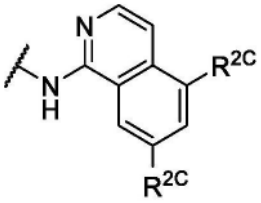
[0120] 在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

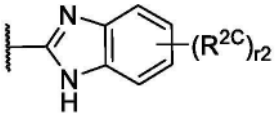
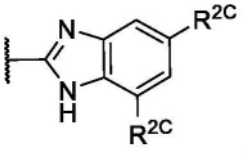
[0121] 在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

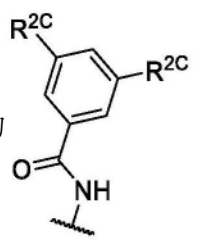
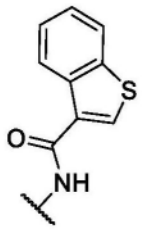
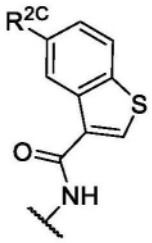
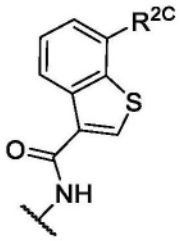
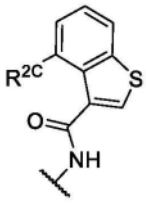
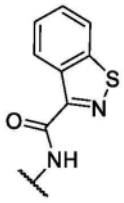
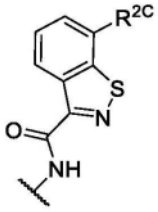
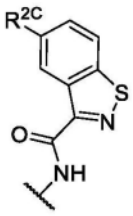
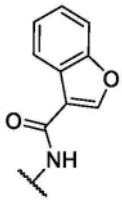
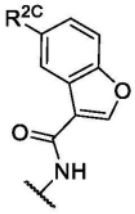
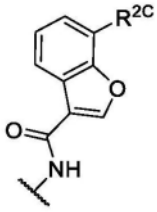
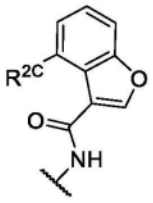
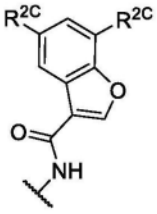
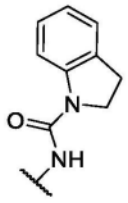
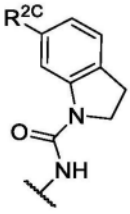
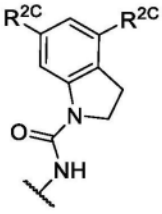
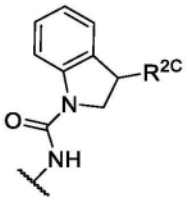
[0122] 在一些实施例中，R^2（即-L^2-R^{2A}一起）为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施

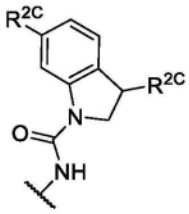
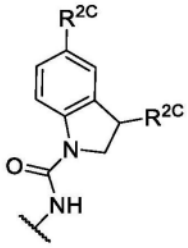
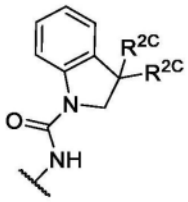
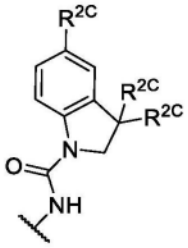
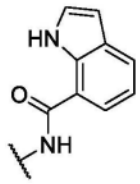
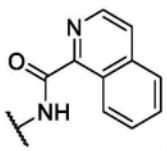
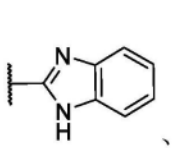
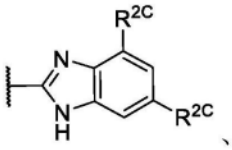
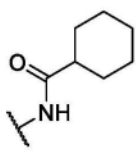
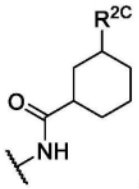
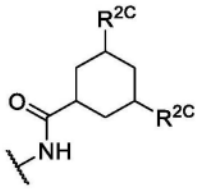
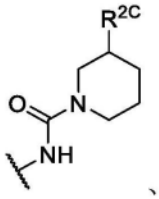
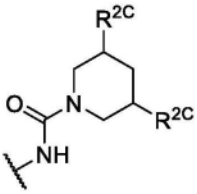
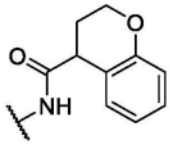
例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

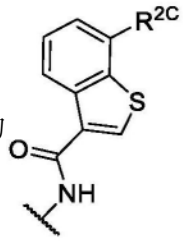
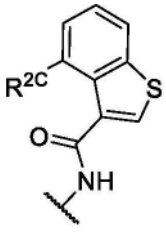
[0123] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

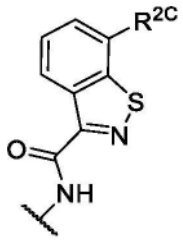
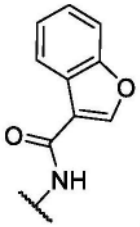
[0124] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

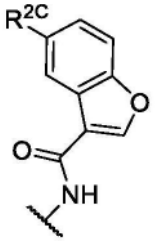
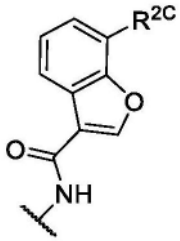
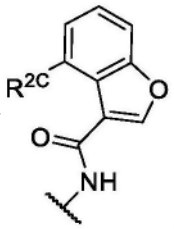
[0125] 在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^2(即-L^2-R^{2A}一起)为  其中R^{2C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

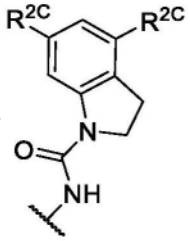
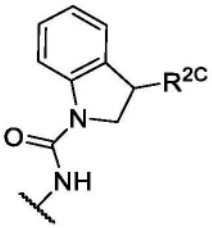
[0126] 在一些实施例中,R^2为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

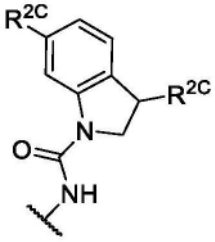
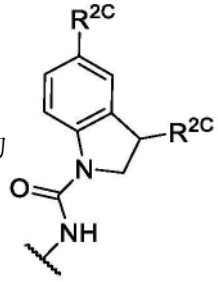
[0127]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

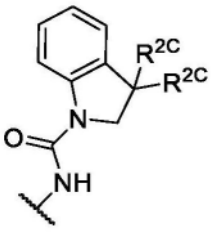
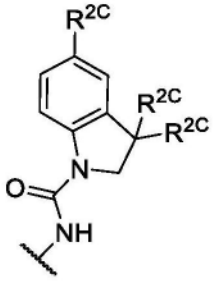
[0128] 在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。在一些实

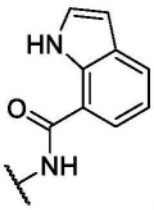
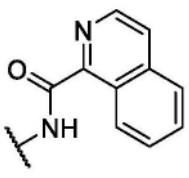
施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为

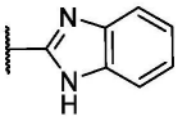
 在一些实施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为 

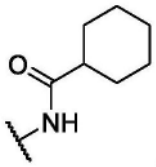
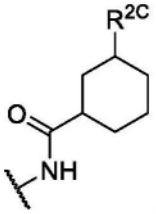
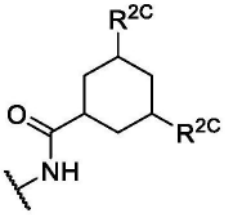
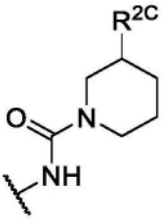
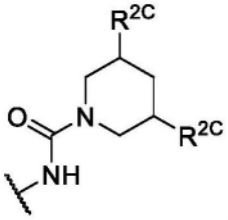
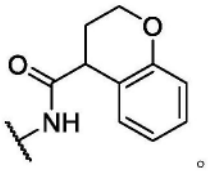
[0129] 在一些实施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为  在一

些实施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为  在一些实施例中,

R^2为  在一些实施例中,R^2为 

[0130] 在一些实施例中,R^2为  在一些实施例中,R^2为  在一些实

施例中,R^2为 

[0131] 在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。在一些实施例中,R^2为  。

[0132] 在一些实施例中,R^2选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0133] 如上文一般性定义,R^X为$-L^X-R^{XA}$。在一些实施例中,R^X为$-R^{XA}$。

[0134] 在一些实施例中,R^X为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0135] 在一些实施例中,R^X为卤素、-CN、-OH、O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^X为卤素、-OH或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^X为氟、氯、-OH或$-CH_3$。在一些实施例中,R^X为氘。在一些实施例中,R^X选自表1中的化合物中所描绘的基团。

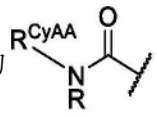
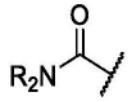
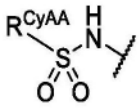
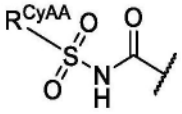
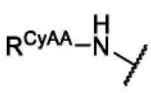
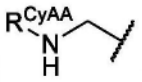
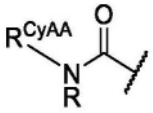
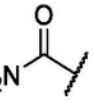
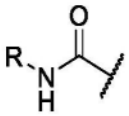
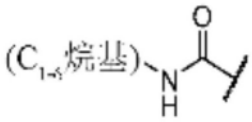
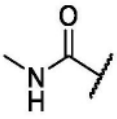
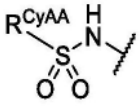
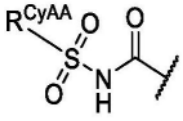
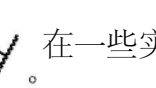
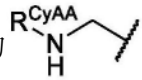
[0136] 如上文一般性定义,R^Y为$-L^Y-R^{YA}$。在一些实施例中,R^Y为$-R^{YA}$。

[0137] 在一些实施例中,R^Y为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0138] 在一些实施例中,R^Y为卤素、-CN、-OH、O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^Y为卤素、-OH或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^Y为氟、氯、-OH或$-CH_3$。在一些实施例中,R^Y为氘。在一些实施例中,R^Y选自表1中的化合物中所描绘的基团。

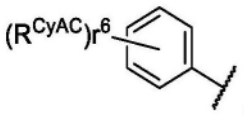
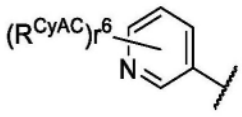
[0139] 如上文一般性定义,R^{CyA}在每次出现时独立地为$-L^{CyA}-R^{CyAA}$。

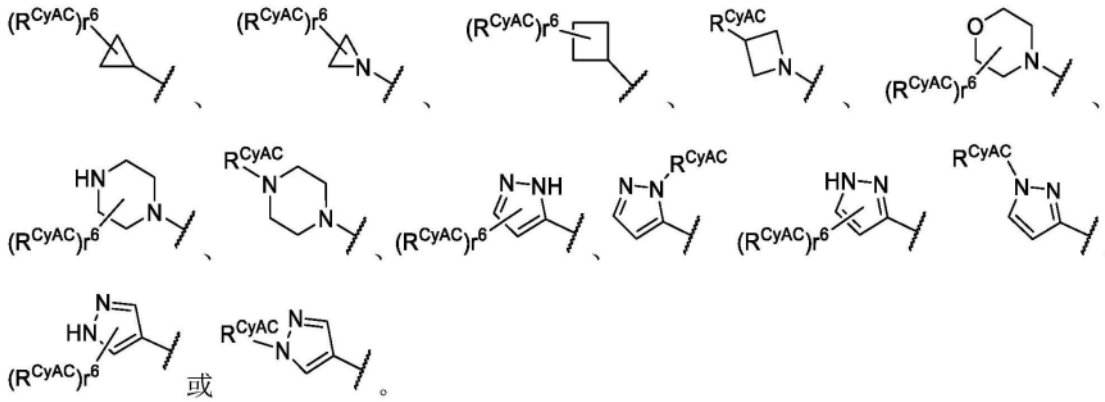
[0140] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为$-C(O)N(H)-R^{CyAA}$、$-C(O)N(H)CH_2-R^{CyAA}$或$-R^{CyAA}$。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为$-C(O)N(H)-R^{CyAA}$。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为$-C(O)N(H)CH_2-R^{CyAA}$。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为$-R^{CyAA}$。

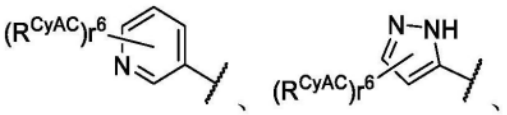
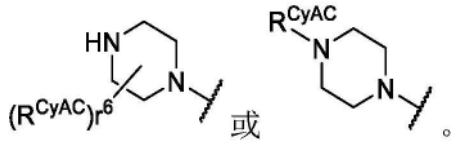
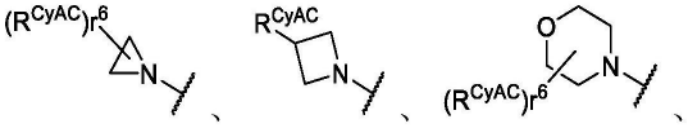
[0141] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  、  、  、  、 、  或  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时为 。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  。

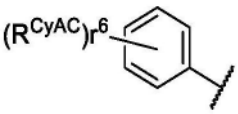
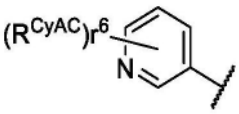
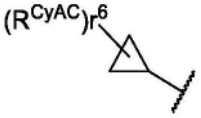
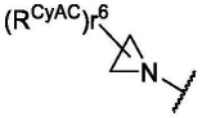
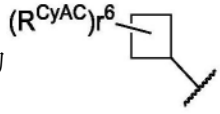
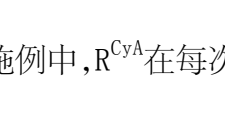
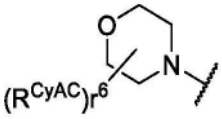
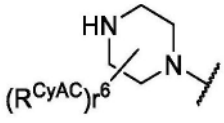
[0142] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的R^B。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中每个环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为具有1-2个氮原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。

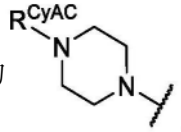
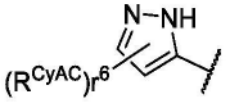
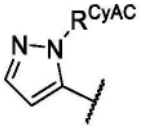
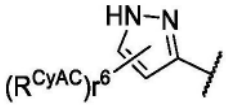
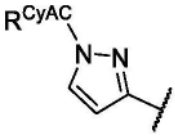
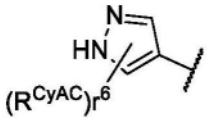
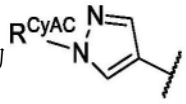
[0143] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为

 、  、



[0144] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为 

[0145] 在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为  在一些实施例中,R^{CyA}在每次出现时独立地为 

为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为  。

[0146] 在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为任选地被以下取代的C_{1-6}脂族基：(i)1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团，和(ii)1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为如下的C_{1-6}脂族基：(i)被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代，和(ii)任选地被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为任选地被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代的C_{1-6}脂族基。

[0147] 在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为任选地被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。

[0148] 在一些实施例中，R^{CyA}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0149] 如上文一般性定义，Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和或部分不饱和单环；或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳族双环；其中每个环被n个R^{CyA}取代。

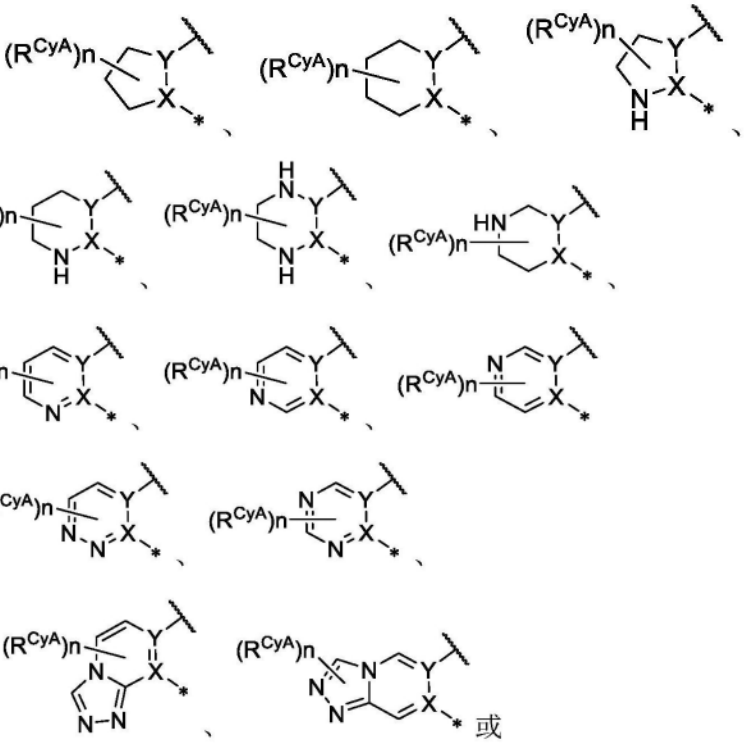
[0150] 在一些实施例中，Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和或部分不饱和单环，其中所述单环被n个R^{CyA}取代。在一些实施例中，Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环，其中所述单环被n个R^{CyA}取代。在一些实施例中，Cy^A为具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元饱和或部分不饱和单环，其中所述单环被n个R^{CyA}取代

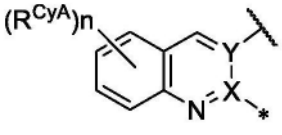
[0151] 在一些实施例中，Cy^A为具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和、部分不饱和或芳族双环，其中每个环被n个R^{CyA}取代。在一些实施例中，Cy^A为具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8元饱和、部分不饱和或芳族双环，其中每个环被n个R^{CyA}取代。

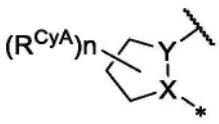
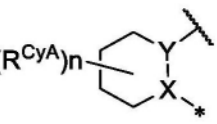
在一些实施例中,Cy^A为具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的9元饱和、部分不饱和或芳族双环,其中每个环被n个R^{CyA}取代。在一些实施例中,CyA为具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的10元饱和、部分不饱和或芳族双环,其中每个环被n个R^{CyA}取代。

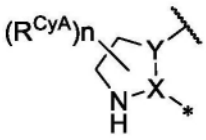
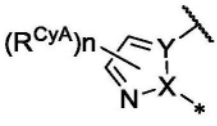
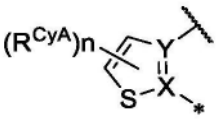
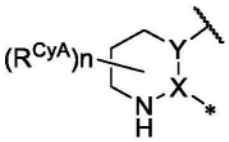
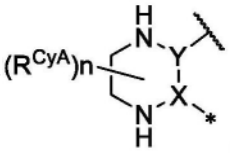
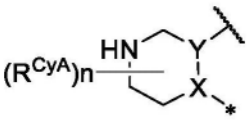
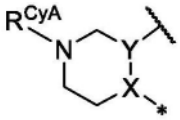
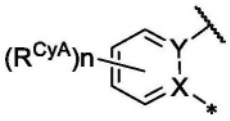
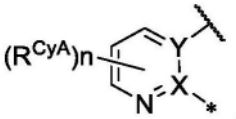
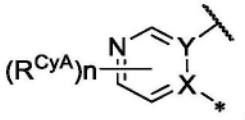
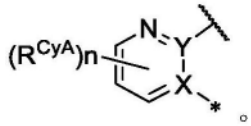
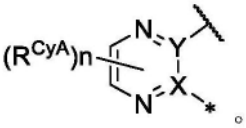
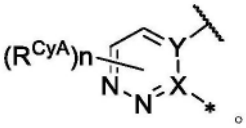
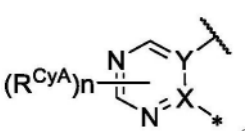
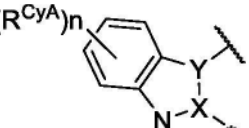
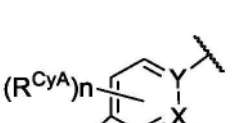
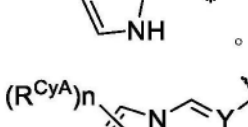
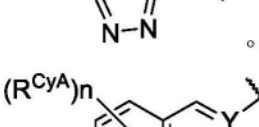
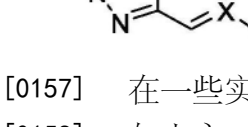
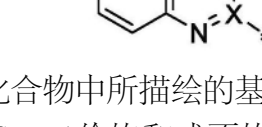
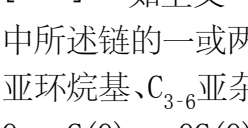
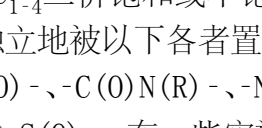
[0152] 在一些实施例中,Cy^A为选自以下的单环或双环:环戊烷、环己烷、吡咯烷、吡唑、噻吩、哌啶、哌嗪、苯、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吲哚啉、1H-吲哚、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和喹啉;其中每个环被n个R^{CyA}取代。

[0153] 在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的环戊烷。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的环己烷。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的吡咯烷。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的吡唑。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的噻吩。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的哌啶。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的哌嗪。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的苯。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的吡啶。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的哒嗪。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的嘧啶。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的吡嗪。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的吲哚啉。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的1H-吲哚。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶。在一些实施例中,Cy^A为被n个R^{CyA}取代的喹啉。

[0154] 在一些实施例中,Cy^A为 

[0155]  ;其中 表示与R^1的键且 表示与R^2的键。

[0156] 在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。

在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。在一些实施例中,Cy^A为  。

[0157] 在一些实施例中,Cy^A选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0158] 如上文一般性定义,L^1为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中,L^1为共价键。在一些实施例中,L^1为C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基

单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{3-6}$亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中,L^{1}为C$_{1-4}$二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链。

[0159] 在一些实施例中,L^{1}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{3-6}$亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中,L^{1}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-或-O-。在一些实施例中,L^{1}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链。

[0160] 在一些实施例中,L^{1}为-N(H)-、-CH$_2$-或共价键。在一些实施例中,L^{1}为-N(H)-。在一些实施方案中,L^{1}为-CH$_2$-。在一些实施例中,L^{1}选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0161] 如上文一般性定义,L^{2}为共价键或C$_{1-4}$二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{3-6}$亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施方案中,L^{2}为共价键。在一些实施例中,L^{2}为C$_{1-4}$二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{3-6}$亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中,L^{2}为C$_{1-4}$二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链。

[0162] 在一些实施例中,L^{2}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{3-6}$亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中,L^{2}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-或-O-。在一些实施例中,L^{2}为C$_{1-2}$二价饱和或不饱和烃链。

[0163] 在一些实施例中,L^{2}为-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-C(O)N(R)-、-N(R)-、-S(O)$_2$CH$_2$-、-CH$_2$S(O)$_2$-或共价键。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、-C(O)N(H)-、-N(H)-、-S(O)$_2$CH$_2$-、-CH$_2$S(O)$_2$-或共价键。在一些实施例中,L^{2}为-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)-或共价键。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、-N(H)-或共价键。

[0164] 在一些实施例中,L^{2}为-N(R)C(O)-或-N(R)C(O)N(R)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)C(O)-或-N(H)C(O)N(H)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(R)C(O)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)C(O)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(R)C(O)N(R)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)C(O)N(H)-。在一些实施例中,L^{2}为-C(O)N(R)-。在一些实施例中,L^{2}为-C(O)N(H)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(R)-。在一些实施例中,L^{2}为-N(H)-。在一些实施例中,L^{2}为-S(O)$_2$CH$_2$-或-CH$_2$S(O)$_2$-。在一些

实施例中，L^2为-S(O)$_2$CH$_2$-。在一些实施例中，L^2为-CH$_2$S(O)$_2$-。在一些实施方案中，L^2为共价键。在一些实施例中，L^2选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0165] 如上文一般性定义，L^X为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^X为共价键。在一些实施例中，L^X为C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^X为C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链。

[0166] 在一些实施例中，L^X为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^X为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-或-O-。在一些实施例中，L^X为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链。在一些实施例中，L^X选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0167] 如上文一般性定义，L^Y为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^Y为共价键。在一些实施例中，L^Y为C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^Y为C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链。

[0168] 在一些实施例中，L^Y为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、C_{3-6}亚环烷基、C_{3-6}亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。在一些实施例中，L^Y为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链，其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换：-CH(R^L)-、-C(R^L)$_2$-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-或-O-。在一些实施例中，L^Y为C_{1-2}二价饱和或不饱和烃链。

[0169] 在一些实施例中，L^Y为-C(O)N(R)-、-C(O)N(R)CH$_2$-或共价键。在一些实施例中，L^Y为-C(O)N(H)-、-C(O)N(H)CH$_2$-或共价键。在一些实施例中，L^Y为-C(O)N(H)-或-C(O)N(H)CH$_2$-。在一些实施例中，L^Y为-C(O)N(H)-。在一些实施例中，L^Y为-C(O)N(H)CH$_2$-。在一些实施例中，L^Y选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0170] 如上文一般性定义，L^{CyA}为共价键或C_{1-4}二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链，其

中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)_2-、C_3-6亚环烷基、C_3-6亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)_2-、-S(O)_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)_2-。在一些实施例中,L^CyA为共价键。在一些实施例中,L^CyA为C_1-4二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)_2-、C_3-6亚环烷基、C_3-6亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)_2-、-S(O)_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)_2-。在一些实施例中,L^CyA为C_1-4二价饱和或不饱和、直链或分支链烃链。

[0171] 在一些实施例中,L^CyA为C_1-2二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)_2-、C_3-6亚环烷基、C_3-6亚杂环烷基、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)_2-、-S(O)_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)_2-。在一些实施例中,L^CyA为C_1-2二价饱和或不饱和烃链,其中所述链的一或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下各者置换:-CH(R^L)-、-C(R^L)_2-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)_2-、-S(O)_2N(R)-或-O-。在一些实施例中,L^CyA为C_1-2二价饱和或不饱和烃链。

[0172] 在一些实施例中,L^CyA为-C(O)N(R)-、-C(O)N(R)CH_2-或共价键。在一些实施例中,L^CyA为-C(O)N(H)-、-C(O)N(H)CH_2-或共价键。在一些实施例中,L^CyA为-C(O)N(H)-或-C(O)N(H)CH_2-。在一些实施例中,L^CyA为-C(O)N(H)-。在一些实施例中,L^CyA为-C(O)N(H)CH_2-。在一些实施例中,L^CyA选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0173] 如上文一般性定义,R^1A为被r^1个R^1C取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^1A为R^A。在一些实施例中,R^1A为被r^1个R^1C取代的R^B。

[0174] 在一些实施例中,R^1A为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^1A被r^1个R^1C取代。

[0175] 在一些实施例中,R^1A为被r^1个R^1C取代的苯基。在一些实施例中,R^1A为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中R^1A被r^1个R^1C取代。在一些实施例中,R^1A为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中R^1A被r^1个R^1C取代。

[0176] 在一些实施例中,R^1A为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其中R^1A被r^1个R^1C取代。

[0177] 在一些实施例中,R^1A为被独立地选自以下的r^1个基团取代的苯基:氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)_2R、-S(O)_2NR_2、-S(O)_2F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)_2NR_2、-N(R)S(O)_2R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)_2和任选地被取代的C_1-6芳族基。在一些实施例中,R^1A为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中R^1A被独立地选自以下的r^1个基团取代:氧代基、卤素、-CN、-

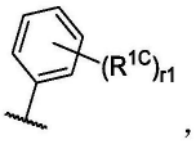
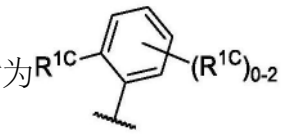
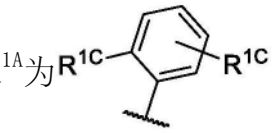
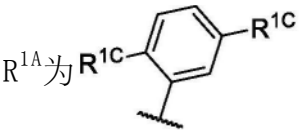
NO_2、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。在一些实施例中,R^{1A}是苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环,其中R^{1A}被独立地选自以下的r^1个基团取代:氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。

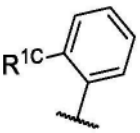
[0178] 在一些实施例中,R^{1A}为被1-3个R^{1C}取代的苯基。在一些实施例中,R^{1A}为被2个R^{1C}取代的苯基。在一些实施例中,R^{1A}为被1个R^{1C}取代的苯基。

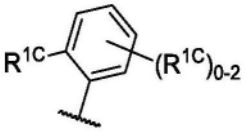
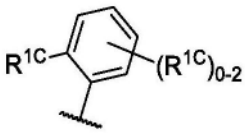
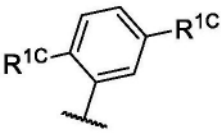
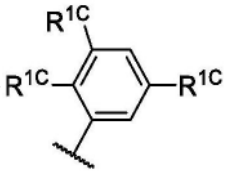
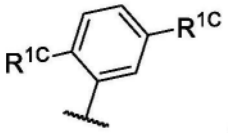
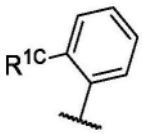
[0179] 在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自以下的1-3个基团取代的苯基:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自以下的1-3个基团取代的苯基:卤素和任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$和$-CF_3$的1-3个基团取代的苯基。

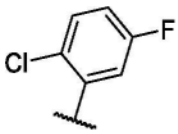
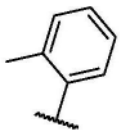
[0180] 在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自以下的2个基团取代的苯基:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自以下的2个基团取代的苯基:卤素和任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被独立地选自氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$和$-CF_3$的2个基团取代的苯基。

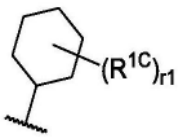
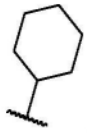
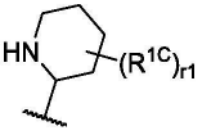
[0181] 在一些实施例中,R^{1A}为被选自以下的一个基团取代的苯基:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被以下取代的苯基:一个卤素或任选被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{1A}为被一个氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$或$-CF_3$取代的苯基。

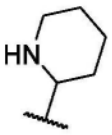
[0182] 在一些实施例中,R^{1A}为  其中R^{1C}和r^1如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^{1A}为  其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^{1A}为  其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^{1A}为  其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和

子类中所定义。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}如本文的实施例以及类别和子类中所定义。

[0183] 在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}在每次出现时独立地为氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$或$-CF_3$。在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。

[0184] 在一些实施例中，R^{1A}为  。在一些实施例中，R^{1A}为  。

[0185] 在一些实施例中，R^{1A}为  其中R^{1C}和r^1如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中，R^{1A}为  。在一些实施例中，R^{1A}为  在一些实

施例中,R^{1A}为 

。

[0186] 在一些实施例中,R^{1A}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或氘。

[0187] 在一些实施例中,R^{1A}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0188] 在一些实施例中,R^{1A}为氧代基。在一些实施例中,R^{1A}为卤素。在一些实施例中,R^{1A}为-CN。在一些实施例中,R^{1A}为$-NO_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-OR。在一些实施例中,R^{1A}为-SR。在一些实施例中,R^{1A}为$-NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{1A}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1A}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{1A}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{1A}为$-C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{1A}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{1A}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1A}为$-P(O)R_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{1A}为$-B(OR)_2$。在一些实施例中,R^{1A}为氘。

[0189] 在一些实施例中,R^{1A}为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0190] 在一些实施例中,R^{1A}为卤素、-CN或$-NO_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-OR、-SR或$-NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1A}为-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{1A}为-OC(O)R或$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1A}为$-P(O)R_2$或-P(O)(R)OR。

[0191] 在一些实施例中,R^{1A}为-OR、-OC(O)R或$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-SR、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

[0192] 在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$或$-S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{1A}为-S(O)R、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1A}为-SR、$-S(O)_2R$或-S(O)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1A}为$-S(O)_2NR_2$或$-S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1A}为-SR、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$或-S(O)R。

[0193] 在一些实施例中,R^{1A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例

中，R^{1A}为-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中，R^{1A}为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{1A}为-N(R)C(O)NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$NR$_2$。在一些实施例中，R^{1A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0194] 在一些实施例中，R^{1A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{1A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{1A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0195] 在一些实施例中，R^{1A}为C_{1-6}脂族链；苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0196] 在一些实施例中，R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中，R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的苯基。在一些实施例中，R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的萘基。在一些实施例中，R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中所述环被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中所述环被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^{1A}为被r^1个R^{1C}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中，R^{1A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；其中所述环被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其中所述环被r^1个R^{1C}取代。

[0197] 在一些实施例中，R^{1A}为苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0198] 在一些实施例中，R^{1A}为苯基；萘基；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0199] 在一些实施例中，R^{1A}为苯基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0200] 在一些实施例中，R^{1A}为苯基或萘基；其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中，R^{1A}为

具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0201] 在一些实施例中,R^{1A}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0202] 在一些实施例中,R^{1A}为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0203] 在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0204] 在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^1个R^{1C}取代。在一些实施例中,R^{1A}为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^1个R^{1C}取代。

[0205] 在一些实施例中,R^{1A}选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0206] 如上文一般性定义,R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^{2A}为R^A。在一些实施例中,R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的R^B。

[0207] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;

具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。

[0208] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。

[0209] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被独立地选自以下的r^2个基团取代:氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。在一些实施例中,R^{2A}为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中R^{2A}被独立地选自以下的r^2个基团取代:氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。在一些实施例中,R^{2A}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的r^2个基团取代:氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。

[0210] 在一些实施例中,R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的苯基。在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自以下的r^2个基团取代的苯基:氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$和任选地被取代的C_{1-6}芳族基。

[0211] 在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自以下的1-3个基团取代的苯基:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自以下的1-3个基团取代的苯基:卤素和任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$和$-CF_3$的1-3个基团取代的苯基。

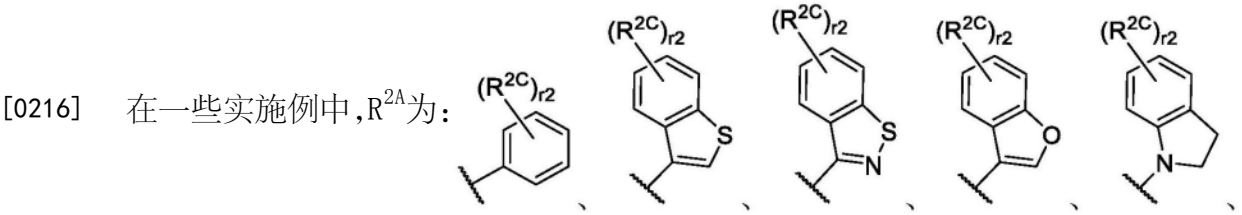
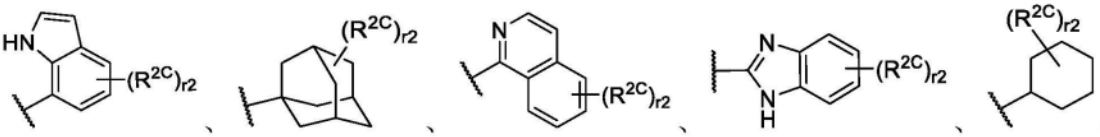
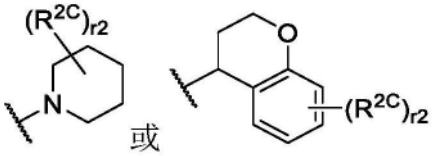
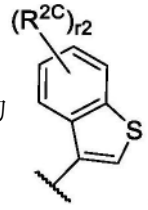
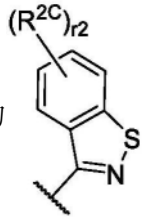
[0212] 在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自以下的2个基团取代的苯基:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{2A}为被独立地选自以下的2个基团取代的苯基:卤素和任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例

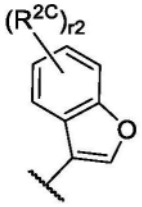
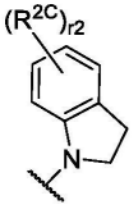
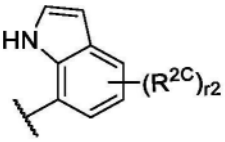
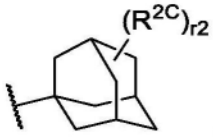
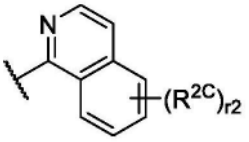
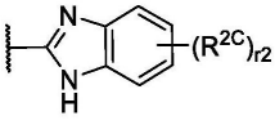
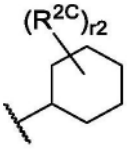
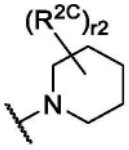
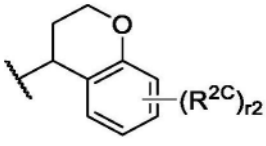
中,R^{2A}为被独立地选自氟、氯、-CH_3、-CHF_2和-CF_3的2个基团取代的苯基。

[0213] 在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的r^2个基团取代:氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$和任选地被取代的$C_{1-6}$芳族基。

[0214] 在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的r^2个基团取代:氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$和任选地被取代的$C_{1-6}$芳族基。

[0215] 在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的0-2个基团取代:卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)和任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的0-2个基团取代:卤素和任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中R^{2A}被独立地选自以下的0-2个基团取代:氟、氯、-CH_3、-CHF_2和-CF_3。

[0216] 在一些实施例中,R^{2A}为: 


或,其中R^{2C}和r^2如本文的实施例以及类别和子类中所定义。在一些实施例中,R^{2A}为  。在一些实施例中,R^{2A}为  。在一些实施例中,R^{2A}为


在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 
在一些实施例中，R^{2A}为 

[0217] 在一些实施例中，R^{2A}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或氘。

[0218] 在一些实施例中，R^{2A}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0219] 在一些实施例中，R^{2A}为氧代基。在一些实施例中，R^{2A}为卤素。在一些实施例中，R^{2A}为-CN。在一些实施例中，R^{2A}为$-NO_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-OR。在一些实施例中，R^{2A}为-SR。在一些实施例中，R^{2A}为$-NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为$-S(O)_2R$。在一些实施例中，R^{2A}为$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为$-S(O)_2F$。在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为$-S(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{2A}为-C(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为-C(O)OR。在一些实施例中，R^{2A}为$-C(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中，R^{2A}为-OC(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为$-N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为$-N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，R^{2A}为$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^{2A}为$-P(O)R_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中，R^{2A}为$-B(OR)_2$。在一些实施例中，R^{2A}为氘。

[0220] 在一些实施例中，R^{2A}为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0221] 在一些实施例中，R^{2A}为卤素、-CN或$-NO_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-OR、-SR或$-NR_2$。在

一些实施例中，R^{2A}为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{2A}为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR$_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中，R^{2A}为-OC(O)R或-OC(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR$_2$、-N(R)C(NR)NR$_2$、-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中，R^{2A}为-P(O)R$_2$或-P(O)(R)OR。

[0222] 在一些实施例中，R^{2A}为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{2A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR$_2$、-N(R)C(NR)NR$_2$、-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0223] 在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{2A}为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{2A}为-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)R。

[0224] 在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0225] 在一些实施例中，R^{2A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR$_2$。在一些实施例中，R^{2A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{2A}为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0226] 在一些实施例中，R^{2A}为C_{1-6}脂族链；苯基；萘基；立方烷基；金刚烷基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0227] 在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的苯基。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的萘基。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的立方烷基。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的金刚烷基。在一些实施例中，R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中所述环被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中，R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中所述环被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^{2A}为被r^2个R^{2C}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中，R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；其中所述环被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中，R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其中所述环被r^2个R^{2C}取代。

[0228] 在一些实施例中，R^{2A}为苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中，R^{2A}为立方烷基；金刚烷基；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元

饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0229] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0230] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0231] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基或萘基;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0232] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为立方烷基;金刚烷基;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0233] 在一些实施例中,R^{2A}为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为萘基;立方烷基;金刚烷基;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0234] 在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链;立方烷基;金刚烷基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不

饱和双环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0235] 在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链、立方烷基、金刚烷基、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^2个R^{2C}取代。在一些实施例中,R^{2A}为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^2个R^{2C}取代。

[0236] 在一些实施例中,R^{2A}选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0237] 如上文一般性定义,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^{XA}为R^A。在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的R^B。

[0238] 在一些实施例中,R^{XA}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或氘。

[0239] 在一些实施例中,R^{XA}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0240] 在一些实施例中,R^{XA}为氧代基。在一些实施例中,R^{XA}为卤素。在一些实施例中,R^{XA}为-CN。在一些实施例中,R^{XA}为$-NO_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-OR。在一些实施例中,R^{XA}为-SR。在一些实施例中,R^{XA}为$-NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{XA}为$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为$-S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XA}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{XA}为$-C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{XA}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{XA}为$-P(O)R_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{XA}为$-B(OR)_2$。在一些实施例中,R^{XA}为氘。

[0241] 在一些实施例中,R^{XA}为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0242] 在一些实施例中,R^{XA}为卤素、-CN或$-NO_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-OR、-SR或$-NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XA}为-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{XA}为-OC(O)R或$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、-N(R)C(NR)

NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{XA}为-P(O)R_2或-P(O)(R)OR。

[0243] 在一些实施例中,R^{XA}为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XA}为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0244] 在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XA}为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)$_2NR_2$、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XA}为-S(O)$_2NR_2$或-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XA}为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)R。

[0245] 在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XA}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0246] 在一些实施例中,R^{XA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0247] 在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0248] 在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的苯基。在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的萘基。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^{XA}为被r^3个R^{XC}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中所述环被r^3个R^{XC}取代。

[0249] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0250] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双

环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0251] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0252] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0253] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基或萘基;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0254] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0255] 在一些实施例中,R^{XA}为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0256] 在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些

实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0257] 在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^3个R^{XC}取代。在一些实施例中,R^{XA}为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^3个R^{XC}取代。

[0258] 在一些实施例中,R^{XA}选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0259] 如上文一般性定义,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^{YA}为R^A。在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的R^B

[0260] 在一些实施例中,R^{YA}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或氘。

[0261] 在一些实施例中,R^{YA}为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0262] 在一些实施例中,R^{YA}为氧代基。在一些实施例中,R^{YA}为卤素。在一些实施例中,R^{YA}为-CN。在一些实施例中,R^{YA}为$-NO_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-OR。在一些实施例中,R^{YA}为-SR。在一些实施例中,R^{YA}为$-NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{YA}为$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{YA}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为$-S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{YA}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{YA}为$-C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{YA}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{YA}为$-P(O)R_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{YA}为$-B(OR)_2$。在一些实施例中,R^{YA}为氘。

[0263] 在一些实施例中,R^{YA}为卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。

[0264] 在一些实施例中,R^{YA}为卤素、-CN或$-NO_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-OR、-SR或$-NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{YA}为-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{YA}为-OC(O)R或$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{YA}为$-P(O)R_2$或-P(O)(R)OR。

[0265] 在一些实施例中,R^{YA}为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YA}为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YA}$为-$NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0266] 在一些实施例中,R^{YA}为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{YA}$为-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YA}$为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,$R^{YA}$为-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YA}$为-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{YA}$为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)R。

[0267] 在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{YA}$为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{YA}$为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0268] 在一些实施例中,R^{YA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YA}为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0269] 在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0270] 在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的苯基。在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的萘基。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^{YA}为被r^4个R^{YC}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中所述环被r^4个R^{YC}取代。

[0271] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0272] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0273] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0274] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0275] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基或萘基;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代

[0276] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0277] 在一些实施例中,R^{YA}为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0278] 在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂

芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0279] 在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^4个R^{YC}取代。在一些实施例中,R^{YA}为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^4个R^{YC}取代。

[0280] 在一些实施例中,R^{YA}选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0281] 如上文一般性定义,R^L为被r^5个R^{LC}取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^L为R^A。在一些实施例中,R^L为被r^5个R^{LC}取代的R^B。

[0282] 在一些实施例中,R^L为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或氘。

[0283] 在一些实施例中,R^L为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0284] 在一些实施例中,R^L为氧代基。在一些实施例中,R^L为卤素。在一些实施例中,R^L为-CN。在一些实施例中,R^L为-NO_2。在一些实施例中,R^L为-OR。在一些实施例中,R^L为-SR。在一些实施例中,R^L为-NR_2。在一些实施例中,R^L为-S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^L为-S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^L$为-S(O)R。在一些实施例中,$R^L$为-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^L$为-C(O)R。在一些实施例中,$R^L$为-C(O)OR。在一些实施例中,$R^L$为-C(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,$R^L$为-OC(O)R。在一些实施例中,$R^L$为-OC(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)C(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)C(NR)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^L$为-P(O)$R_2$。在一些实施例中,$R^L$为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,$R^L$为-B(OR)$_2$。在一些实施例中,$R^L$为氘。

[0285] 在一些实施例中,R^L为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0286] 在一些实施例中,R^L为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^L为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^L为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^L$为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,$R^L$为-OC(O)R或-OC(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^L$为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^L$为-P(O)$R_2$或-P(O)(R)OR。

[0287] 在一些实施例中,R^L为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^L为-SR、-S

$(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$或$-S(O)(NR)R$。在一些实施例中，R^L为$-NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

[0288] 在一些实施例中，R^L为$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$或$-S(O)_2F$。在一些实施例中，R^L为$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$或$-S(O)(NR)R$。在一些实施例中，R^L为$-SR$、$-S(O)R$或$-S(O)R$。在一些实施例中，R^L为$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)NR_2$或$-S(O)(NR)R$。在一些实施例中，R^L为$-S(O)_2NR_2$或$-S(O)NR_2$。在一些实施例中，R^L为$-SR$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$或$-S(O)R$。

[0289] 在一些实施例中，R^L为$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$或$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中，R^L为$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^L为$-N(R)C(O)OR$或$-N(R)C(O)R$。在一些实施例中，R^L为$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，R^L为$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$或$-N(R)S(O)_2R$。

[0290] 在一些实施例中，R^L为$-NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$或$-N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中，R^L为$-NR_2$、$-N(R)C(O)OR$或$-N(R)C(O)R$。在一些实施例中，R^L为$-NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$或$-N(R)S(O)_2R$。

[0291] 在一些实施例中，R^L为C_{1-6}脂族链；苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0292] 在一些实施例中，R^L为被r^5个R^{LC}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中，R^L为被r^5个R^{LC}取代的苯基。在一些实施例中，R^L为被r^5个R^{LC}取代的萘基。在一些实施例中，R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中所述环被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中，R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中所述环被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中，R^L为被r^5个R^{LC}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^L为被r^5个R^{LC}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中，R^L为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；其中所述环被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中，R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其中所述环被r^5个R^{LC}取代。

[0293] 在一些实施例中，R^L为苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0294] 在一些实施例中，R^L为苯基；萘基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中，R^L为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；5-12元饱和或部分不饱和双环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环；其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0295] 在一些实施例中，R^L为苯基；萘基；3-7元饱和或部分不饱和单环碳环；或5-12元饱

和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0296] 在一些实施例中,R^L为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0297] 在一些实施例中,R^L为苯基或萘基;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0298] 在一些实施例中,R^L为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0299] 在一些实施例中,R^L为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

[0300] 在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的

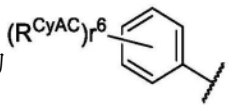
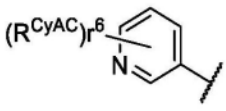
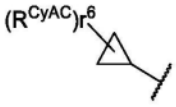
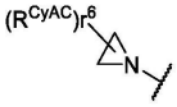
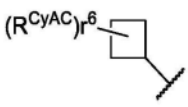
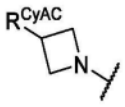
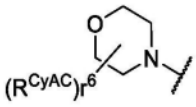
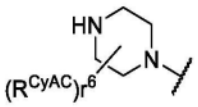
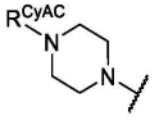
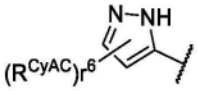
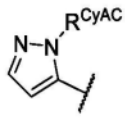
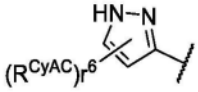
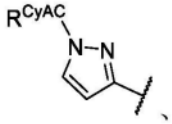
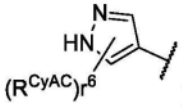
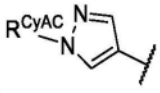
3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

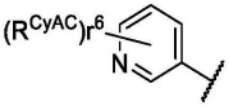
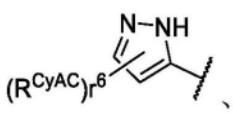
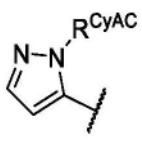
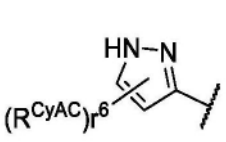
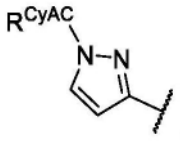
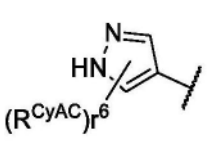
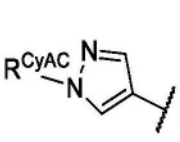
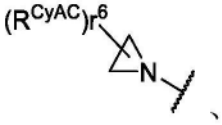
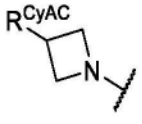
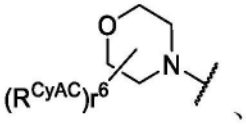
[0301] 在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^5个R^{LC}取代。在一些实施例中,R^L为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^5个R^{LC}取代。

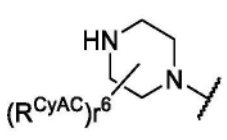
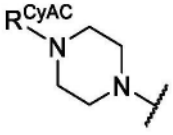
[0302] 在一些实施例中,R^L选自表1中的化合物中所描绘的基团。

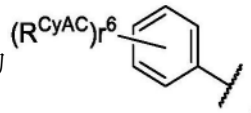
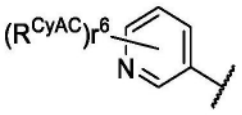
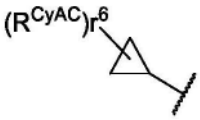
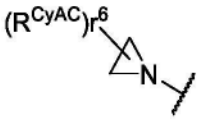
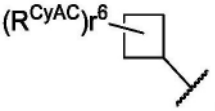
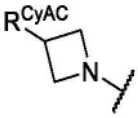
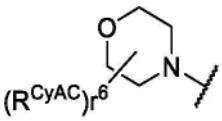
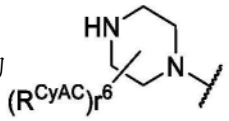
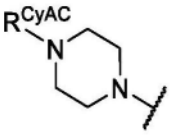
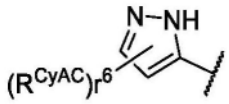
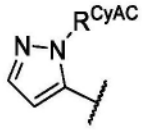
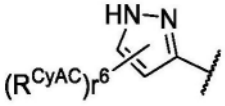
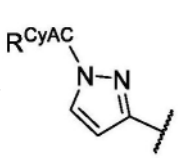
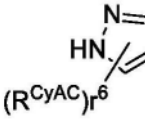
[0303] 如上文一般所定义,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的R^A或R^B。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为R^A。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的R^B。

[0304] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中每个环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-2个氮原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。

[0305] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

[0306] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  、  、  、  、  、  或  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  、  、  、


或

。

[0307] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为  。

[0308] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为任选地被以下取代的C_{1-6}脂族基:(i)1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团,和(ii)1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为如下的C_{1-6}脂

族基:(i)被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代,和(ii)任选地被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为任选地被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被1或2个独立地选自-O-(C_{1-6}脂族基)、-OH、-N(C_{1-6}脂族基)$_2$和-CN的基团取代的C_{1-6}脂族基。

[0309] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为任选地被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被1、2或3个独立地选自卤素和氘的原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。

[0310] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或氘。

[0311] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0312] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时为氧代基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时为-CN。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时为-NO_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-SR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时为-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-S(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(NR)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-P(O)$R_2$。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-B(OR)$_2$。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时为氘。

[0313] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0314] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-P(O)$R_2$或-P(O)(R)OR。

[0315] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-$NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0316] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)R。

[0317] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{CyAA}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0318] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0319] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0320] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的C_{1-6}脂族链。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的苯基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的萘基。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^{CyAA}在

每次出现时独立地为被r^6个R^{CyAC}取代的5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其中所述环被r^6个R^{CyAC}取代。

[0321] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0322] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0323] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0324] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0325] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基或萘基;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0326] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次

出现时独立地为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0327] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0328] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0329] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;其各自被r^6个R^{CyAC}取代。

[0330] 在一些实施例中,R^{CyAA}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0331] 如上文一般性定义,R^A在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0332] 在一些实施例中,R^A在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SF_5、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0333] 在一些实施例中,R^A为氧代基。在一些实施例中,R^A为卤素。在一些实施例中,R^A为-

CN。在一些实施例中,R^A为-NO_2。在一些实施例中,R^A为-OR。在一些实施例中,R^A为-SF_5。在一些实施例中,R^A为-SR。在一些实施例中,R^A为-NR_2。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2R$。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2F$。在一些实施例中,R^A为-S(O)R。在一些实施例中,R^A为-$S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^A为-C(O)R。在一些实施例中,R^A为-C(O)OR。在一些实施例中,R^A为-$C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^A为-OC(O)R。在一些实施例中,R^A为-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^A为-$N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-$N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-$N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^A为-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^A为-$P(O)R_2$。在一些实施例中,R^A为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^A为-$B(OR)_2$。在一些实施例中,R^A为氘。

[0334] 在一些实施例中,R^A为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或-$B(OR)_2$。

[0335] 在一些实施例中,R^A为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^A为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^A为-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^A为-OC(O)R或-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^A为-$P(O)R_2$或-P(O)(R)OR。

[0336] 在一些实施例中,R^A为-OR、-OC(O)R或-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-SR、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^A为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。

[0337] 在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$或-$S(O)_2F$。在一些实施例中,R^A为-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^A为-SR、-$S(O)_2R$或-S(O)R。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^A为-$S(O)_2NR_2$或-$S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^A为-SR、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$或-S(O)R。

[0338] 在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^A为-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)NR_2或-$N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^A为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-$N(R)S(O)_2R$。

[0339] 在一些实施例中,R^A为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^A为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^A为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-$N(R)S(O)_2R$。

[0340] 在一些实施例中,R^A选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0341] 如上文一般性定义,R^B在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;立方烷基;金刚烷基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部

分不饱和双环杂环。

[0342] 在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链。在一些实施例中,R^B为苯基。在一些实施例中,R^B为萘基。在一些实施例中,R^B为立方烷基。在一些实施例中,R^B为金刚烷基。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,R^B为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^B为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0343] 在一些实施例中,R^B为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0344] 在一些实施例中,R^B为苯基;萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,R^B为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0345] 在一些实施例中,R^B为苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0346] 在一些实施例中,R^B为苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^B为萘基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0347] 在一些实施例中,R^B为苯基或萘基。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,R^B为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0348] 在一些实施例中,R^B为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R^B为3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^B为萘基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,

R^B为5-12元饱和或部分不饱和双环碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0349] 在一些实施例中,R^B为苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^B为萘基或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^B为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。

[0350] 在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;5-12元饱和或部分不饱和双环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和双环杂环。在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链;苯基;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;3-7元饱和或部分不饱和单环碳环;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。

[0351] 在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或5-12元饱和或部分不饱和双环碳环。在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链、3-7元饱和或部分不饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^B为C_{1-6}脂族链、苯基或3-7元饱和或部分不饱和单环碳环。

[0352] 在一些实施例中,R^B选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0353] 如上文一般性定义,R^{1C}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0354] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0355] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0356] 在一些实施例中,R^{1C}为氧代基。在一些实施例中,R^{1C}为氘。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{1C}为-CN。在一些实施例中,R^{1C}为-NO_2。在一些实施例中,R^{1C}为-OR。在一些实施例中,R^{1C}为-SR。在一些实施例中,R^{1C}为-NR_2。在一些实施例中,R^{1C}为-$S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1C}为-$S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-$S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{1C}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{1C}为-$S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1C}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{1C}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{1C}为-$C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{1C}为-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{1C}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{1C}为-$N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-$N(R)C(NR)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-$N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1C}为-$P(O)R_2$。在一些实施例中,R^{1C}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{1C}为-$B(OR)_2$。

[0357] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或-$B(OR)_2$。

[0358] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$P(O)R_2$或-P(O)(R)OR。

[0359] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-$OC(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-SR、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2F$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。

[0360] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$或-$S(O)_2F$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-S(O)R、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-SR、-$S(O)_2R$或-S(O)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$S(O)_2NR_2$或-$S(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-SR、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$或-S(O)R。

[0361] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-$N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-$N(R)S(O)_2R$。

[0362] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-$N(R)C(O)NR_2$。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。

在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)$S(O)_2$R。

[0363] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0364] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0365] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0366] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0367] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1C}为苯基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0368] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0369] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0370] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0371] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(C_{1-6}脂族基)或C_{1-6}脂族基;其中每个C_{1-6}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为氟、氯、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。

[0372] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2NR_2$、-$S(O)_2$F、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C

(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$,或任选被取代的C_{1-6}脂族基。

[0373] 在一些实施例中,R^{1C}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0374] 如上文一般性定义,R^{2C}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0375] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0376] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0377] 在一些实施例中,R^{2C}为氧代基。在一些实施例中,R^{2C}为氘。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{2C}为-CN。在一些实施例中,R^{2C}为-NO_2。在一些实施例中,R^{2C}为-OR。在一些实施例中,R^{2C}为-SR。在一些实施例中,R^{2C}为-NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)$_2$F。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{2C}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{2C}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{2C}为-C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{2C}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{2C}为-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)C(NR)NR_2。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{2C}为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{2C}为-P(O)R_2。在一些实施例中,R^{2C}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{2C}为-B(OR)$_2$。

[0378] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0379] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-S(O)

$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR$_2$或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR$_2$、-N(R)C(NR)NR$_2$、-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-P(O)R$_2$或-P(O)(R)OR。

[0380] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR$_2$、-N(R)C(NR)NR$_2$、-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0381] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$NR$_2$、-S(O)NR$_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$NR$_2$或-S(O)R。

[0382] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR$_2$或-N(R)S(O)$_2$NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0383] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR$_2$。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为-NR$_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0384] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为任选被取代的C$_{1-6}$脂族基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0385] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为任选被取代的C$_{1-6}$脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0386] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为任选被取代的C$_{1-6}$脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0387] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4

个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0388] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{2C}为苯基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0389] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0390] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0391] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0392] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(C_{1-6}脂族基)或C_{1-6}脂族基;其中每个C_{1-6}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$或$-CF_3$。

[0393] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、-N(R)C(NR)NR_2、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$,或任选被取代的C_{1-6}脂族基。

[0394] 在一些实施例中,R^{2C}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0395] 如上文一般性定义,R^{XC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、-N(R)C(NR)NR_2、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0396] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、-N(R)C(NR)NR_2、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0397] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)

NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0398] 在一些实施例中,R^{XC}为氧代基。在一些实施例中,R^{XC}为氘。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{XC}为-CN。在一些实施例中,R^{XC}为-NO_2。在一些实施例中,R^{XC}为-OR。在一些实施例中,R^{XC}为-SR。在一些实施例中,R^{XC}为-NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)$_2$F。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XC}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{XC}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{XC}为-C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{XC}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{XC}为-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)C(NR)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XC}为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{XC}为-P(O)R_2。在一些实施例中,R^{XC}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{XC}为-B(OR)$_2$。

[0399] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0400] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-P(O)R_2或-P(O)(R)OR。

[0401] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0402] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2NR_2$、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2NR_2$或-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)R。

[0403] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些

实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0404] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0405] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0406] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0407] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0408] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0409] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{XC}为苯基。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0410] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0411] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0412] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0413] 在一些实施例中,R^{XC}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0414] 如上文一般性定义,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C

(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2R$、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0415] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2R$、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0416] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2R$、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0417] 在一些实施例中,R^{YC}为氧代基。在一些实施例中,R^{YC}为氘。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{YC}为-CN。在一些实施例中,R^{YC}为-NO_2。在一些实施例中,R^{YC}为-OR。在一些实施例中,R^{YC}为-SR。在一些实施例中,R^{YC}为-NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)$_2F$。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)R。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{YC}为-C(O)R。在一些实施例中,R^{YC}为-C(O)OR。在一些实施例中,R^{YC}为-C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{YC}为-OC(O)R。在一些实施例中,R^{YC}为-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)C(NR)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{YC}为-N(R)S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{YC}为-P(O)R_2。在一些实施例中,R^{YC}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{YC}为-B(OR)$_2$。

[0418] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2R$、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0419] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-P(O)R_2或-P(O)(R)OR。

[0420] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-$NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0421] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)R。

[0422] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{YC}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0423] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0424] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0425] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0426] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0427] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0428] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{YC}为苯基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0429] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0430] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0431] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0432] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$,或任选被取代的$C_{1-6}$脂族基。

[0433] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-OH、-O-(任选被取代的C_{1-3}脂族基)或任选被取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为卤素、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被1-3个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氟、氯、-OH、-OCH_3、-OCF_3、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氟或-OH。

[0434] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(任选被取代的C_{1-3}脂族基)或任选被取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被1-3个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、氟、氯、-CN、-OH、-OCH_3、-OCF_3、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、-CN、氟或-OH。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、-CN、-CH_3或-CHF_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氘、-CN、-CH_3或-CHF_2。

[0435] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-OH、-O-(任选被取代的C_{1-3}脂族基)或任选被取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被1-3个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、氟、氯、-CN、-OH、-OCH_3、-OCF_3、-CH_3、-CHF_2或-CF_3。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、-CN、氟或-OH。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为氧代基、-CN、-CH_3或-CHF_2。在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为-CN、-CH_3或-CHF_2。

[0436] 在一些实施例中,R^{YC}在每次出现时独立地为选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0437] 如上文一般性定义,R^{LC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-

SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0438] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR、-B(OR)$_2$或选自以下的任选被取代的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0439] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:$C_{1-6}$脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0440] 在一些实施例中,R^{LC}为氧代基。在一些实施例中,R^{LC}为氘。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中,R^{LC}为-CN。在一些实施例中,R^{LC}为-NO_2。在一些实施例中,R^{LC}为-OR。在一些实施例中,R^{LC}为-SR。在一些实施例中,R^{LC}为-NR_2。在一些实施例中,R^{LC}为-S(O)$_2$R。在一些实施例中,R^{LC}为-S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{LC}$为-S(O)R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-C(O)R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-C(O)OR。在一些实施例中,$R^{LC}$为-C(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,$R^{LC}$为-OC(O)R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-OC(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)C(O)R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)C(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)C(NR)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{LC}$为-P(O)$R_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,$R^{LC}$为-B(OR)$_2$。

[0441] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-P(O)$R_2$、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0442] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,

R^{LC}在每次出现时独立地为-P(O)R_2或-P(O)(R)OR。

[0443] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$_2$F、-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-$NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。

[0444] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$_2$F。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R或-S(O)R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)$NR_2$或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$或-S(O)R。

[0445] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2$$NR_2$或-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$$NR_2$。在一些实施例中,$R^{LC}$在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0446] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2$R。

[0447] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0448] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0449] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0450] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0451] 在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{LC}为苯基。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-4

个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0452] 在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0453] 在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0454] 在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0455] 在一些实施例中，R^{LC}在每次出现时独立地为选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0456] 如上文一般性定义，R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0457] 在一些实施例中，R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR、$-B(OR)_2$或选自以下的任选被取代的基团：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0458] 在一些实施例中，R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)_2F$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-P(O)R_2$、-P(O)(R)OR或$-B(OR)_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环；和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0459] 在一些实施例中，R^{CyAC}为氧代基。在一些实施例中，R^{CyAC}为氘。在一些实施例中，R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素。在一些实施例中，R^{CyAC}为-CN。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-NO_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为-OR。在一些实施例中，R^{CyAC}为-SR。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-NR_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-S(O)_2R$。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-S(O)_2F$。在一些实施例中，R^{CyAC}为-S(O)R。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-S(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为-S(O)(NR)R。在一些实施例中，R^{CyAC}为-C(O)R。在一些实施例中，R^{CyAC}为-C(O)OR。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-C(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为-C(O)N(R)OR。在一些实施例中，R^{CyAC}为-OC(O)R。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-OC(O)NR_2$。在一些实施例中，R^{CyAC}为-N(R)C(O)OR。在一些实施例中，R^{CyAC}为-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^{CyAC}为$-N(R)C(O)NR_2$。在一

些实施例中,R^{CyAC}为-N(R)C(NR)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}为-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{CyAC}为-N(R)S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{CyAC}为-P(O)R_2。在一些实施例中,R^{CyAC}为-P(O)(R)OR。在一些实施例中,R^{CyAC}为-B(OR)$_2$。

[0460] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-S(O)(NR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$、-N(R)S(O)$_2R$、-P(O)R_2、-P(O)(R)OR或-B(OR)$_2$。

[0461] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素、-CN或-NO_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-OR、-SR或-NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2或-C(O)N(R)OR。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-P(O)R_2或-P(O)(R)OR。

[0462] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-OR、-OC(O)R或-OC(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$、-S(O)$_2F$、-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2R$。

[0463] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)$_2F$。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-S(O)R、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2R$或-S(O)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2NR_2$、-S(O)NR_2或-S(O)(NR)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-S(O)$_2NR_2$或-S(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-SR、-S(O)$_2R$、-S(O)$_2NR_2$或-S(O)R。

[0464] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)S(O)$_2NR_2$或-N(R)S(O)$_2R$。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2NR_2$。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2R$。

[0465] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)C(O)NR_2。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR或-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为-NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R或-N(R)S(O)$_2R$。

[0466] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0467] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2

个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0468] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0469] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0470] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAC}为苯基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0471] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0472] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0473] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0474] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-O-(C_{1-3}脂族基)或C_{1-3}脂族基,其中每个C_{1-3}脂族基任选地被1-3个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为氧代基、氘、氟、氯、-CN、-OH、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-CH_3$、$-CHF_2$或$-CF_3$。

[0475] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(任选被取代的C_{1-6}脂族基)或任选被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素、-CN、-O-(C_{1-6}脂族基)或C_{1-6}脂族基;其中每个C_{1-6}脂族基任选地被一或多个卤素原子取代。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为卤素或任选地被1-3个卤素取代的C_{1-3}脂族基。在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地为氟、氯、$-CH_3$、$-CHF_2$或$-CF_3$。

[0476] 在一些实施例中,R^{CyAC}在每次出现时独立地选自表1中的化合物中描绘的基团。

[0477] 如上文一般性定义,R在每次出现时独立地为氢,或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;或同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除所述氮以外具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳环;

[0478] 在一些实施例中,R为氢或选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除氮以外还具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

[0479] 在一些实施例中,R是氢。在一些实施例中,R为选自以下的任选被取代的基团:C_{1-6}脂族基;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R为氢、C_{1-6}脂族基、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0480] 在一些实施例中,R为任选地被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R为任选地被取代的苯基。在一些实施例中,R为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0481] 在一些实施例中,R为任选被取代的C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R为任选被取代的苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0482] 在一些实施例中,R为任选被取代的C_{1-6}脂族基或任选被取代的苯基。在一些实施例中,R为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选被取代的5-6元单环杂芳基环。

[0483] 在一些实施例中,R为选自以下的任选被取代的基团:苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环;和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0484] 在一些实施例中,R为C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R为苯基。在一些实施例中,R为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R为具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0485] 在一些实施例中,R为C_{1-6}脂族基或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R为苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0486] 在一些实施例中,R为C_{1-6}脂族基或苯基。在一些实施例中,R为具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0487] 在一些实施例中,R为苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和单环杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。

[0488] 在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起以形成除氮以外具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。在一些

实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子一起形成不具有除所述氮以外的额外杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

[0489] 在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元部分不饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂芳基环。

[0490] 在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元部分不饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子结合在一起形成除所述氮以外,具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂芳基环。

[0491] 在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子一起形成除所述氮以外不具有额外杂原子的4-7元饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子一起形成除所述氮以外不具有额外杂原子的4-7元部分不饱和环。在一些实施例中,同一氮上的两个R基团与其中间原子一起形成除所述氮以外不具有额外杂原子的4-7元杂芳基环。

[0492] 在一些实施例中,R选自表1中的化合物中所描绘的基团。

[0493] 如上文一般性定义,n为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,n为0。在一些实施例中,n为1。在一些实施例中,n为2。在一些实施例中,n为3。在一些实施例中,n为4。在一些实施例中,n为5。在一些实施例中,n为0或1。在一些实施例中,n为0、1或2。在一些实施例中,n为0、1、2或3。在一些实施例中,n为0、1、2、3或4。在一些实施例中,n为1或2。在一些实施例中,n为1、2或3。在一些实施例中,n为1、2、3或4。在一些实施例中,n为1、2、3、4或5。在一些实施例中,n为2或3。在一些实施例中,n为2、3或4。在一些实施例中,n为2、3、4或5。在一些实施例中,n为3或4。在一些实施例中,n为3、4或5。在一些实施例中,n为4或5。在一些实施例中,n选自表1中的化合物中表示的值。

[0494] 如上文一般性定义,r^1为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^1为0。在一些实施例中,r^1为1。在一些实施例中,r^1为2。在一些实施例中,r^1为3。在一些实施例中,r^1为4。在一些实施例中,r^1为5。在一些实施例中,r^1为0或1。在一些实施例中,r^1为0、1或2。在一些实施例中,r^1为0、1、2或3。在一些实施例中,r^1为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^1为1或2。在一些实施例中,r^1为1、2或3。在一些实施例中,r^1为1、2、3或4。在一些实施例中,r^1为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^1为2或3。在一些实施例中,r^1为2、3或4。在一些实施例中,r^1为2、3、4或5。在一些实施例中,r^1为3或4。在一些实施例中,r^1为3、4或5。在一些实施例中,r^1为4或5。在一些实施例中,r^1选自表1中的化合物中表示的值。

[0495] 如上文一般性定义,r^2为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^2为0。在一些实施例中,r^2为1。在一些实施例中,r^2为2。在一些实施例中,r^2为3。在一些实施例中,r^2为4。在一些实施例中,r^2为5。在一些实施例中,r^2为0或1。在一些实施例中,r^2为0、1或2。在一些实施例中,r^2为0、1、2或3。在一些实施例中,r^2为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^2为1或2。在一些实施

例中,r^2为1、2或3。在一些实施例中,r^2为1、2、3或4。在一些实施例中,r^2为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^2为2或3。在一些实施例中,r^2为2、3或4。在一些实施例中,r^2为2、3、4或5。在一些实施例中,r^2为3或4。在一些实施例中,r^2为3、4或5。在一些实施例中,r^2为4或5。在一些实施例中,r^2选自表1中的化合物中表示的值。

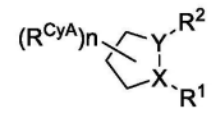
[0496] 如上文一般性定义,r^3为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^3为0。在一些实施例中,r^3为1。在一些实施例中,r^3为2。在一些实施例中,r^3为3。在一些实施例中,r^3为4。在一些实施例中,r^3为5。在一些实施例中,r^3为0或1。在一些实施例中,r^3为0、1或2。在一些实施例中,r^3为0、1、2或3。在一些实施例中,r^3为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^3为1或2。在一些实施例中,r^3为1、2或3。在一些实施例中,r^3为1、2、3或4。在一些实施例中,r^3为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^3为2或3。在一些实施例中,r^3为2、3或4。在一些实施例中,r^3为2、3、4或5。在一些实施例中,r^3为3或4。在一些实施例中,r^3为3、4或5。在一些实施例中,r^3为4或5。在一些实施例中,r^3选自表1中的化合物中表示的值。

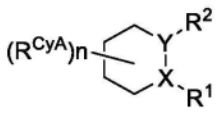
[0497] 如上文一般性定义,r^4为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^4为0。在一些实施例中,r^4为1。在一些实施例中,r^4为2。在一些实施例中,r^4为3。在一些实施例中,r^4为4。在一些实施例中,r^4为5。在一些实施例中,r^4为0或1。在一些实施例中,r^4为0、1或2。在一些实施例中,r^4为0、1、2或3。在一些实施例中,r^4为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^4为1或2。在一些实施例中,r^4为1、2或3。在一些实施例中,r^4为1、2、3或4。在一些实施例中,r^4为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^4为2或3。在一些实施例中,r^4为2、3或4。在一些实施例中,r^4为2、3、4或5。在一些实施例中,r^4为3或4。在一些实施例中,r^4为3、4或5。在一些实施例中,r^4为4或5。在一些实施例中,r^4选自表1中的化合物中表示的值。

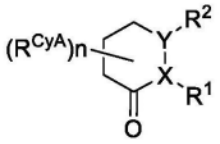
[0498] 如上文一般性定义,r^5为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^5为0。在一些实施例中,r^5为1。在一些实施例中,r^5为2。在一些实施例中,r^5为3。在一些实施例中,r^5为4。在一些实施例中,r^5为5。在一些实施例中,r^5为0或1。在一些实施例中,r^5为0、1或2。在一些实施例中,r^5为0、1、2或3。在一些实施例中,r^5为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^5为1或2。在一些实施例中,r^5为1、2或3。在一些实施例中,r^5为1、2、3或4。在一些实施例中,r^5为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^5为2或3。在一些实施例中,r^5为2、3或4。在一些实施例中,r^5为2、3、4或5。在一些实施例中,r^5为3或4。在一些实施例中,r^5为3、4或5。在一些实施例中,r^5为4或5。在一些实施例中,r^5选自表1中的化合物中表示的值。

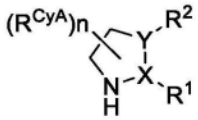
[0499] 如上文一般性定义,r^6为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^6为0。在一些实施例中,r^6为1。在一些实施例中,r^6为2。在一些实施例中,r^6为3。在一些实施例中,r^6为4。在一些实施例中,r^6为5。在一些实施例中,r^6为0或1。在一些实施例中,r^6为0、1或2。在一些实施例中,r^6为0、1、2或3。在一些实施例中,r^6为0、1、2、3或4。在一些实施例中,r^6为1或2。在一些实施例中,r^6为1、2或3。在一些实施例中,r^6为1、2、3或4。在一些实施例中,r^6为1、2、3、4或5。在一些实施例中,r^6为2或3。在一些实施例中,r^6为2、3或4。在一些实施例中,r^6为2、3、4或5。在一些实施例中,r^6为3或4。在一些实施例中,r^6为3、4或5。在一些实施例中,r^6为4或5。在一些实施例中,r^6选自表1中的化合物中表示的值。

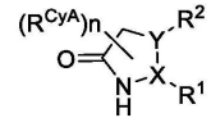
[0500] 在一些实施例中,本公开提供一种式I化合物,其中Cy^A选自本文中的实施例,形成式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX和XXXI化合物:

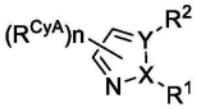

II

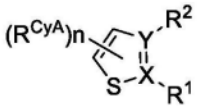

III

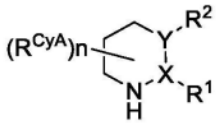

IV

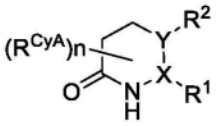

V

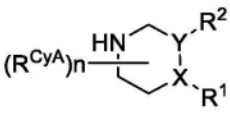

VI

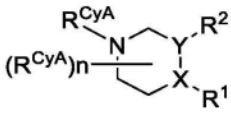

VII

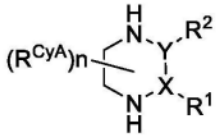

VIII


IX

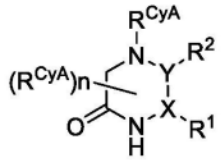

X

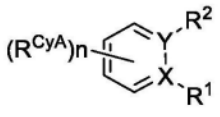

XI

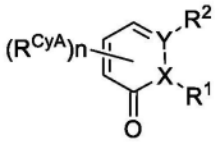

XII

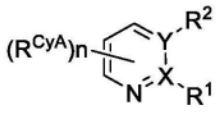

XIII

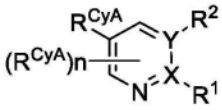
[0501]

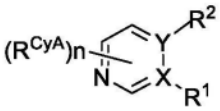

XIV

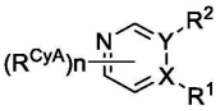

XV

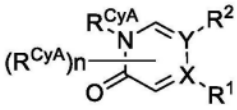

XVI

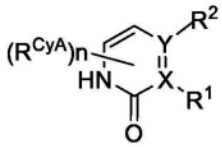

XVII

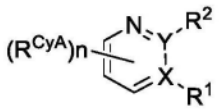

XVIII

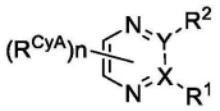

XIX

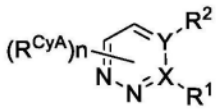

XX

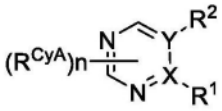

XXI

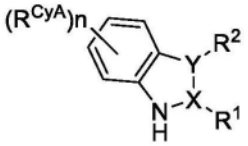

XXII

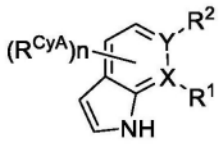

XXIII

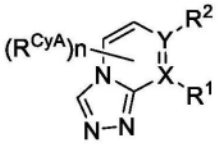

XXIV


XXV

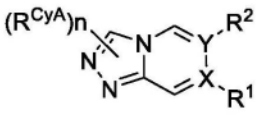

XXVI

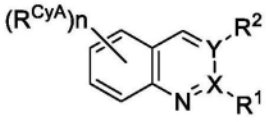

XXVII


XXVIII


XXIX

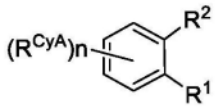
[0502]

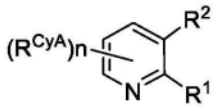

XXX

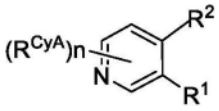

XXXI

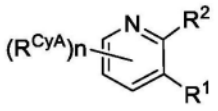
[0503] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^{CyA}、X、Y和n各自如本文中的实施例以及类别和子类中所定义。

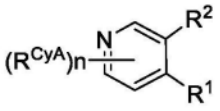
[0504] 在一些实施例中,本公开提供一种式I化合物,其中X为C且Y为C,形成式XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV和XLVI化合物:

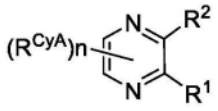

XXXII

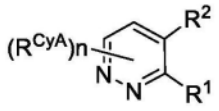

XXXIII

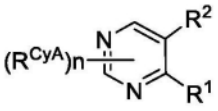

XXXIV


XXXV

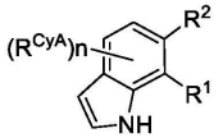

XXXVI

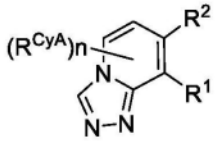

XXXVII

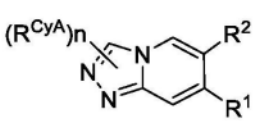

XXXVIII

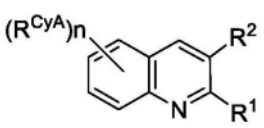

XXXIX

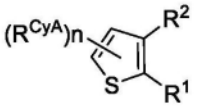
[0505]

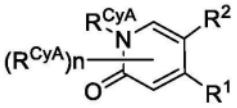

XL

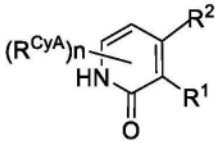

XLI


XLII


XLIII

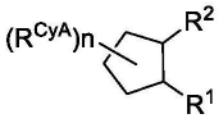

XLIV

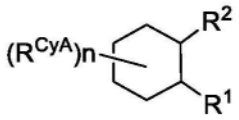

XLV

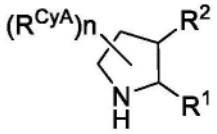

XLVI

[0506] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^{CyA}和n各自如本文中的实施例以及类别和子类中所定义。

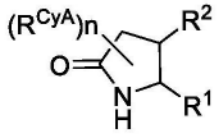
[0507] 在一些实施例中,本公开提供一种式I化合物,其中X为CH且Y为CH,形成式XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI和LII化合物:

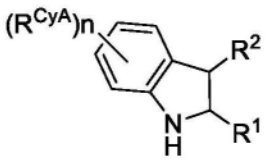

XLVII

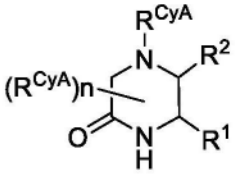

XLVIII


XLIX

[0508]


L

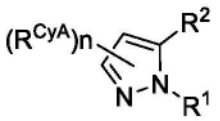

LI

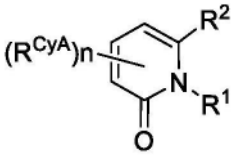

LII

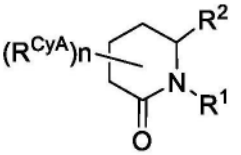
[0509] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^{CyA}和n各自如本文中的实施例以及类别和子类中所定义。

[0510] 在一些实施例中,本公开提供一种式I化合物,其中X为N且Y为C或CH,形成式LIII、LIV和LV化合物:

[0511]


LIII

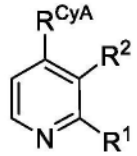

LIV


LV

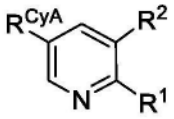
[0512] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^{CyA}和n各自如本文中的实施例以及类别和子

类中所定义。

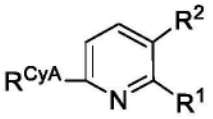
[0513] 在一些实施例中,本公开提供一种式XXXIII化合物,其中n为1,形成式LVI、LVII和LVIII化合物:

[0514] 

LVI



LVII



LVIII

[0515] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2和R^{CyA}各自如本文中的实施例以及类别和子类中所定义。

[0516] 在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中L^1为-N(H)-,且R^2为-N(R)C(O)-R^{2A}、-N(R)-R^{2A}或-R^{2A}。

[0517] 在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中L^1为-N(H)-,且R^2为-N(R)C(O)-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中L^1为-N(H)-,且R^2为-N(R)-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中L^1为-N(H)-,且R^2为-R^{2A}。

[0518] 在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中L^1为-N(H)-(即R^1为-N(H)-R^{1A})。

[0519] 在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(R)C(O)-R^{2A}、-N(R)-R^{2A}或-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、

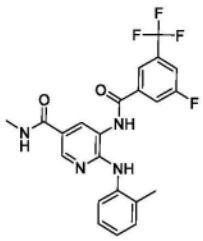
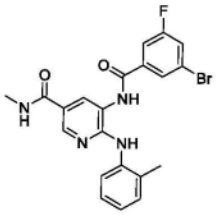
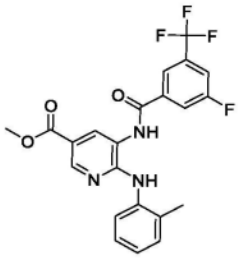
III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(R)C(O)-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(R)-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-R^{2A}。

[0520] 在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}、-N(H)-R^{2A}或-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(H)C(O)-R^{2A}。在一些实施例中,本公开提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物,其中R^2为-N(H)-R^{2A}。

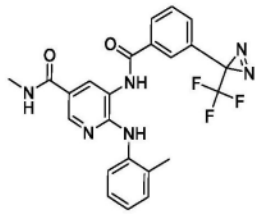
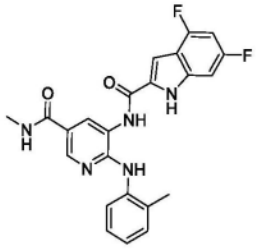
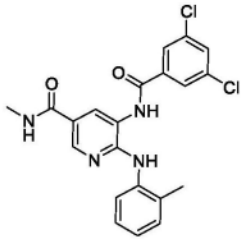
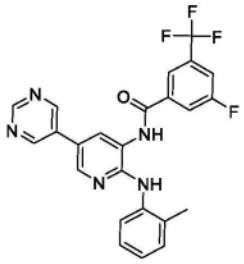
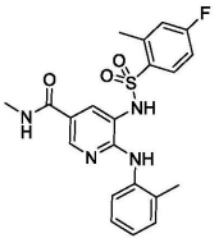
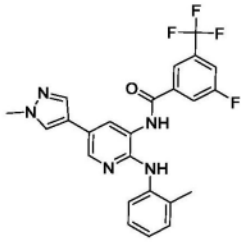
[0521] 本公开的化合物的实例包括在本文中的表和范例中列出的那些,或其药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体的混合物。在一些实施例中,本公开提供一种化合物,其选自以下表1中所描绘的那些化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体的混合物。在一些实施例中,本公开提供在以下表1中阐述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本公开提供下表1中所阐述的化合物。

[0522] 表1.本公开的代表性化合物与生物活性数据。

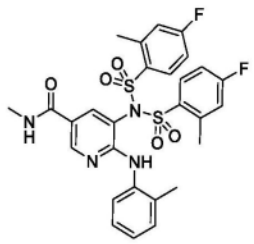
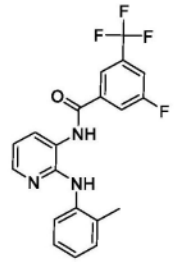
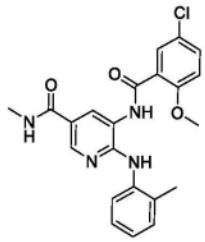
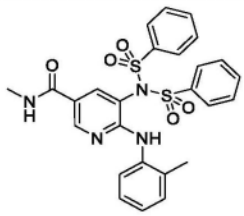
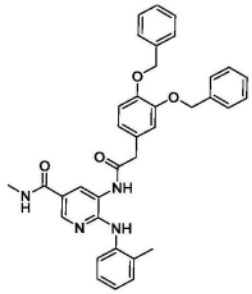
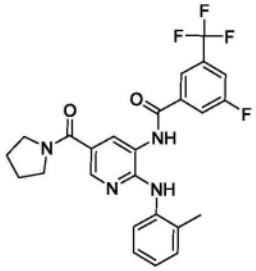
[0523]

实例编号	结构	^{1}H NMR	MS	ADP-Glo IC_{50}	MCF10A IC_{50}
I-1		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.29 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.29 (2H, s), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.03-7.96 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 7.19 (1H, td, J=7.6, 1.7 Hz), 7.09 (1H, td, J=7.4, 1.4 Hz), 2.77 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.16 (3H, s)	447.05	C	C
I-2			457.25	C	
I-3			448.29	D	

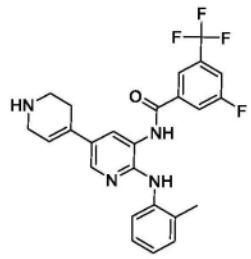
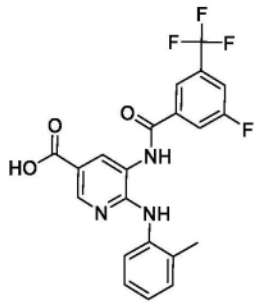
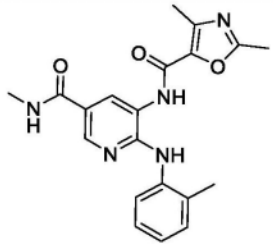
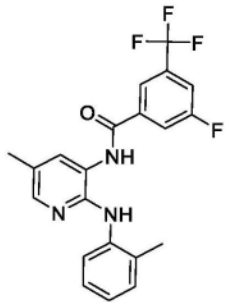
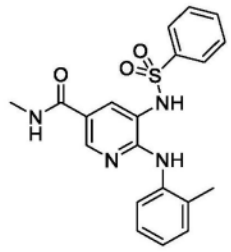
[0524]

I-4			469.35	D	
I-5				E	
I-6				C	C
I-7				B	C
I-8				B	B
I-9		(400 MHz, cd3od) 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。	470.4	E	

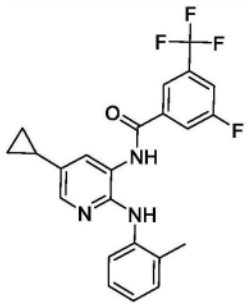
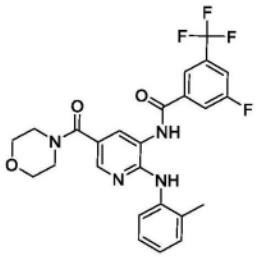
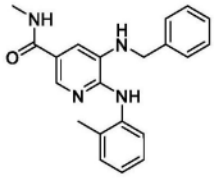
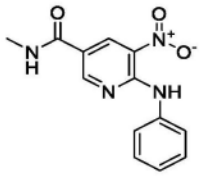
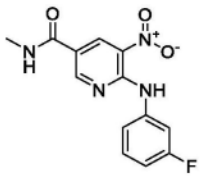
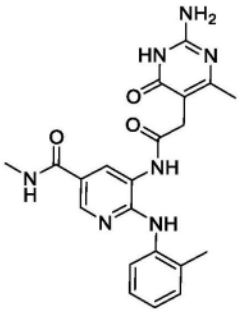
[0525]

I-10				E	
I-11				D	D
I-12				E	
I-13				E	
I-14				E	
I-15				E	

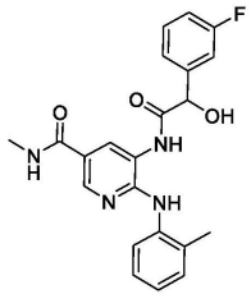
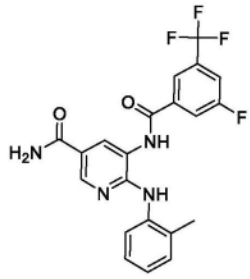
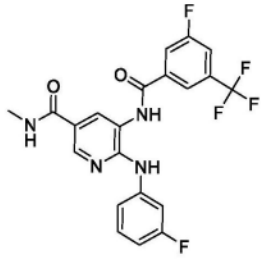
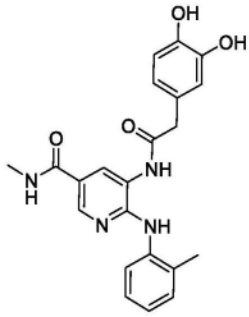
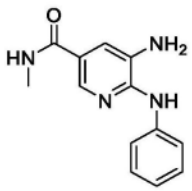
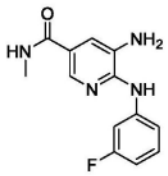
[0526]

I-16				E	
I-17				D	
I-18				D	
I-19				E	
I-20				D	

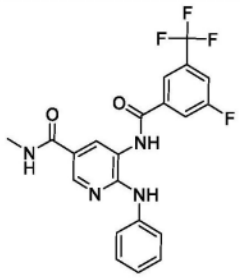
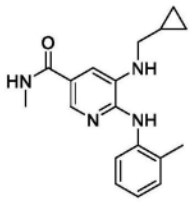
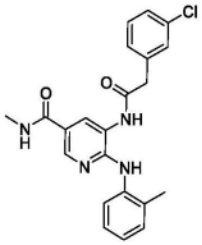
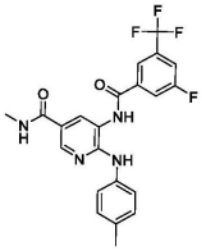
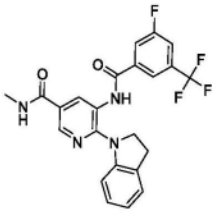
[0527]

I-21				D	D
I-22				E	
I-23				E	
I-24				E	
I-25				E	
I-26				E	

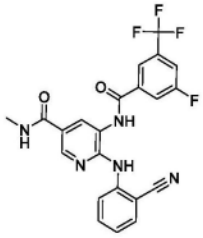
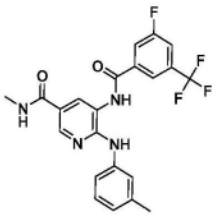
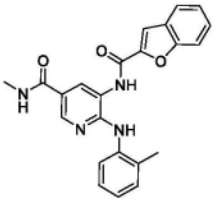
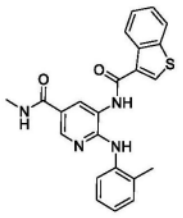
[0528]

I-27				C	B
I-28				C	C
I-29				E	
I-30				C	C
I-31				E	
I-32				E	

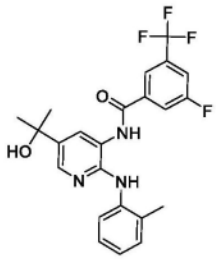
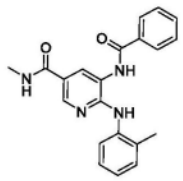
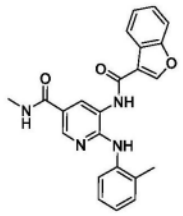
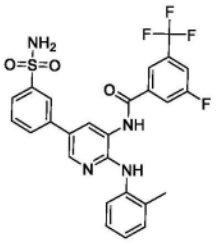
[0529]

I-33				E	
I-34		(400 MHz, cd3od) 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.33 - 0.30 (m, 2H)。	311.32	E	
I-35		(400 MHz, cdcl3) 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H)。	409.38	E	
I-36		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.20 (s, 1H), 8.55 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 8.38-8.12 (m, 3H), 8.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 0.3H, DCM), 2.77 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H)。	447.4	C	D
I-37		(400 MHz, dmso) 10.31 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79-6.64 (m, 2H), 5.76 (s, 0.1H, DCM), 4.08 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	459.42	E	

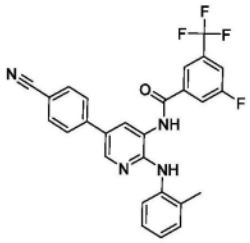
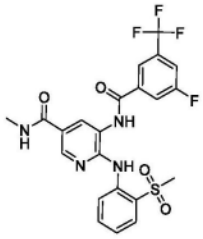
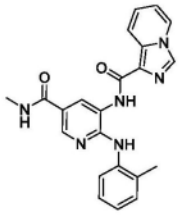
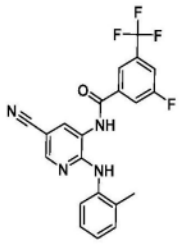
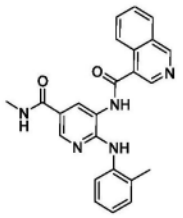
[0530]

I-38		(400 MHz, CD3OD) 8.48 (s, 2.5H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, = 8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.66 (s, 0.5H)。	458.34	E	
I-39		(400 MHz, dmso) 10.15 (s, 1H), 8.54-8.46 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.27 (m 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H)。	447.4	D	
I-40		(400 MHz, CDCl3)8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	401.39	E	
I-41		(400 MHz, DMSO-d6) 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, J=7.33 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.28-8.34 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.07 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.45 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 2.76 (d, J=4.55 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)	417.2	B	D

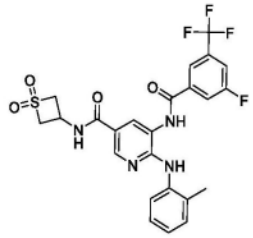
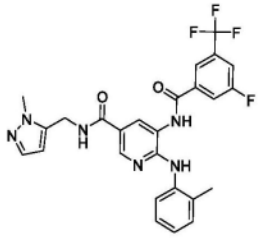
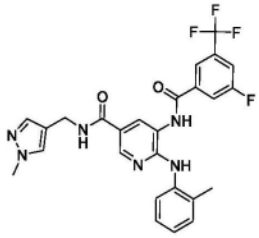
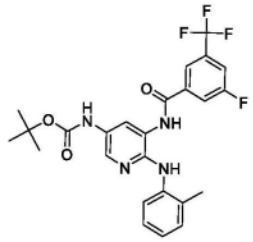
[0531]

I-42		(400 MHz, cdcl3) 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H 但具有 CDCl3), 7.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)。	448.4	D	D
I-43		(400 MHz, CDCl3) 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.58 ((tt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.01 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)。	361.38	E	
I-44		(400 MHz, CDCl3) 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	401.41	D	
I-45		(400 MHz, dmso) 10.38 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)	545.4	B	B

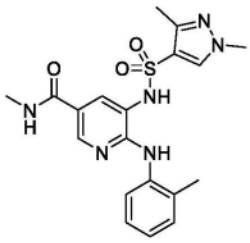
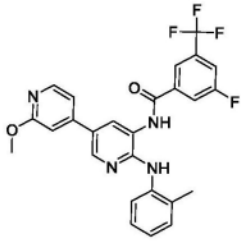
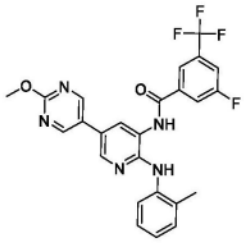
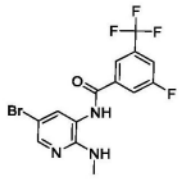
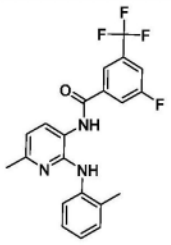
[0532]

I-46		(400 MHz, dmso) 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)	491.39	B	B
I-47		(400 MHz, DMSO-d6) 10.70 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 6.54 (s, 0.24H), 3.18 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	511.31	E	
I-48		(400 MHz, CDCl3) 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 7.01 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 3.00 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)。	401.37	E	
I-49		8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)。	415.34	D	
I-50		9.30 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05	412.41	E	

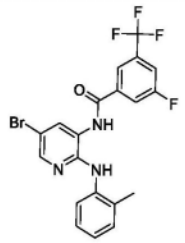
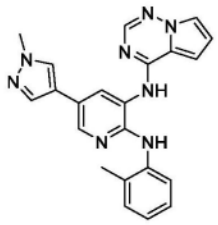
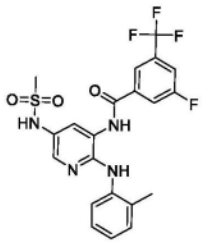
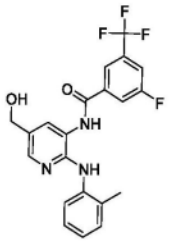
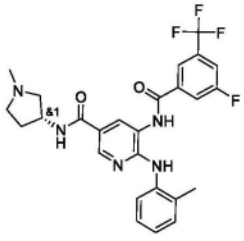
[0533]

		(td, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 2.94 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)。			
I-51		(400 MHz, cdcl3 + 2 滴 MeOD) 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.04 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (dq, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.84 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。	537.41	A	A
I-52		(400 MHz, cdcl3) 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。	527.47	B	B
I-53		(400 MHz, CDCl3) 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。	527.45	B	C
I-54		(400 MHz, cdcl3) 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H (含 CDCl3)), 7.07 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9	505.4	D	D

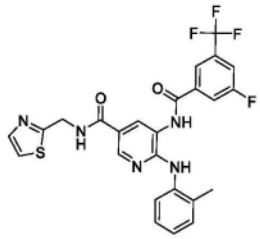
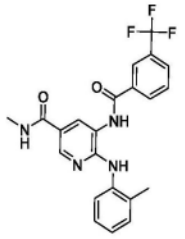
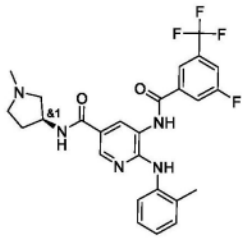
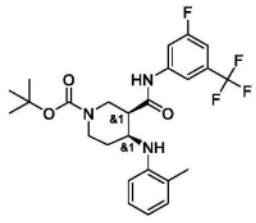
[0534]

		Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。			
I-55		(400 MHz, CD3OD) 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	415.4	E	
I-56		(400 MHz, dmso) 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 2H), 8.22-8.12 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。	497.4	C	B
I-57		(400 MHz, dmso) 10.39 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10-7.94 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)	498.43	C	B
I-58			392.1	E	
I-59			404.4	D	

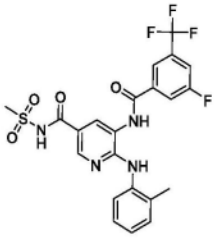
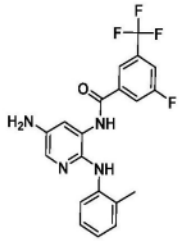
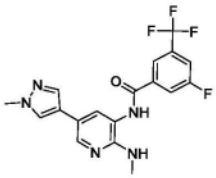
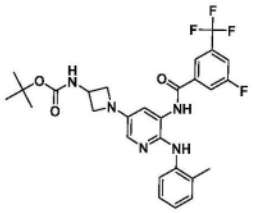
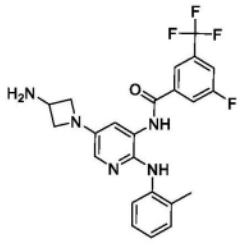
[0535]

I-60			470.2	D	B
I-61			397.4	E	
I-62		(400 MHz, dmso) 10.32 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.98 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	483.4	D	
I-63		(400 MHz, dmso) 10.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.97 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。	420.4	D	
I-64		(400 MHz, cdcl3) 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.28 (s, 3H),	516.47	D	

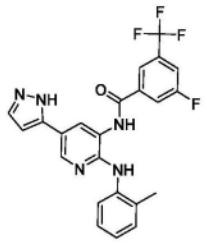
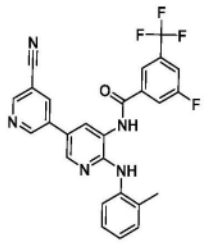
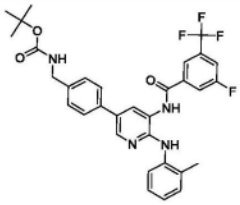
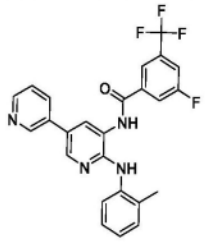
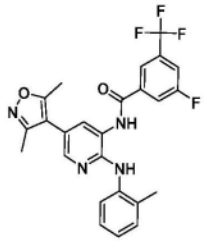
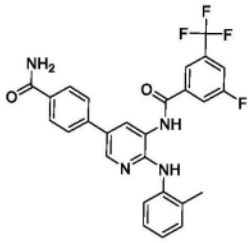
[0536]

		2.12-2.084 (m, 1H)。			
I-65		(400 MHz, CDCl3) 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。	530.39	B	B
I-66		(400 MHz, CDCl3) 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s,, 1H), 6.16 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)。	429.4	D	
I-67		(400 MHz, cdcl3) 9.95 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H)。	516.45	C	D
I-68		(400 MHz, dmso) 10.54 (s, 1H), 7.74 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-6.93 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.91 (d, J = 42.9 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.6 Hz,	496.5	E	

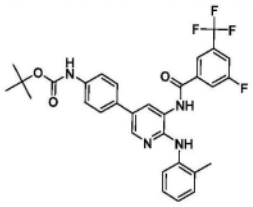
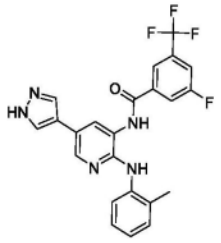
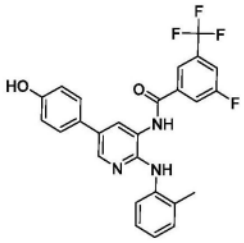
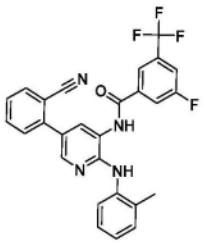
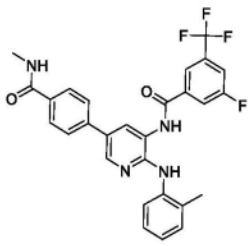
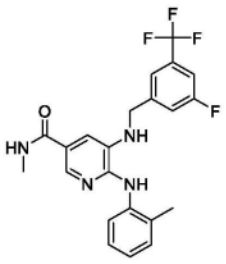
[0537]

		1H), 2.97 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.19 (dd, J = 18.7, 9.3 Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.44-1.07 (m, 9H)。			
I-69		(400 MHz, cdcl3) 8.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	511.37	E	
I-70		(400 MHz, dmso) 10.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (bs, 2H), 2.13 (s, 3H)。	405.4	D	
I-71		9.98-10.02 (m, 1H), 8.19-8.27 (m, 2H), 8.15 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.29 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (d, J=4.4 Hz, 3H)	394.3	E	
I-72		10.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94-8.08 (m, 2H), 7.29-7.58 (m, 3H), 7.06-7.22 (m, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.78 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73-6.73 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.33-4.48 (m, 1H), 4.07 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 3.55 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.16-1.41 (m, 8H)	506.7	D	
I-73			460.5	D	

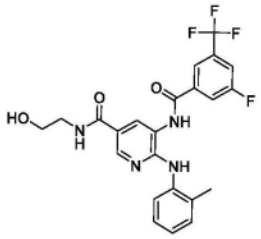
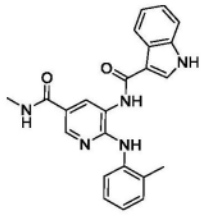
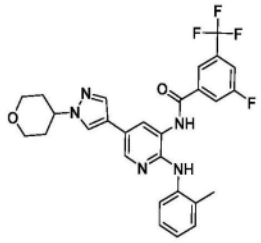
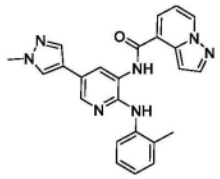
[0538]

I-74				D	
I-75				B	B
I-76				D	
I-77				D	
I-78				C	
I-79				B	C

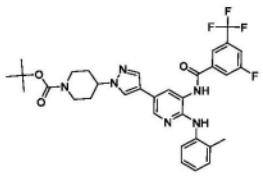
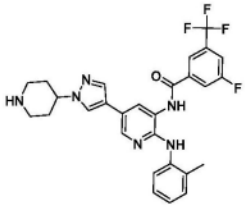
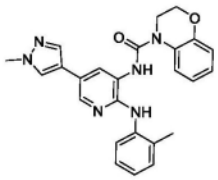
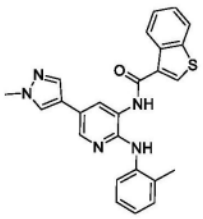
[0539]

I-80				D	
I-81				D	
I-82				C	D
I-83				C	
I-84				D	C
I-85		(400 MHz, CDCl3)8.06-8.00 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 5H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.6 Hz 1H), 6.10 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	433.4	E	

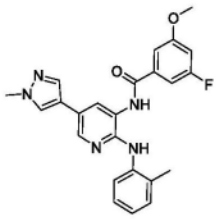
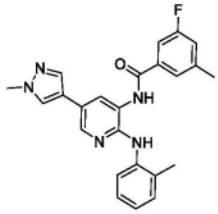
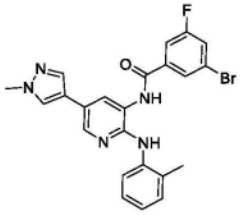
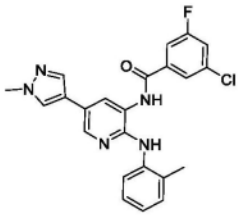
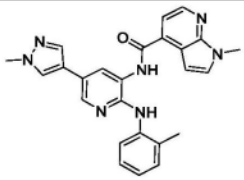
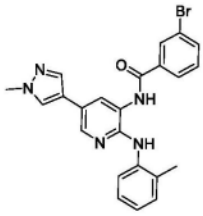
[0540]

I-86		(400 MHz, CD3OD)8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)。	477.39	C	
I-87		(400 MHz, CD3OD) 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.05 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。	400.41	E	
I-88		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.35 (s, 1H), 8.29 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.16 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 6.98 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 3.96 (br d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.89-2.06 ppm (m, 4H)。	540.7	C	
I-89		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.22 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.17 ppm (s, 3H)。	424.4	E	

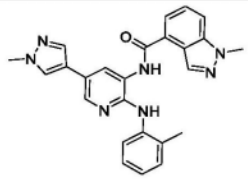
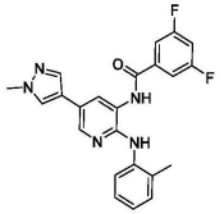
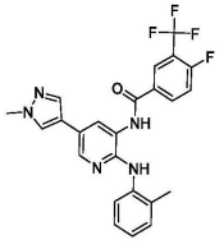
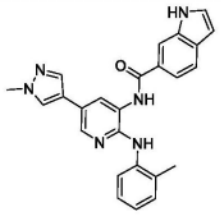
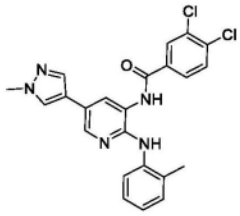
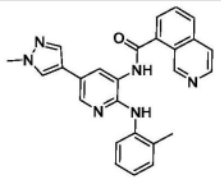
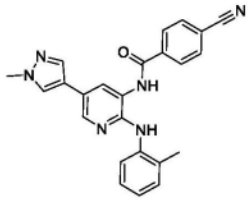
[0541]

I-90		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.33 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.16 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 4.36 (tt, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 4.04 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.79 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.81-0.90 ppm (m, 2H)	639.6	D	
I-91		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.26 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.98 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.49 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (tt, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.06 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.80 (qd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 1.07 ppm (s, 1H)	539.6	C	
I-92		(DMSO-d6, 400 MHz): = 8.64 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.71 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, J = 2.7 Hz, 2H), 7.17 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82-6.99 (m, 4H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.17 ppm (s, 3H)	441.5	E	
I-93		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m,	440.4	B	C

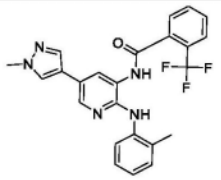
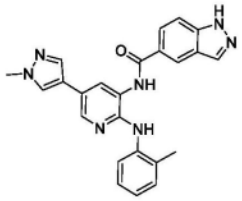
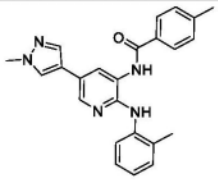
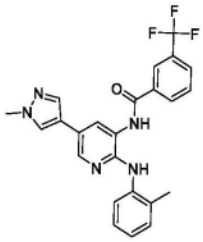
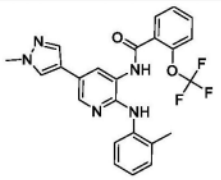
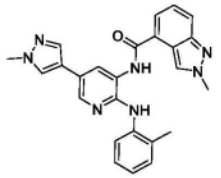
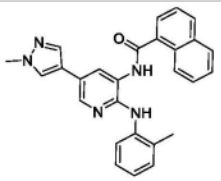
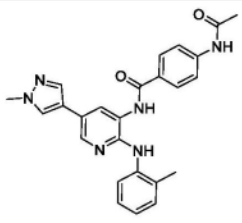
[0542]

		2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.19 ppm (s, 3H)			
I-94		(DMSO-d6, 400 MHz): = 10.15 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 6.92-6.97 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 2.17 ppm (s, 3H)	432.5	E	
I-95			416.5	D	
I-96			480.4	C	
I-97			436.4	C	
I-98			438.4	E	
I-99			462.3	D	

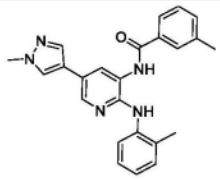
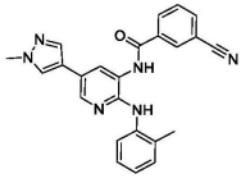
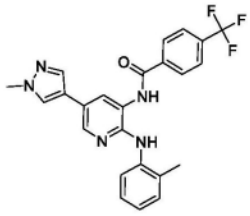
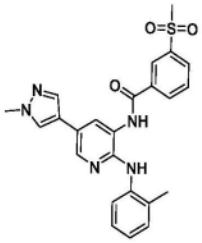
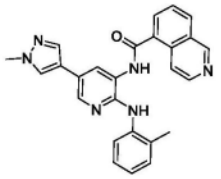
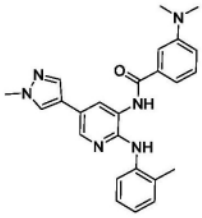
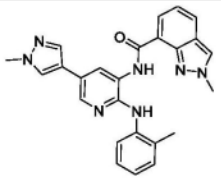
[0543]

I-100			438.5	E	
I-101			420.4	D	
I-102				D	
I-103				E	
I-104				D	
I-105				E	
I-106				E	

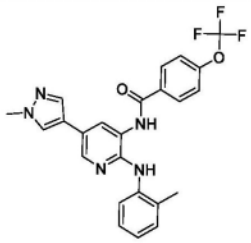
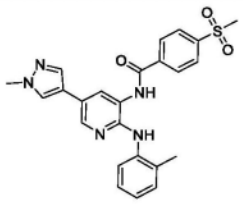
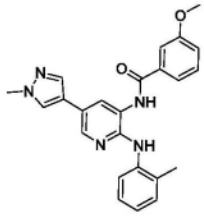
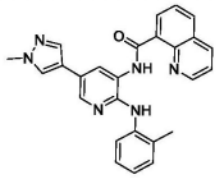
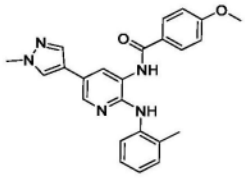
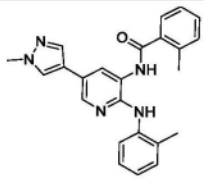
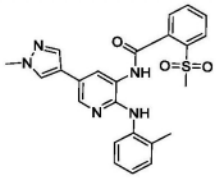
[0544]

I-107				E	
I-108				E	
I-109				E	
I-110				D	
I-111				E	
I-112				E	
I-113				E	
I-114				E	

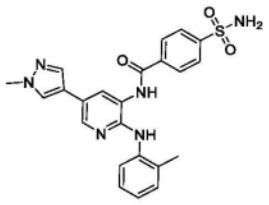
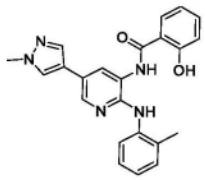
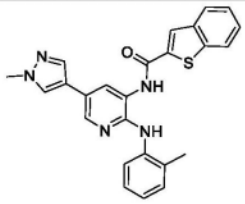
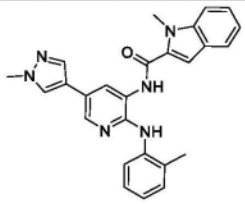
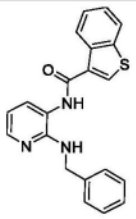
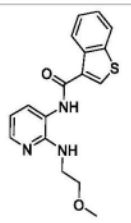
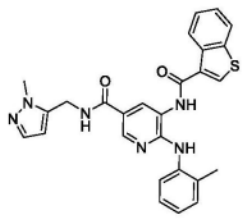
[0545]

I-115				E	
I-116				E	
I-117				E	
I-118				E	
I-119				E	
I-120				E	
I-121				E	

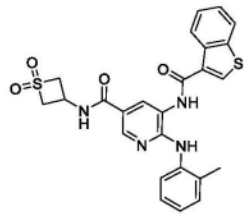
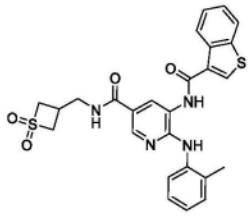
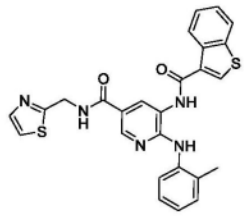
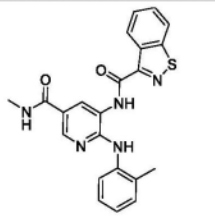
[0546]

I-122				E	
I-123				E	
I-124				E	
I-125				E	
I-126				E	
I-127				E	
I-128				E	

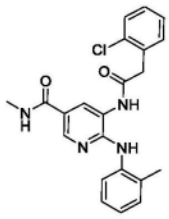
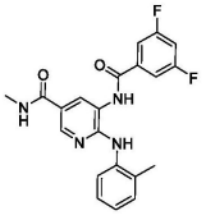
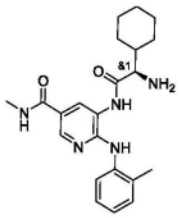
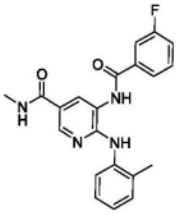
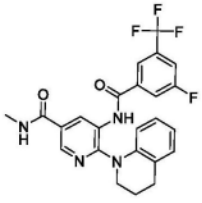
[0547]

I-129				E	
I-130				E	
I-131			440.4	E	
I-132			437.5	D	
I-133			360.3	E	
I-134			328.3	E	
I-135		(500 MHz, DMSO-d6)位移 10.04 (s, 1H), 8.83 (t, J=5.64 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.27 (br s, 1H), 8.15 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.29 (d, J=1.53 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.63 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.15 (d, J=1.53 Hz, 1H),	497.3	B	B

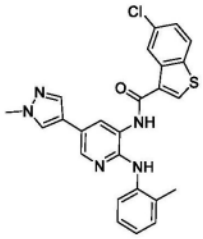
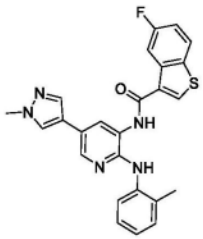
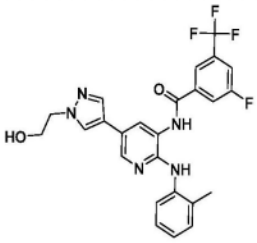
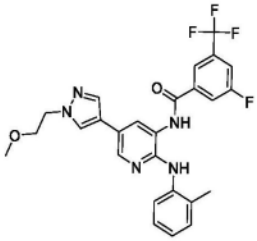
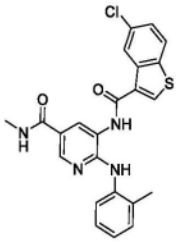
[0548]

		4.51 (d, J=5.80 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)			
I-136		(500 MHz, DMSO-d6)位移 10.04 (s, 1H), 8.92 (br d, J=3.05 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (d, J=7.93 Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.47 Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 3H), 4.23-4.31 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)	507.3	A	B
I-137		(500 MHz, DMSO-d6) 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.80 Hz, 1H), 8.48 (d, J=7.63 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.47 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 4.25 (dd, J=9.76, 14.03 Hz, 2H), 3.95 (br dd, J=5.49, 14.34 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.41 Hz, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)	521.3	B	C
I-138		(500 MHz, DMSO-d6) 10.05 (s, 1H), 9.27 (t, J=5.80 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44-8.53 (m, 2H), 8.27-8.36 (m, 1H), 8.17 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.05 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.36 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.23 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.47 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 4.74 (d, J=5.80 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)	500.3	A	C
I-139		(400 MHz, cdcl3) 9.12 (s, 1H), 9.00-8.93 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.16	418.37	C	D

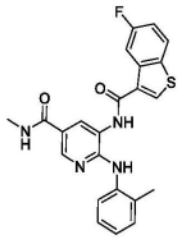
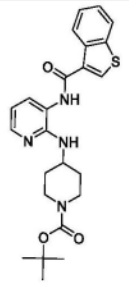
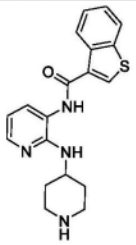
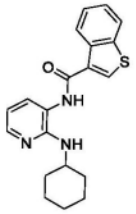
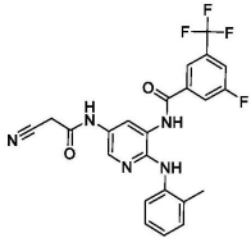
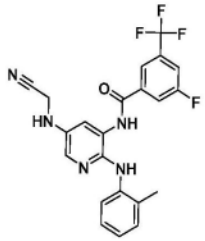
[0549]

		(m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)。			
I-140		(400 MHz, cdcl3) 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H)。	409.38	E	
I-141		(400 MHz, cdcl3) 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.14 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H)。	397.37	D	
I-142		(400 MHz, cd3od) 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 5H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.40 -1.15 (m, 5H)。	396.46	E	
I-143		(400 MHz, CDCl3) 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53-7.37 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)。	379.39	E	
I-144		(400 MHz, DMSO-d6) 9.98 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s,	473.37	D	E

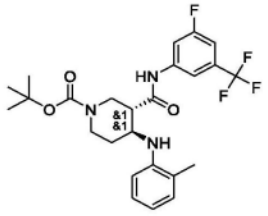
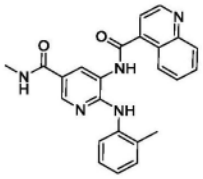
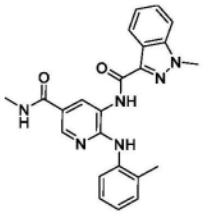
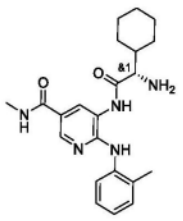
[0550]

		1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.63 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 3.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.00 (p, J = 6.4 Hz, 2H)。含有 3%重量 DMF。			
I-145			474.4	D	
I-146			458.6	B	B
I-147			500.6	C	
I-148			514.5	C	
I-149			451.4	B	D

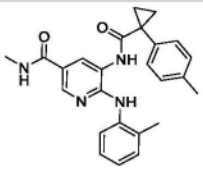
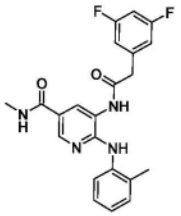
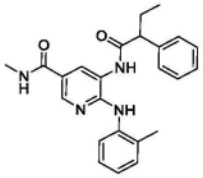
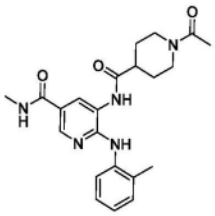
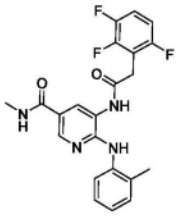
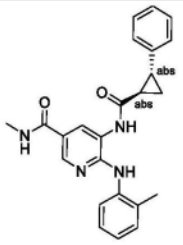
[0551]

I-150			435.4	B	C
I-151			453.4	E	
I-152			353.3	E	
I-153			352.3	E	
I-154		10.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。	472.4	D	
I-155		10.36 (s, 1H), 8.43 (残余 AmF，部分为盐), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (bs, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.28 (d, J = 7.0 Hz,	444.4	C	

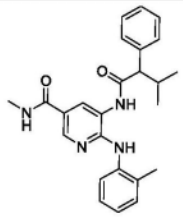
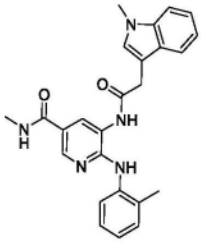
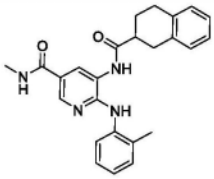
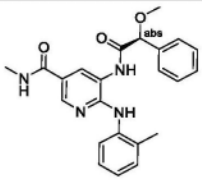
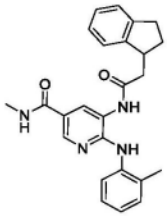
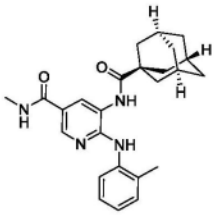
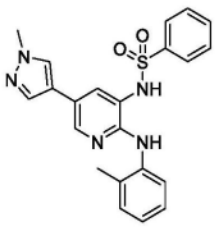
[0552]

		2H), 2.15 (s, 3H)			
I-156		10.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.95 (bs, 2H), 2.61 (td, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.09-2.06 (s, 3H, ACN), 2.06-2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.44 (d, J = 20.3 Hz, 9H), 1.26 (qd, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H)。	496.5	E	
I-157		(400 MHz, cdcl3) 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.09 (m, 1H), 2.90 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)。另外，在 1.25 ppm 处存在杂质峰。	412.42	E	
I-158		(400 MHz, cdcl3) 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)。<10 mol% 杂质。	415.43	E	
I-159		(400 MHz, CD3OD) 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H),	396.49	E	

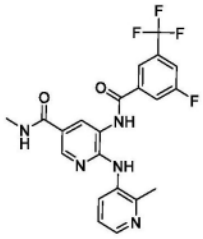
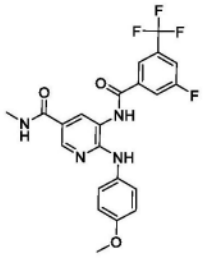
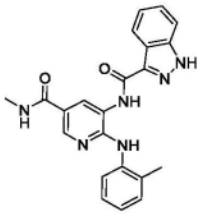
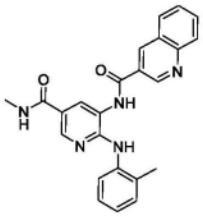
[0553]

		2.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 5H)。			
I-160				E	
I-161				E	
I-162				E	
I-163				E	
I-164				E	
I-165				E	

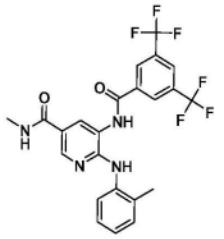
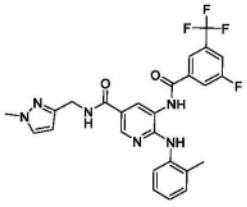
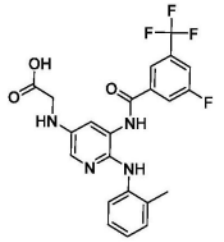
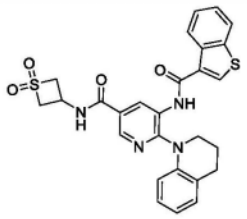
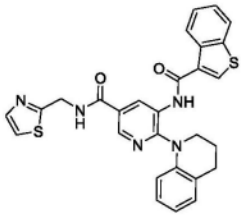
[0554]

I-166				E	
I-167				E	
I-168				E	
I-169				E	
I-170				E	
I-171				D	
I-172		(DMSO-d6, 400 MHz) 9.88 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.46 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (br t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.02 ppm (s,	420.4	E	

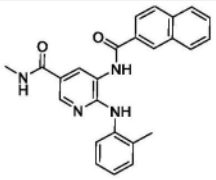
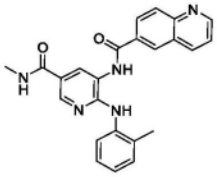
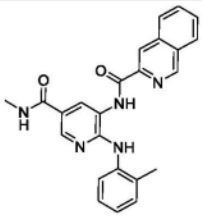
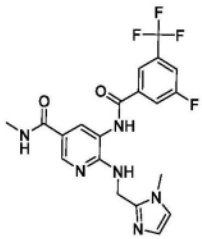
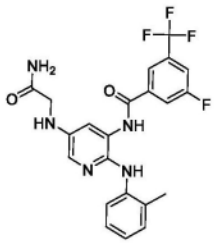
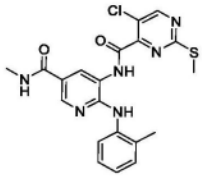
[0555]

		3H)。			
I-173		(400 MHz, dmso) 10.33 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。	448.4	E	
I-174		(400 MHz, dmso) 10.28 (s, 0.5H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 0.5H), 8.30 (br d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H 及 d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	463.39	E	
I-175		(400 MHz, cdcl3) 8.82 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.01 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)。	401.42	E	
I-176		(400 MHz, cdcl3) 9.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 7.02 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H)。	412.43	E	

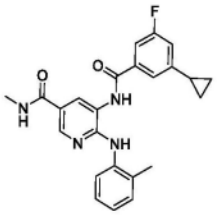
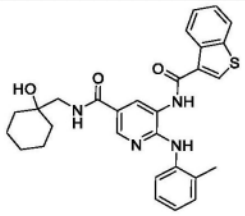
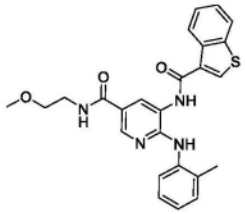
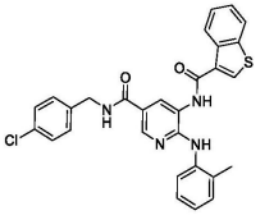
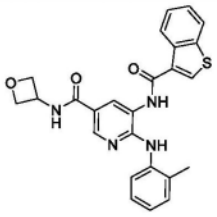
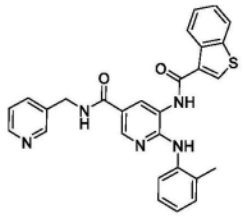
[0556]

I-177		(400 MHz, cdcl3) 9.07 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.19 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H)。	497.4	E	
I-178		(400 MHz, cdcl3) 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。	527.45	B	B
I-179		(400 MHz, dmso) 10.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.72 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。	463.4	D	
I-180			533.4	B	D
I-181			526.3	B	D

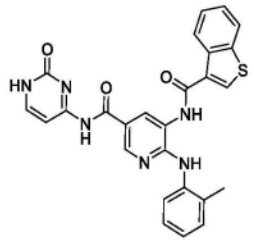
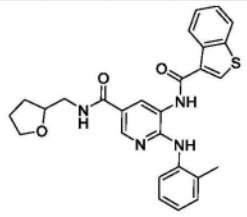
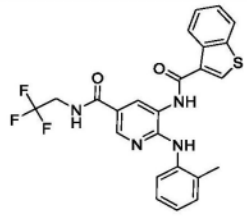
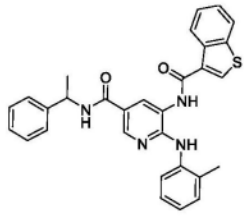
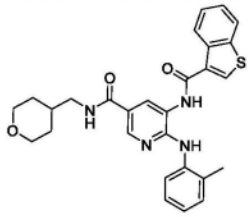
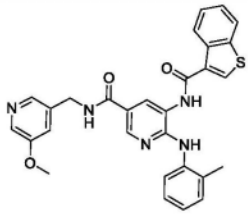
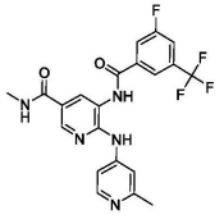
[0557]

I-182				E	
I-183				E	
I-184				E	
I-185				E	
I-186		(400 MHz, dmso) 8.44 (s, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2.5H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 2.5H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 0.5H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 0.5H), 6.70 (t, J = 6.8 Hz, 0.5H), 6.15 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 1.5H), 1.86 (s, 3H)。	462.44	D	
I-187		(400 MHz, cdcl3) 9.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s,	443.37	E	

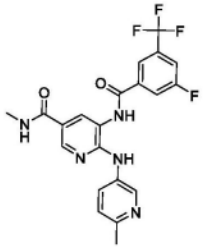
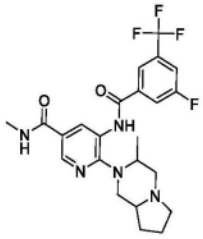
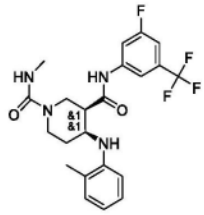
[0558]

		3H)。			
I-188		(400 MHz, cdcl3) 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H), 7.06 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.25 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。	419.46	D	
I-189				C	
I-190				B	D
I-191				B	B
I-192				B	E
I-193				B	C

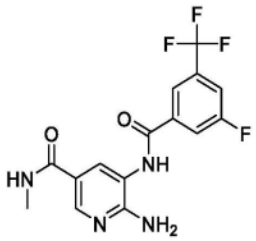
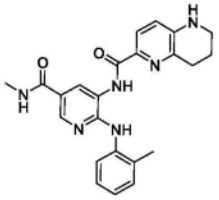
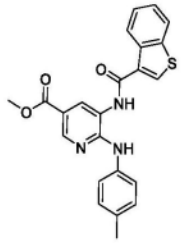
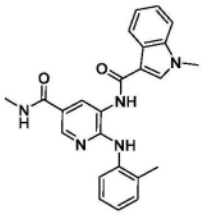
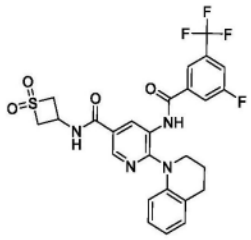
[0559]

I-194				C	
I-195				B	D
I-196				B	C
I-197				A	D
I-198				B	D
I-199				B	D
I-200		(400 MHz, dmso) 10.36 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.74-8.54 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.99 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.6	448.35	E	

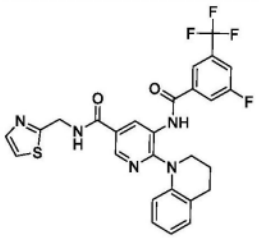
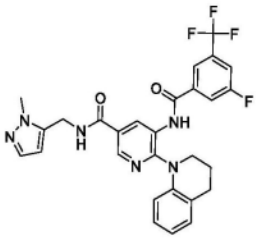
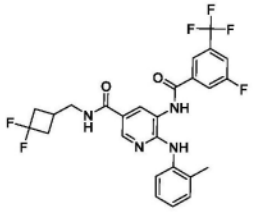
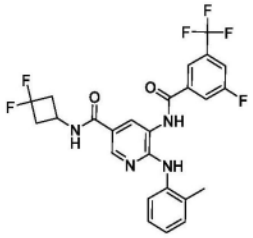
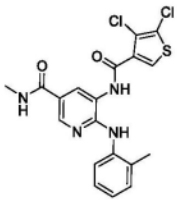
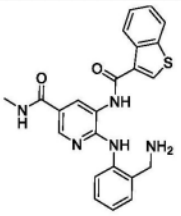
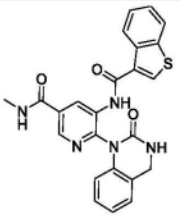
[0560]

		Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H)。			
I-201		(400 MHz, dmso) 10.27 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H)。含有痕量杂质及痕量油脂。	448.4	E	
I-202		(400 MHz, dmso) 10.27 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38-8.37 (m 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。	480.42	E	
I-203		(400 MHz, dmso) 10.61 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.8 Hz, 1H)。信号(1H)隐藏于残余水中。	453.4	E	

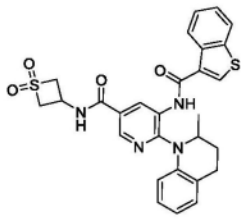
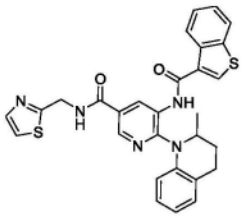
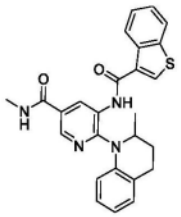
[0561]

I-204		(400 MHz, dmso) 9.97 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.73 (d, J = 4.1 Hz, 3H)。	355.31	E	
I-205		(400 MHz, cdcl3) 9.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (p, J = 6.4 Hz, 2H)。	417.46	E	
I-206		(400 MHz, cd3od) 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。NMR 中有一些 EtOAc。	418.37	E	
I-207		(400 MHz, cd3od) 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。	414.44	D	
I-208			563.1	C	C

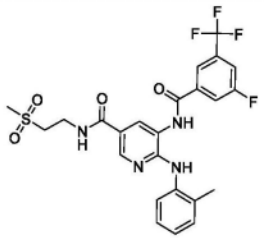
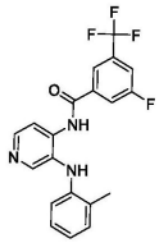
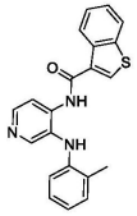
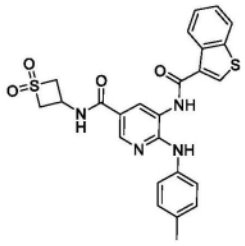
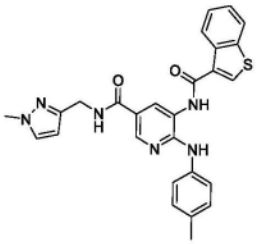
[0562]

I-209			556.2	C	D
I-210			553.1	D	E
I-211			537.3	B	B
I-212			523.2	B	B
I-213			435.1	E	
I-214			432.2	E	
I-215			458	D	E

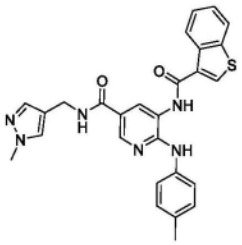
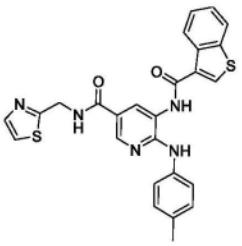
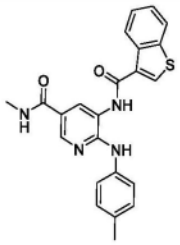
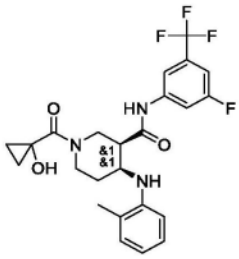
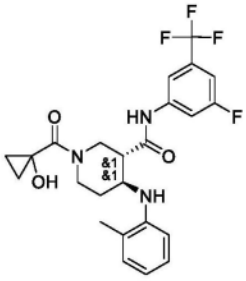
[0563]

I-216		(DMSO-d6) 9.50 (s, 1H), 9.20 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H), 7.92-8.05 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.01 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.69 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.54-4.65 (m, 3H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.24-4.38 (m, 2H), 2.68-2.86 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.6 Hz, 3H)	547.1	D	
I-217		(DMSO-d6) 9.53 (t, J=6.1 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16-8.26 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.70 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.79 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 2.69-2.88 (m, 3H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.6 Hz, 3H)	540.2	D	
I-218		(DMSO-d6) 9.45 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.57 (q, J=4.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.79-6.87 (m, 1H), 6.68 (td, J=7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 2.82 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3H)	457.1	E	

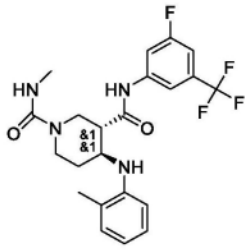
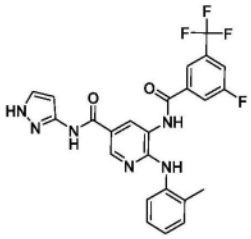
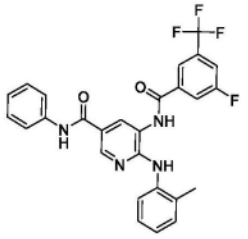
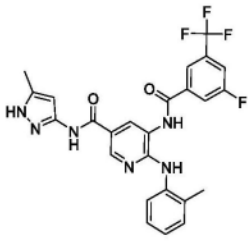
[0564]

I-219			539.1	B	B
I-220		(400 MHz, dmso) 10.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (td, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 7.4, 6.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。	390.32	D	
I-221		(400 MHz, dmso) 9.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (td, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。	360.33	D	
I-222		(400 MHz, dmso) 9.94 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.71-8.70 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.60-4.50 (m, 3H), 4.33-4.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。	507.38	D	
I-223		(400 MHz, cdcl3) 8.60 (s, 1H, NH), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H, NH), 7.87 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H, NH), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.77	497.44	D	

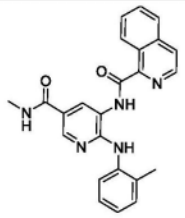
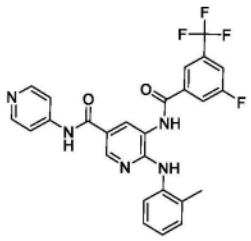
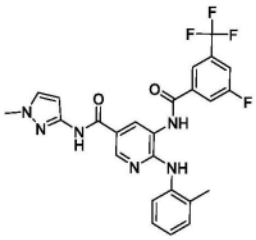
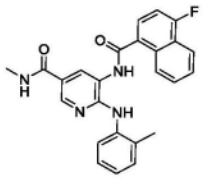
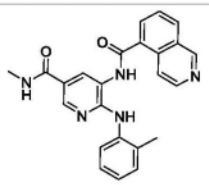
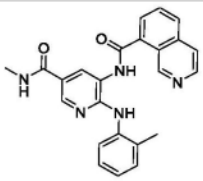
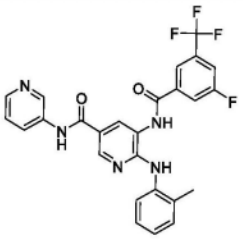
[0565]

		(s, 3H), 2.24 (s, 3H)。			
I-224		(400 MHz, cdcl3) 8.46-8.44 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。	497.43	E	
I-225		(400 MHz, cdcl3) 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25-8.08 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。	500.37	D	
I-226		(400 MHz, cd3od) 8.51-8.46 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。	417.38	E	
I-227		(400 MHz, dmso) 10.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),, 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.70 (m, 2H	480.42	E	
I-228		(400 MHz, dmso) 10.53 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.42 (td, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.56 (bs, 2H), 4.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H),	480.42	E	

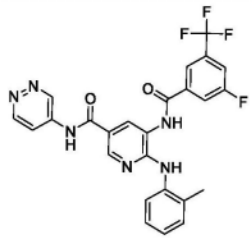
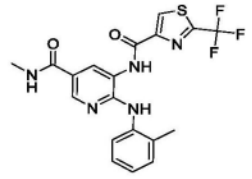
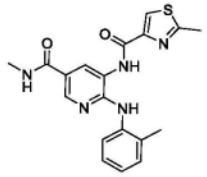
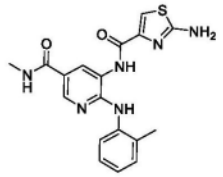
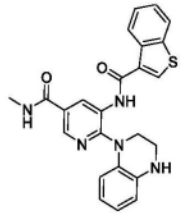
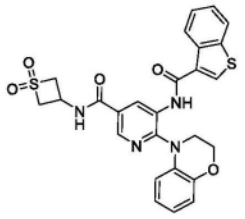
[0566]

		3.93-3.80 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.09 (ddd, J = 10.9, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 1.01-0.81 (m, 2H), 0.78 (s, 1H)。			
I-229		(400 MHz, dmso) 10.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 6.42 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H (NMe 的 3 H 的一个二重峰)), 1.96 (s, 3H), 1.26-1.12 (m, 1H)。	453.41	E	
I-230				D	
I-231				D	
I-232				B	B

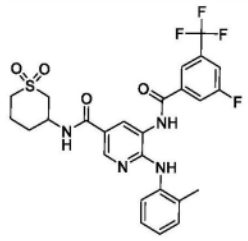
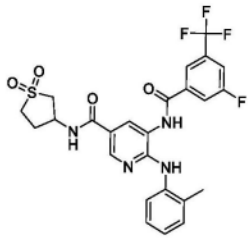
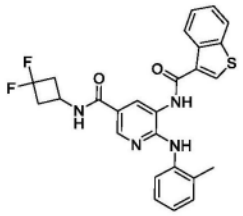
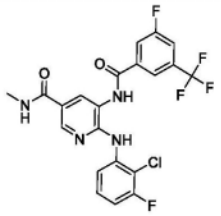
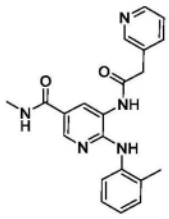
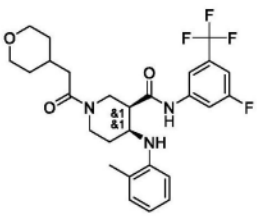
[0567]

I-233				E	
I-234				B	A
I-235				C	
I-236				E	
I-237				E	
I-238				E	
I-239				B	B

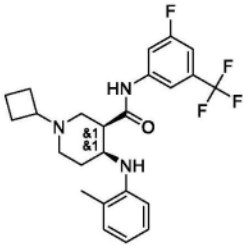
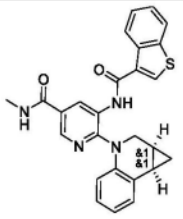
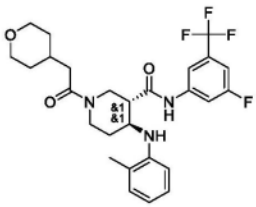
[0568]

I-240				B	A
I-241		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 2.76 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.14 ppm (s, 3H)。	436	E	
I-242			382	E	
I-243			383.1	E	
I-244			443.9	E	
I-245			535	B	C

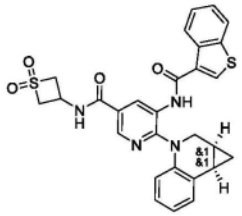
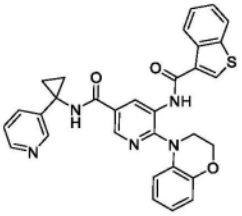
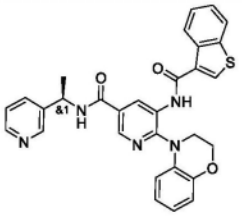
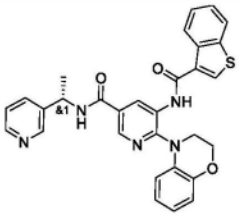
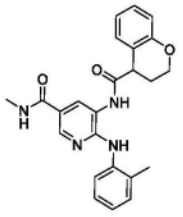
[0569]

I-246			565.2	B	A
I-247			551.2	B	A
I-248			493.1	B	B
I-249			485	B	B
I-250		(400 MHz, dmso) 9.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.70 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H)。	376.41	E	
I-251		(400 MHz, dmso) 10.63 (s, 0.4H), 10.53 (s, 0.6H), 7.67 (m, 1.4H), 7.57 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 0.6H), 7.33 (td, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (m, J = 7.9, 4.6	522.5	E	

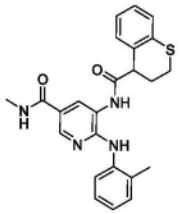
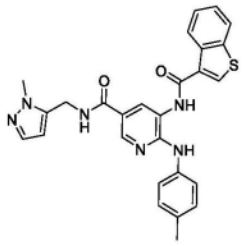
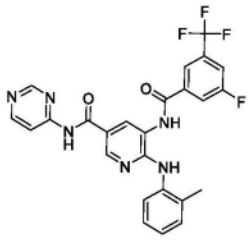
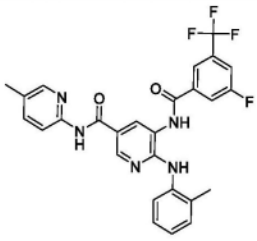
[0570]

		Hz, 1H), 6.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 16.4, 8.6 Hz, 0.6H), 4.28 (dd, J = 13.6 , 5.7 Hz, 0.4H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 2H), 3.19 (m, 1.2H), 3.04-2.92 (m, 0.8H), 2.33 (dd, J = 14.9, 7.0 Hz, 0.6H), 2.26-2.08 (m, 1.6H), 2.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 0.6H), 1.78-1.70 (m, 0.4H), 1.70-1.60 (m, 0.4H), 1.53 (m, 1.4H), 1.40 (m, 0.4H), 1.30-1.03 (m, 1.4H), 1.04-0.90 (m, 0.4H)。			
I-252		(400 MHz, dmso) 11.02 (s, 1H), 8.22 (s, 0.4H), 7.75-7.68 (m, 2H (包括一个单峰)), 7.37-7.32 (dt, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54-6.48 (td, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.82 (bs, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.91-2.74 (m , 2H, 包括 1H 的五重峰, J = 7.6 Hz), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 11H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.68-1.58 (m, 2H)。	450.42	E	
I-253			455.1	D	
I-254		(400 MHz, dmso) 10.54 (s, 0.6H), 10.52 (s, 0.4H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 4H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.61 (d, J = 10.9 Hz, 0.6H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 0.4H), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.0 Hz, 0.4H), 3.96 (d, J = 13.3 Hz, 0.6H), 3.92-3.77 (m,	522.5	E	

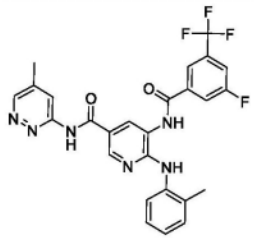
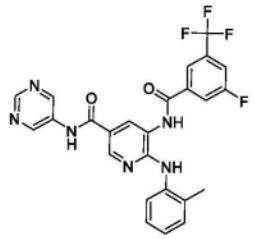
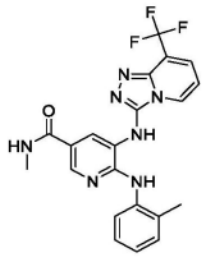
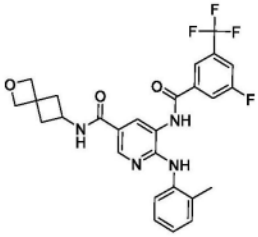
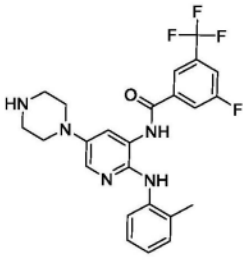
[0571]

		3H), 3.34-3.16 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 27.0, 14.5 Hz, 0.6H), 2.67-2.51 (m, 1.4H), 2.43-2.23 (m, 1.6H), 2.09 (t, J = 12.4 Hz, 0.6H), 1.99 (两个单峰, 3H), 1.91 (m, 0.8H), 1.58 (m, 1.6H), 1.23 (m, 3H)。			
I-255			545.1	C	
I-256			548	B	B
I-257			536.1	A	C
I-258			536.1	B	D
I-259		(400 MHz, DMSO-d6) 9.96 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.33 (q, J=4.13 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.63 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.88 (dt, J=1.26, 7.45 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=1.14, 8.21 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J=3.41, 8.02, 11.05 Hz, 2H), 4.11-4.30 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.41-3.65 (m, 2H), 2.76 (d, J=4.55 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.57 (br d, J=8.08 Hz,	417	E	

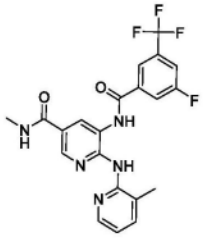
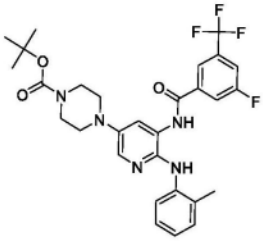
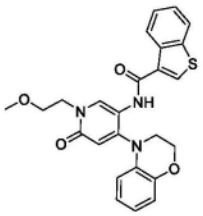
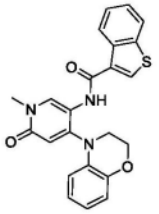
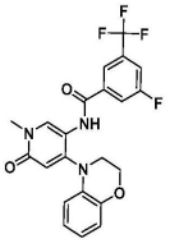
[0572]

		1H), 2.12-2.29 (m, 5H), 2.08-2.09 (m, 1H), 1.18 (br t, J=7.07 Hz, 1H)			
I-260		(400 MHz, DMSO-d6)位移 9.81-9.96 (m, 1H), 8.38-8.44 (m, 1H), 8.26-8.36 (m, 1H), 8.04 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46-7.62 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 3.90-4.17 (m, 2H), 2.70-2.89 (m, 3H), 1.73-2.22 (m, 3H)	433	E	
I-261		(400 MHz, dmso) 9.89 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (pd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。	497.42	D	
I-262				C	
I-263				D	

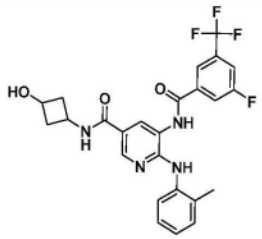
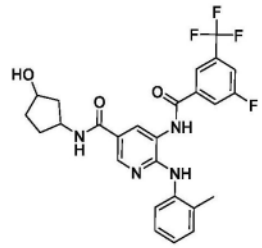
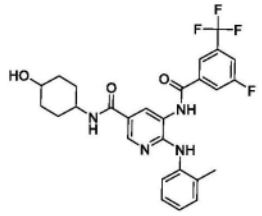
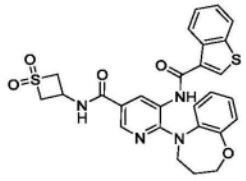
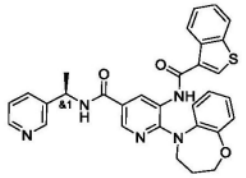
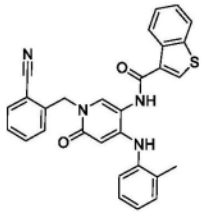
[0573]

I-264				D	
I-265				C	
I-266		(400 MHz, dmso) 9.05 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.03 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	418.37	E	
I-267		(400 MHz, dmso) 8.45-8.32 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.27-4.14 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。	529.41	B	A
I-268		(400 MHz, cd3od) 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 8H), 2.28 (s, 3H)。	474.45	C	

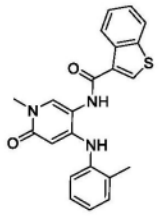
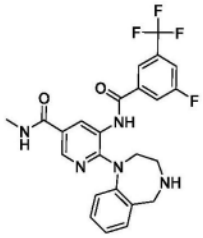
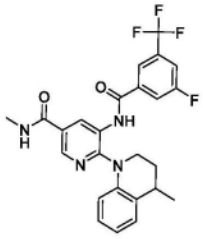
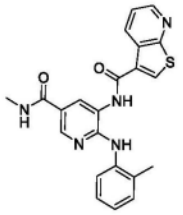
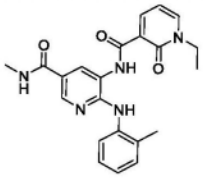
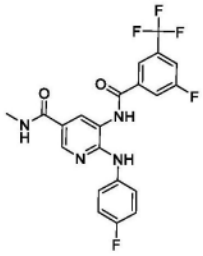
[0574]

I-269		(400 MHz, dmso) 10.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H)。	448.4	D	
I-270		(400 MHz, cd3od) 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。	574.53	D	
I-271		(400 MHz, DMSO-d6) 9.42-9.79 (m, 1H), 8.13-8.31 (m, 1H), 7.92-8.07 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 1H), 7.26-7.50 (m, 2H), 6.57-6.84 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.17-4.39 (m, 2H), 4.07 (br t, J=5.13 Hz, 2H), 3.48-3.71 (m, 4H), 2.23-2.65 (m, 3H)	462	D	
I-272		(400 MHz, DMSO-d6) 9.44-9.72 (m, 1H), 8.32-8.54 (m, 1H), 8.13-8.30 (m, 1H), 7.96-8.05 (m, 1H), 7.77-7.92 (m, 1H), 7.53-7.70 (m, 1H), 7.25-7.48 (m, 1H), 6.55-6.84 (m, 3H), 5.93-6.22 (m, 1H), 4.04-4.39 (m, 2H), 3.49-3.75 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H)	418	D	
I-273		(400 MHz, DMSO-d6) 9.78-9.91 (m, 1H), 7.75-7.93 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 2H), 6.62-6.77 (m, 3H), 6.49-6.60 (m, 1H), 6.07-6.25 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 3.51-3.76 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 3H)	448	D	

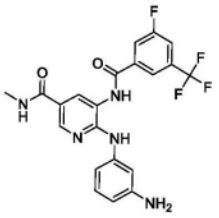
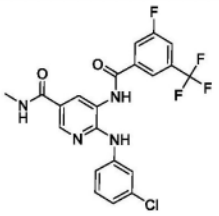
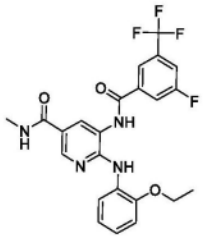
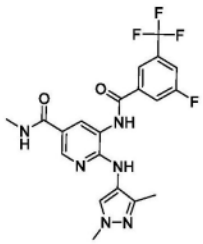
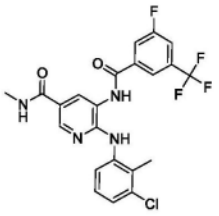
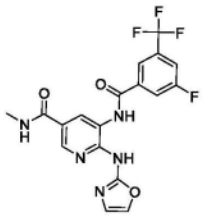
[0575]

I-274			503.27	B	B
I-275			517.32	B	B
I-276			531.33	B	B
I-277			549	E	
I-278			550.2	D	
I-279		(400 MHz, DMSO-d6) 9.48-9.79 (m, 1H), 8.56-8.72 (m, 1H), 8.44-8.53 (m, 1H), 8.27-8.40 (m, 1H), 7.94-8.12 (m, 1H), 7.61-7.92 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 2H), 6.95-6.96 (m, 1H), 6.94-7.36 (m, 3H), 6.54-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 3H), 4.55-5.03 (m, 1H), 1.76-2.39 (m, 2H)	491	B	D

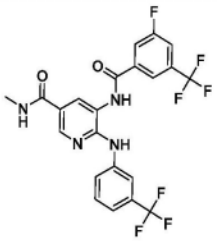
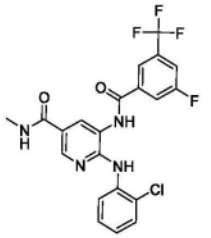
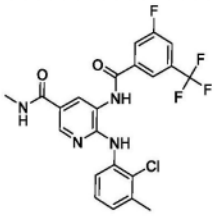
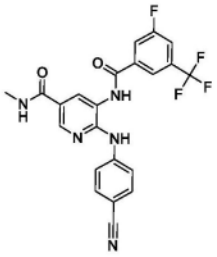
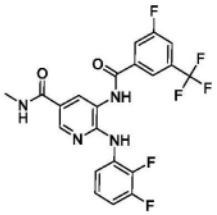
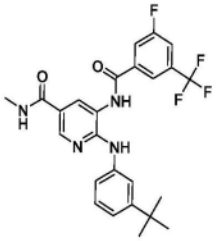
[0576]

I-280		(400 MHz, DMSO-d6) 9.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (brd, J=7.81 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96-8.14 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.05-7.34 (m, 4H), 4.74-4.95 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.21-2.59 (m, 3H), 1.96-2.31 (m, 3H), 1.81-2.28 (m, 3H), 1.76-2.28 (m, 3H)	390	D	
I-281			488	E	
I-282			487.2	D	
I-283			418.1	E	
I-284			406.1	E	
I-285				C	D

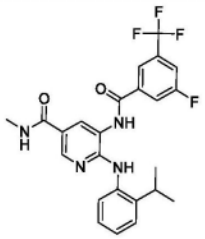
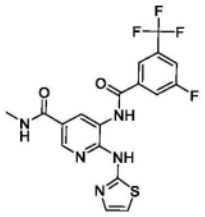
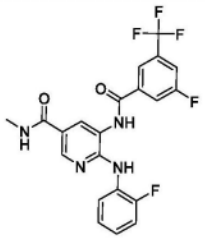
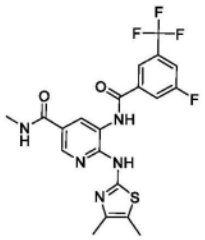
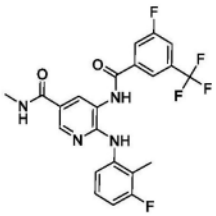
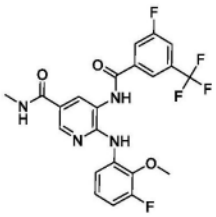
[0577]

I-286				D	D
I-287				D	E
I-288				E	E
I-289				E	E
I-290				D	E
I-291				E	E

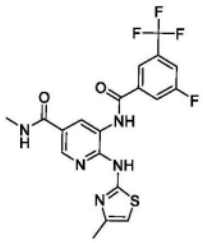
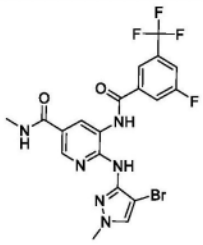
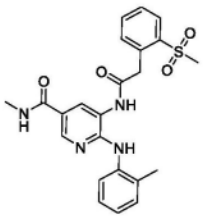
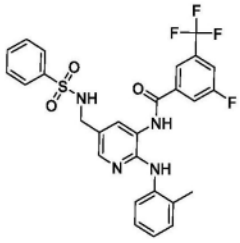
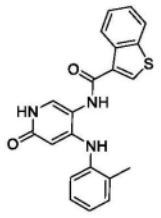
[0578]

I-292				D	D
I-293			467	B	B
I-294				D	E
I-295				D	E
I-296				B	C
I-297				D	E

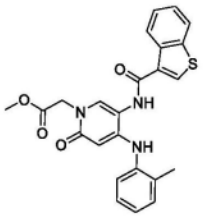
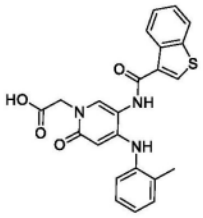
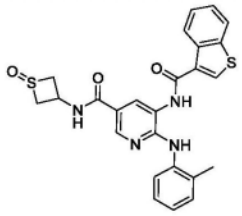
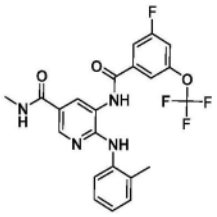
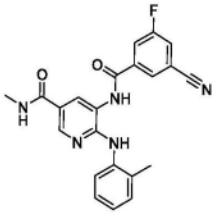
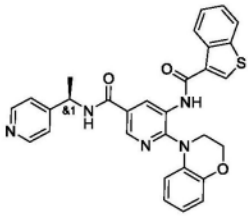
[0579]

I-298				D	E
I-299				E	E
I-300				D	E
I-301				C	D
I-302				C	C
I-303				D	E

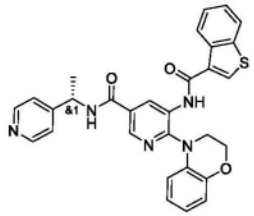
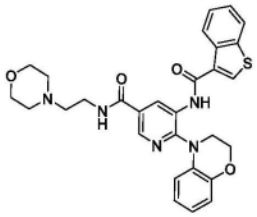
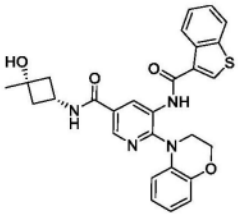
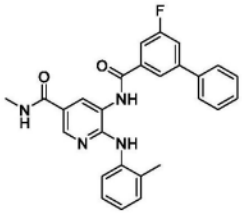
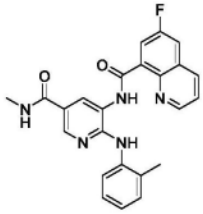
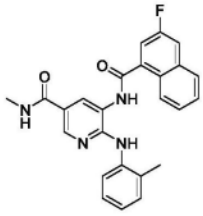
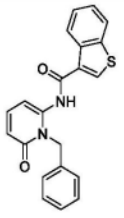
[0580]

I-304				D	E
I-305				E	E
I-306		(400 MHz, dmso) 9.83 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H)。		E	
I-307		(400 MHz, dmso) 10.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 12.5, 6.9, 1.7 Hz, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H)。		B	B
I-308			376	D	E

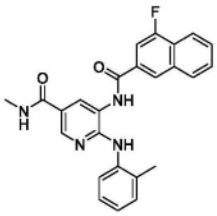
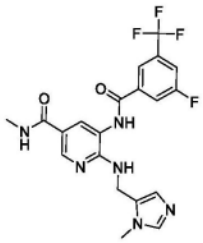
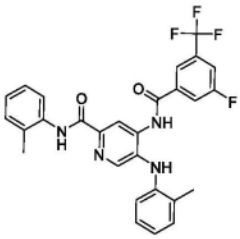
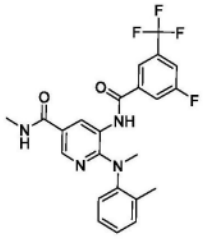
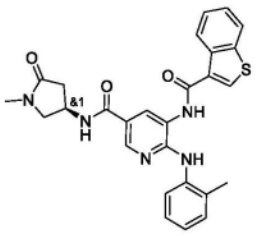
[0581]

I-309		(400 MHz, DMSO-d6) 9.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45-8.56 (m, 1H), 8.13 (s, 3H), 8.06 (dd, J=1.01, 7.07 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36-7.53 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J=7.83 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.46-2.51 (m, 28H)	448	D	E
I-310		(400 MHz, DMSO-d6) 9.57-9.75 (m, 1H), 8.56-8.70 (m, 1H), 8.41-8.55 (m, 1H), 7.98-8.11 (m, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.15-4.52 (m, 2H)	434	E	E
I-311			491.4	A	B
I-312			463.41	D	E
I-313			404.4	D	D
I-314			536.5	B	C

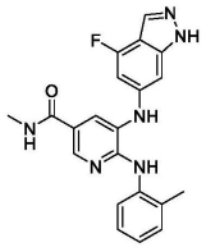
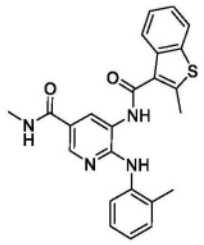
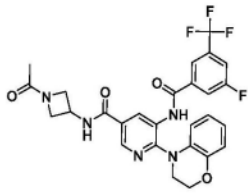
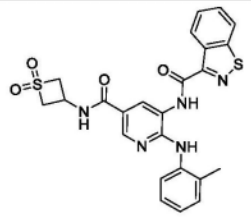
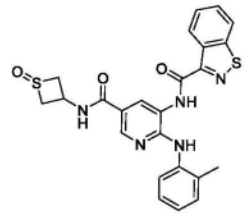
[0582]

I-315			536.4	C	D
I-316				D	E
I-317				B	C
I-318			455.1	E	
I-319			430.4	E	
I-320			429.45	E	
I-321			361.24	E	

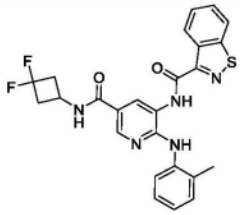
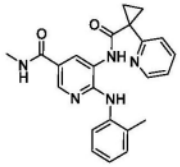
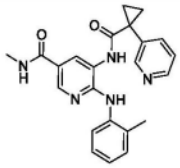
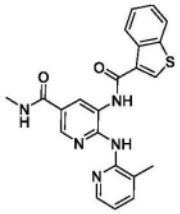
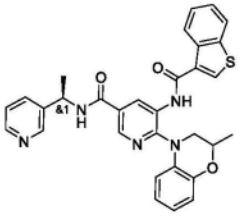
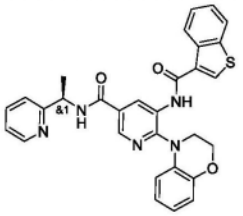
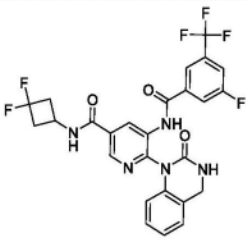
[0583]

I-322			429.06	E	
I-323		(400 MHz, dmso) 10.09 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	451.34	E	
I-324		(400 MHz, dmso) 10.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30-7.13 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。	523.36	E	
I-325		(400 MHz, cdcl3) 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.03 (m, 6H), 6.49-6.43 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)。	461.36	D	
I-326		(400 MHz, dmso) 10.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 17.0, 4.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)。	500.33	B	C

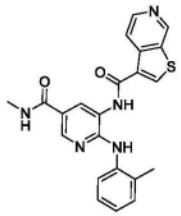
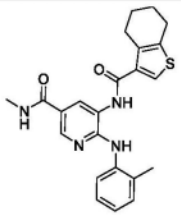
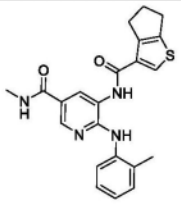
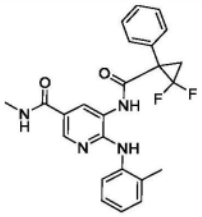
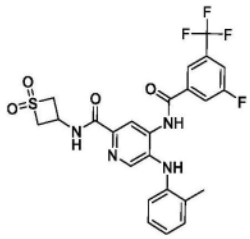
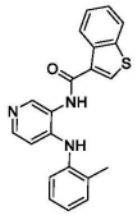
[0584]

I-327		(400 MHz, dmso) 12.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 12.2, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H)。	391.34	E	
I-328		(400 MHz, dmso) 10.06 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.87 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。	431.33	E	
I-329		(400 MHz, dmso) 10.24 (s, 1H), 9.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.14 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H)	558.4	C	D
I-330			508.5	B	B
I-331			492.4	B	B

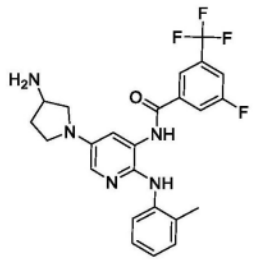
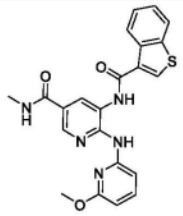
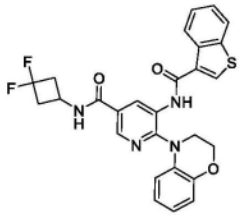
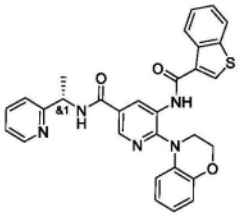
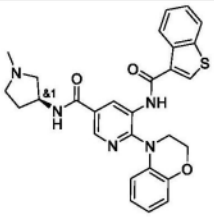
[0585]

I-332			494.5	B	C
I-333			402.4	E	
I-334			402.4	E	
I-335			418.4	C	D
I-336			550.5	D	
I-337			536.4	B	C
I-338			564.4	D	

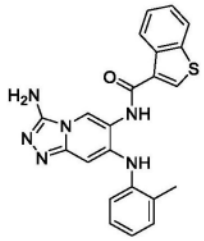
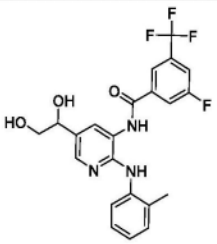
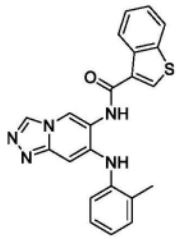
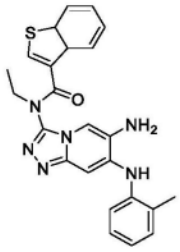
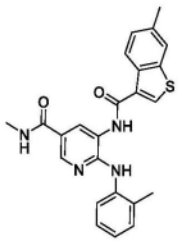
[0586]

I-339				C	B
I-340				D	
I-341				D	
I-342				E	
I-343		(400 MHz, dmso) 10.35 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。含有 DCM 的峰。	537.28	D	A
I-344		(400 MHz, dmso) 9.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz,	360.28	D	

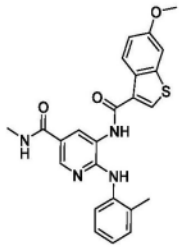
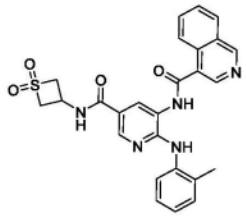
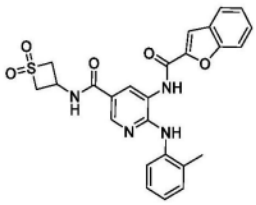
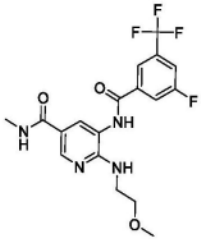
[0587]

		1H), 2.16 (s, 3H)。			
I-345		(400 MHz, cd3od) 8.50 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (td, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.49 (ddt, J = 13.6, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H)。	474.37	D	
I-346			434.3	D	
I-347			521.4	B	B
I-348			536.4	B	C
I-349			514.5	C	

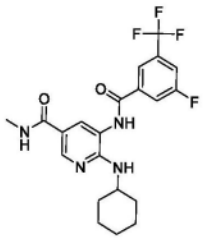
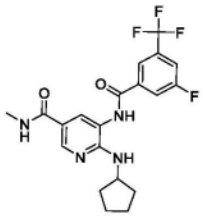
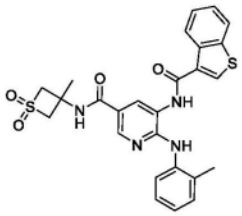
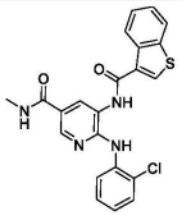
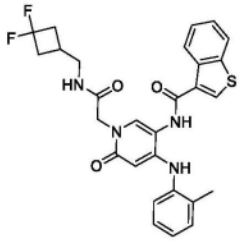
[0588]

I-350		(400 MHz, DMSO-d6)位移 9.83-10.03 (m, 1H), 8.61-8.72 (m, 1H), 8.44-8.55 (m, 2H), 8.24-8.39 (m, 1H), 8.02-8.16 (m, 1H), 7.63-7.79 (m, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 5.86-6.04 (m, 1H), 5.62-5.77 (m, 2H), 2.09-2.34 (m, 3H)	415	D	B
I-351			450.3	D	
I-352		(400 MHz, DMSO-d6)位移 9.97-10.19 (m, 1H), 8.81-9.02 (m, 1H), 8.63-8.77 (m, 1H), 8.48-8.58 (m, 1H), 8.38-8.47 (m, 1H), 8.13-8.23 (m, 1H), 7.93-8.12 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 6.60-6.78 (m, 1H), 6.14-6.23 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 3H)	400	C	B
I-353		(400 MHz, DMSO-d6)位移 8.49-8.69 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.19-8.33 (m, 1H), 7.94-8.04 (m, 1H), 7.33-7.54 (m, 2H), 7.06-7.33 (m, 3H), 5.90-6.05 (m, 1H), 5.70-5.87 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 2H), 1.07-1.42 (m, 3H)	443	E	
I-354		(400 MHz, dmso) 10.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H),	431.36	D	

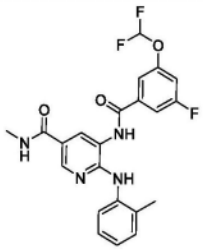
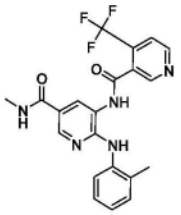
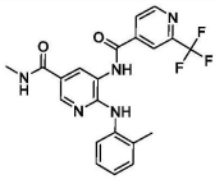
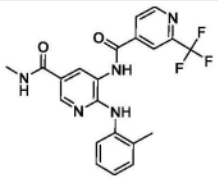
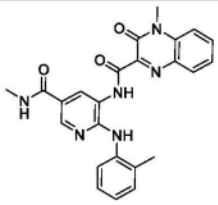
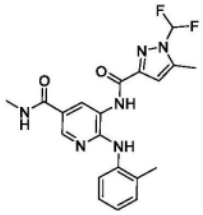
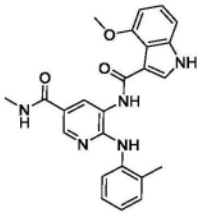
[0589]

		2.17 (s, 3H)。			
I-355		(400 MHz, dmso) 10.05 (s, 1H), 8.48 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	447.33	E	
I-356		(400 MHz, dmso) 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 8.16-8.07 (m, 3H), 7.88 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 3H), 2.15 (s, 3H)。	502.35	E	
I-357		(400 MHz, dmso) 8.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 3H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)。	491.32	E	
I-358		(400 MHz, dmso) 10.07 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (s)和 2.74 (s) (3H, 旋转异构体).	415.34	E	

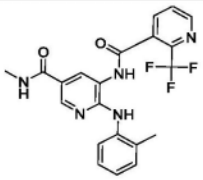
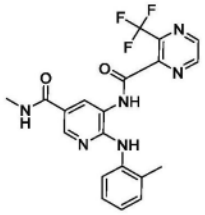
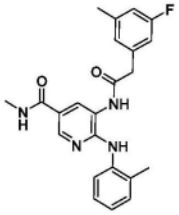
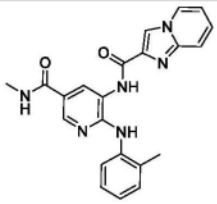
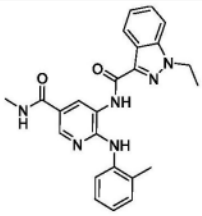
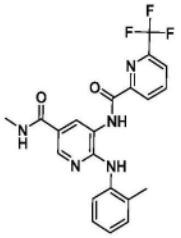
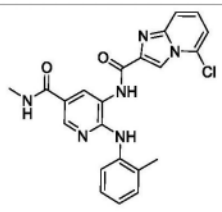
[0590]

I-359		(400 MHz, dmso) 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。, 8.17 (m, 3H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。, 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 2.75 (s)及 2.74 (s) (3H, 旋转异构体), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.41-1.20 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 1H)。	439.35	E	
I-360		(400 MHz, DMSO) 9.97 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.54 (s)及 6.52 (s) (1H, 旋转异构体), 4.38 (m, 1H), 2.75 (s)及 2.74 (s) (3H, 旋转异构体), 1.95 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 4H)。	425.35	E	
I-361		(400 MHz, dmso) 10.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。	521.29	B	B
I-362			437	A	D
I-363			537	D	

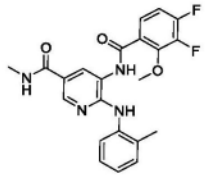
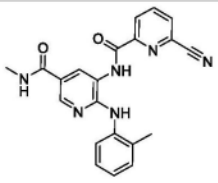
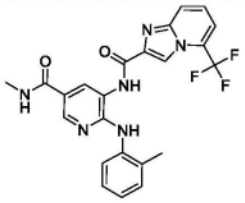
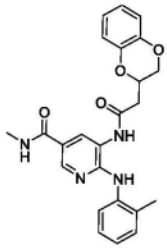
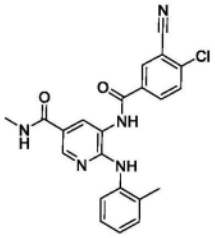
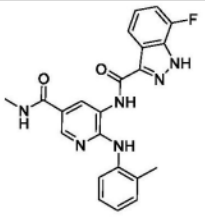
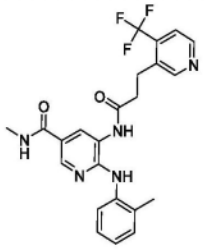
[0591]

I-364			445.41	D	
I-365				E	
I-366				E	
I-367				E	
I-368				E	
I-369				E	
I-370				E	

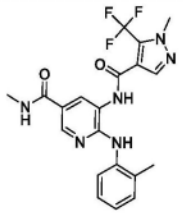
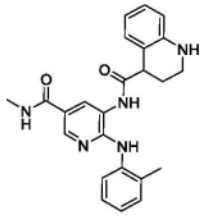
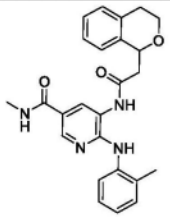
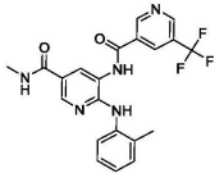
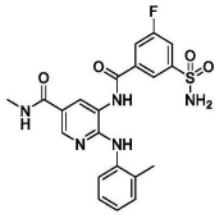
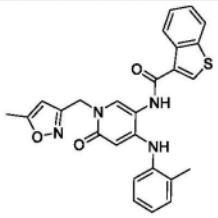
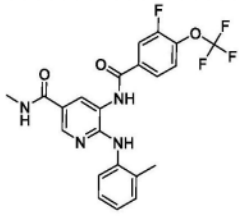
[0592]

I-371				E	
I-372				E	
I-373				E	
I-374				E	
I-375				E	
I-376				E	
I-377				E	

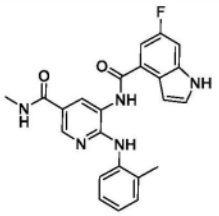
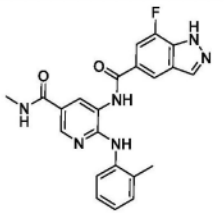
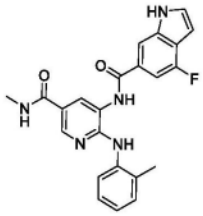
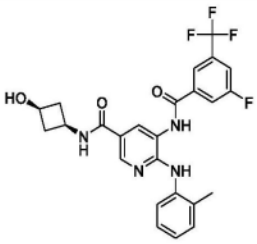
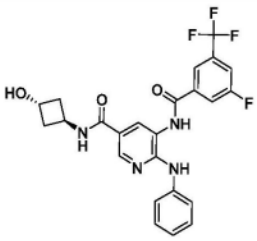
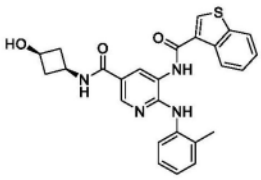
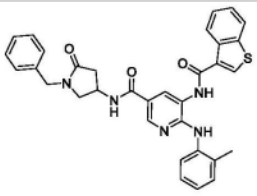
[0593]

I-378				E	
I-379				E	
I-380				E	
I-381				E	
I-382				E	
I-383				E	
I-384				E	

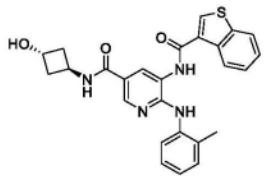
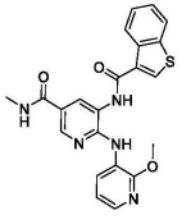
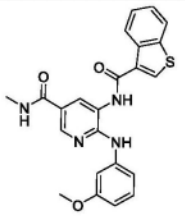
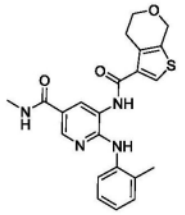
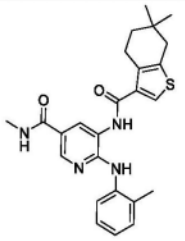
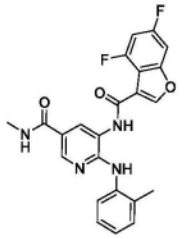
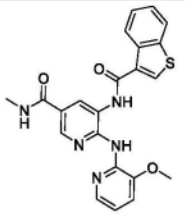
[0594]

I-385				E	
I-386				E	
I-387				E	
I-388			430.41	E	
I-389			458.24	E	
I-390			471	B	D
I-391			463.41	E	

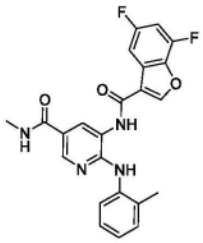
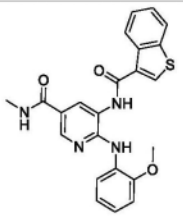
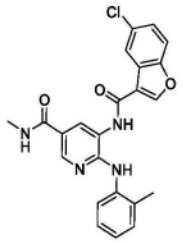
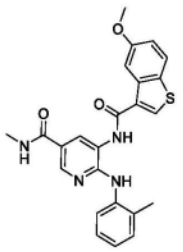
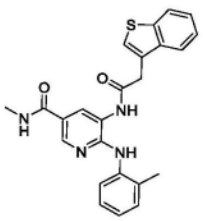
[0595]

I-392			418.15	E	
I-393			419.45	E	
I-394			418.45	E	
I-395			503.3	B	B
I-396				B	B
I-397			473.25	A	C
I-398			576.43	B	D

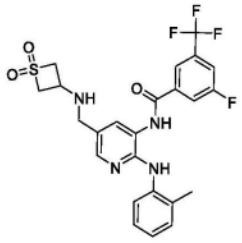
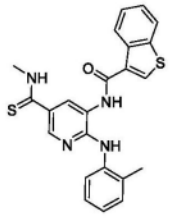
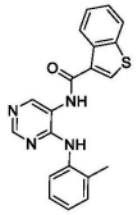
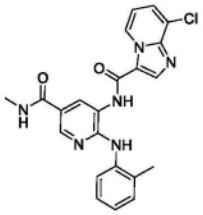
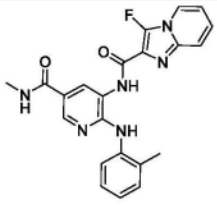
[0596]

I-399			473.35	A	B
I-400				E	
I-401				D	
I-402				D	D
I-403				E	
I-404				E	
I-405				E	E

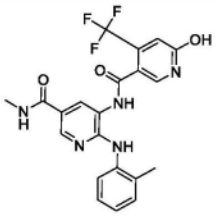
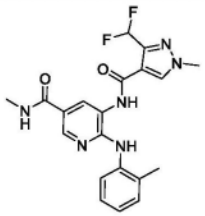
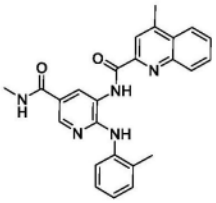
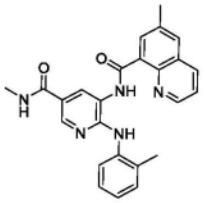
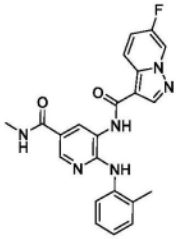
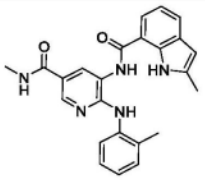
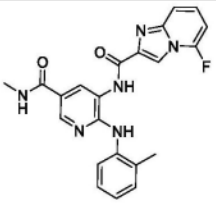
[0597]

I-406				C	B
I-407				D	E
I-408				C	B
I-409		(400 MHz, dmso) 10.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)	447.32	D	D
I-410		(400 MHz, dmso) 9.91 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (pd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H)。	431.33	E	

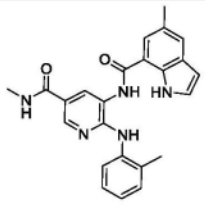
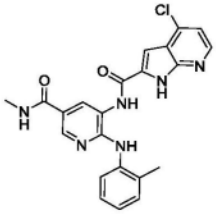
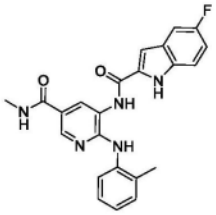
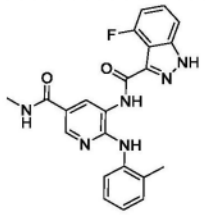
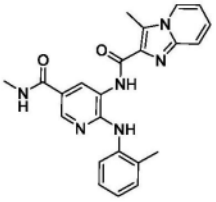
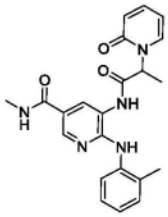
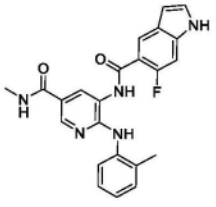
[0598]

I-411		(400 MHz, dmso) 10.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.12 (s, 3H)。	523.3	D	D
I-412		(400 MHz, cd3od) 8.52 (br s, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。	433.27	B	D
I-413		(400 MHz, dmso) 10.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 6.8, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。	361.27	D	D
I-414				E	
I-415				E	

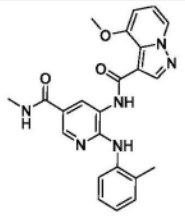
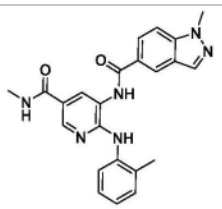
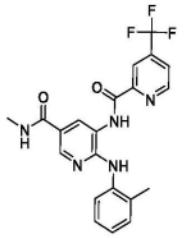
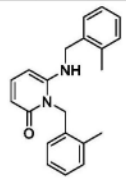
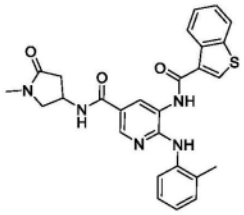
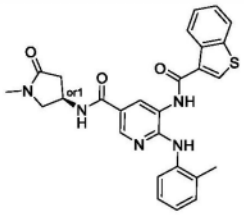
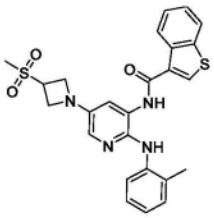
[0599]

I-416				E	
I-417				E	
I-418				E	
I-419				D	
I-420				E	
I-421				D	
I-422				E	

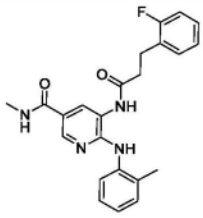
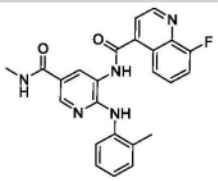
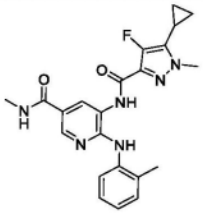
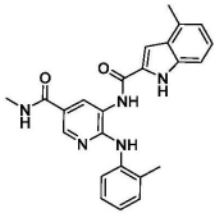
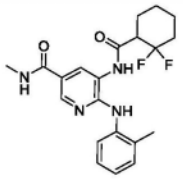
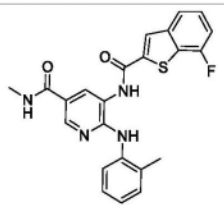
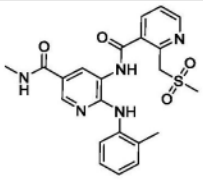
[0600]

I-423				D	
I-424				E	E
I-425				E	
I-426				D	
I-427				E	
I-428				E	
I-429				E	

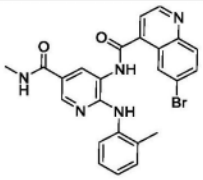
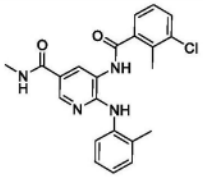
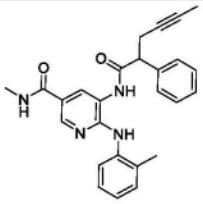
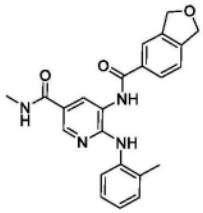
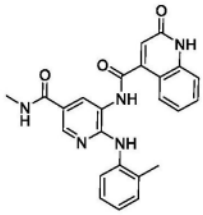
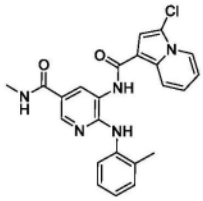
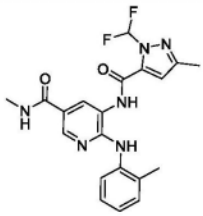
[0601]

I-430				E	
I-431				E	
I-432				E	
I-433			319.33	E	
I-434			500.3	B	C
I-435			500.3	A	C
I-436		(400 MHz, dmso) 10.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49-8.39 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.54-4.41	493.3	C	D

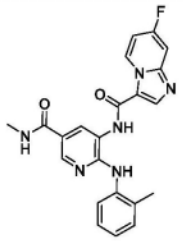
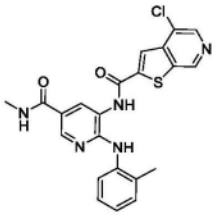
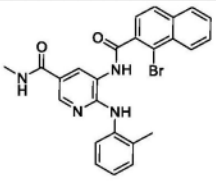
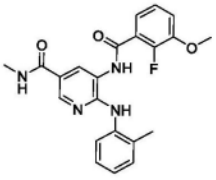
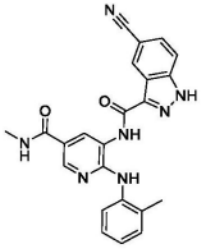
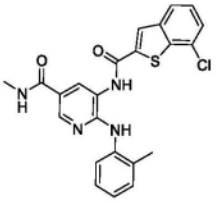
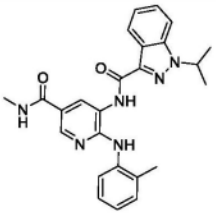
[0602]

		(m, 1H), 4.25 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。			
I-437				E	
I-438				E	
I-439				E	
I-440				E	
I-441				E	
I-442				E	
I-443				E	

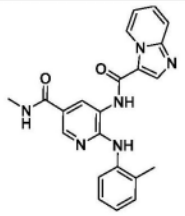
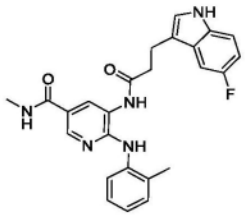
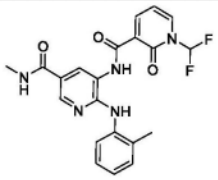
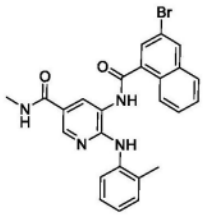
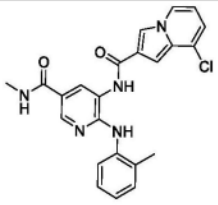
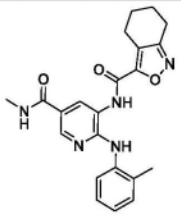
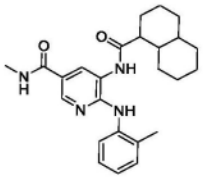
[0603]

I-444				E	
I-445				E	
I-446				E	
I-447				E	
I-448				E	
I-449			434	B	
I-450				E	

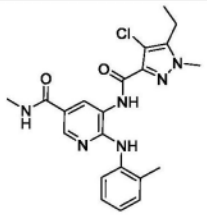
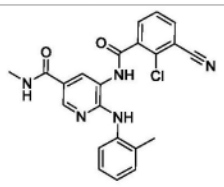
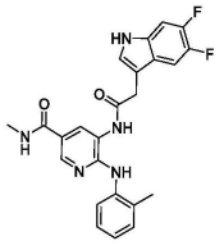
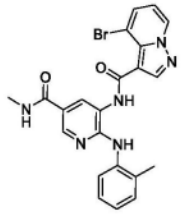
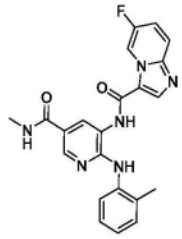
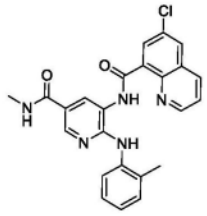
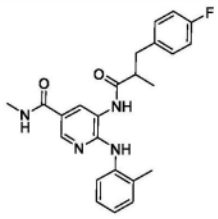
[0604]

I-451				E	
I-452				E	
I-453				E	
I-454				E	
I-455				E	
I-456				D	
I-457				E	

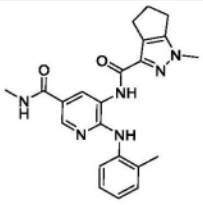
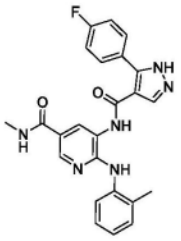
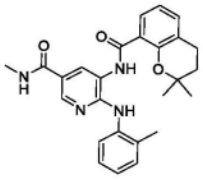
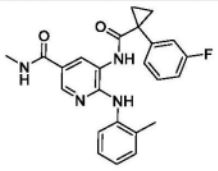
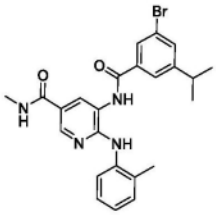
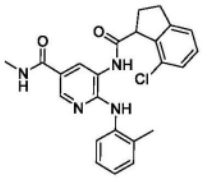
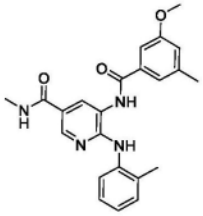
[0605]

I-458				E	
I-459				E	
I-460				E	
I-461				E	
I-462				E	
I-463				E	
I-464				E	

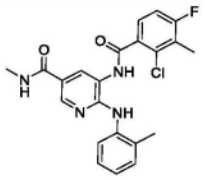
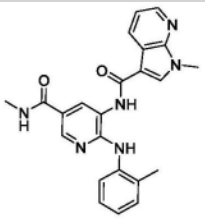
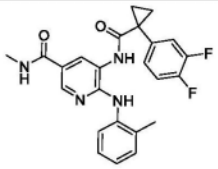
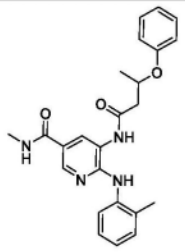
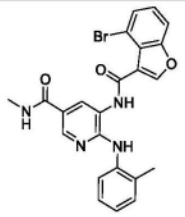
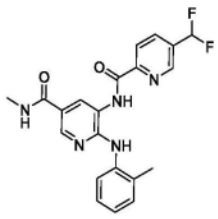
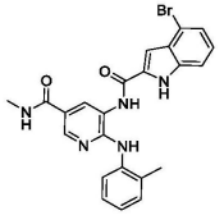
[0606]

I-465				E	
I-466				E	
I-467				E	
I-468				D	D
I-469				E	
I-470				E	
I-471				E	

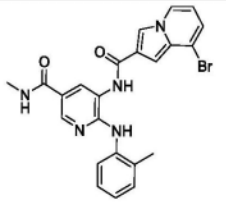
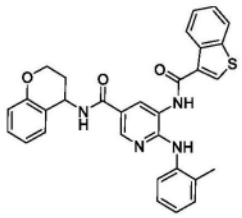
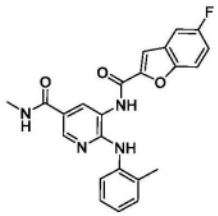
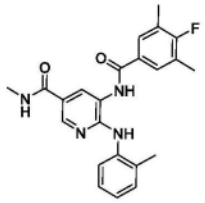
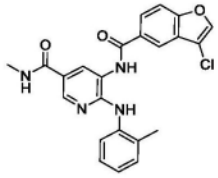
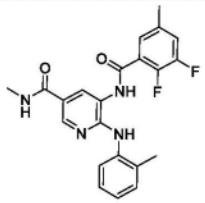
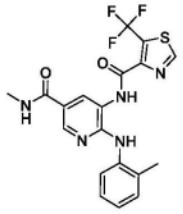
[0607]

I-472				E	
I-473				E	
I-474				E	
I-475				D	
I-476				E	
I-477				E	
I-478				E	

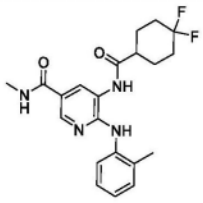
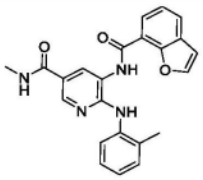
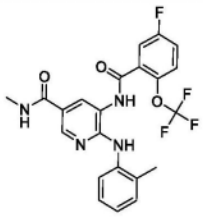
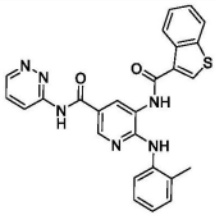
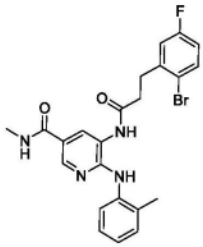
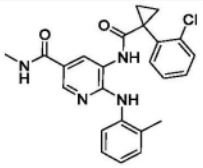
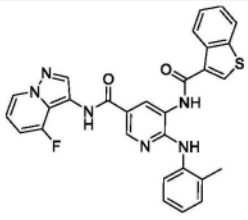
[0608]

I-479				E	
I-480				E	
I-481				E	
I-482				E	
I-483				E	
I-484				E	
I-485				E	

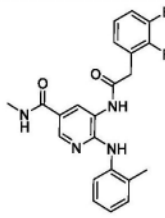
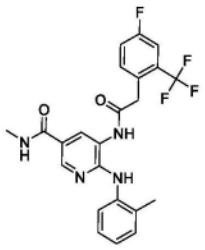
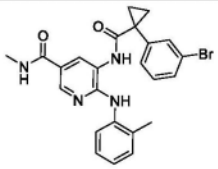
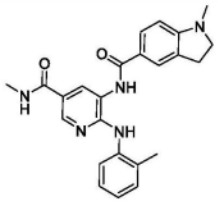
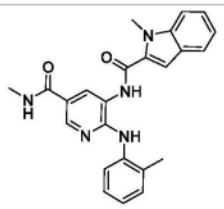
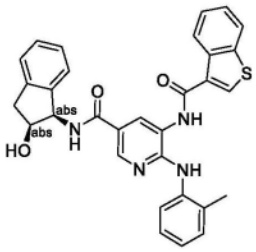
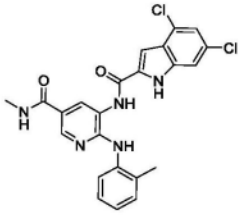
[0609]

I-486				B	D
I-487				E	
I-488				E	
I-489				D	
I-490				E	
I-491				E	
I-492				E	

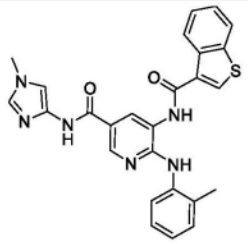
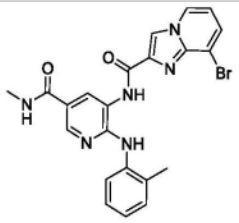
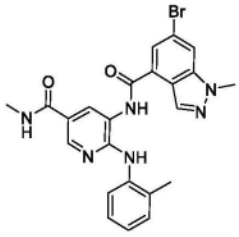
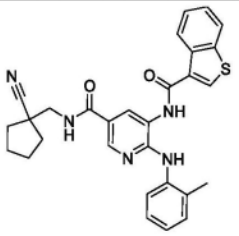
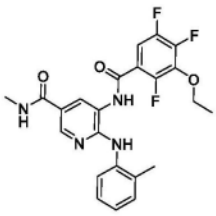
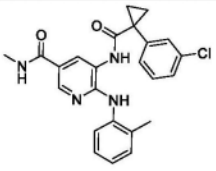
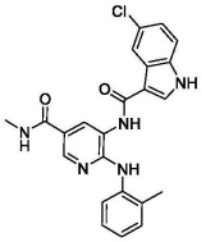
[0610]

I-493				E	
I-494				E	
I-495				E	
I-496				C	D
I-497				E	
I-499				A	D
I-500				E	

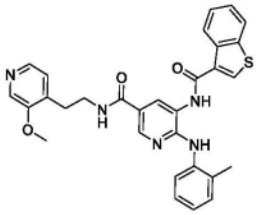
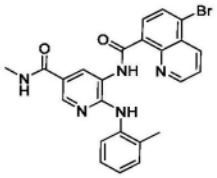
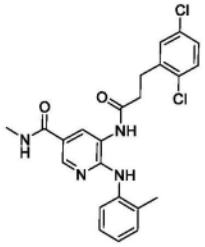
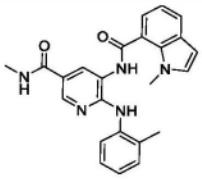
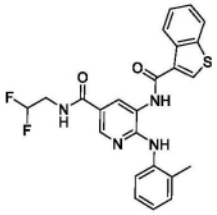
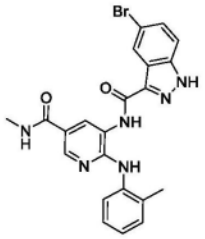
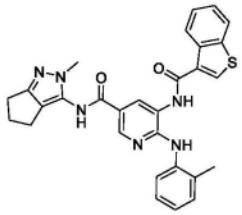
[0611]

I-501				E	
I-502				E	
I-503				E	
I-504				E	
I-505				E	
I-506				B	C
I-507				D	

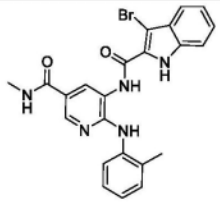
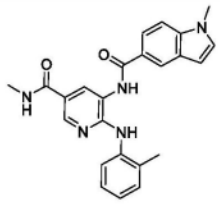
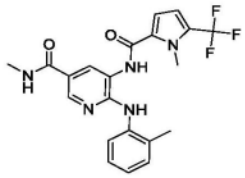
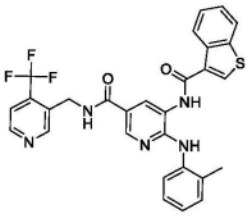
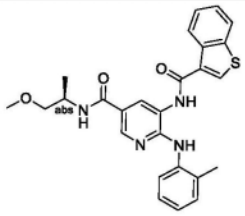
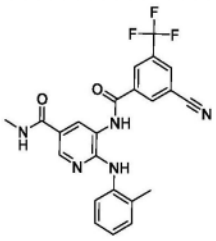
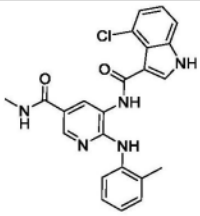
[0612]

I-508				B	D
I-509				E	
I-510				B	D
I-511				E	
I-512				E	
I-513				E	
I-514				E	

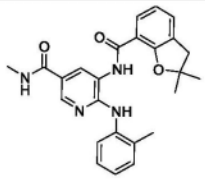
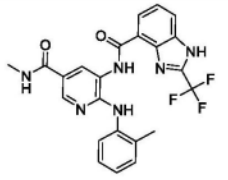
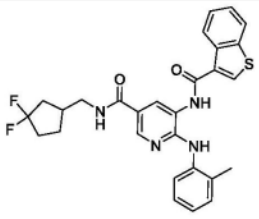
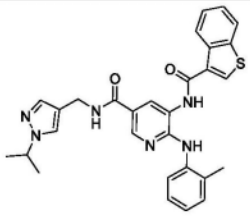
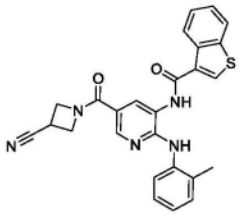
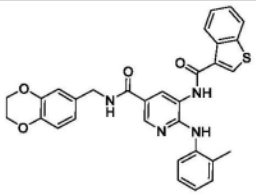
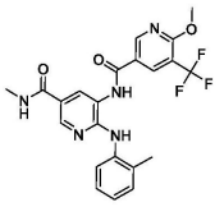
[0613]

I-515				B	D
I-516				E	
I-517				E	
I-518				E	
I-519			467	A	C
I-520				A	D
I-521				E	

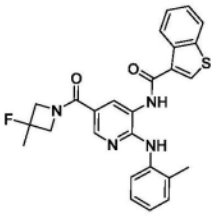
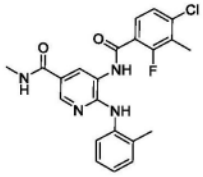
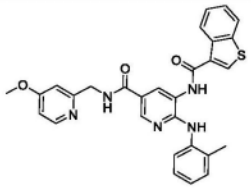
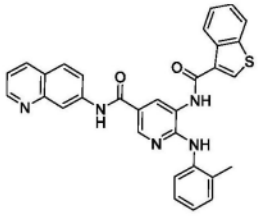
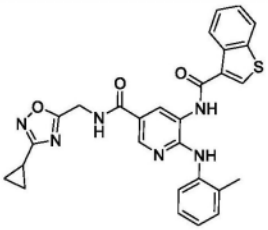
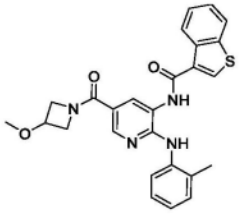
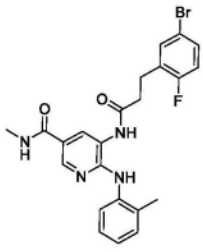
[0614]

I-522				E	
I-523				E	
I-524				E	
I-525				A	D
I-526				D	D
I-527				B	C
I-528				E	

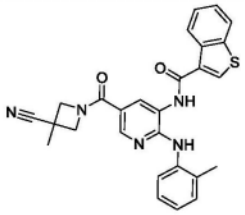
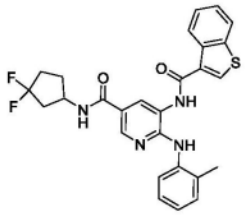
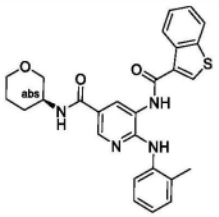
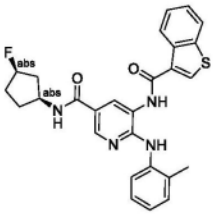
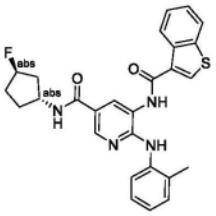
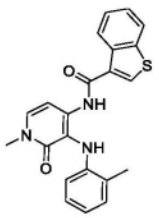
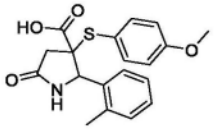
[0615]

I-529				E	
I-530				B	D
I-531				E	
I-532				B	D
I-533				D	D
I-534				A	D
I-535		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.20 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.5	460.3	D	D

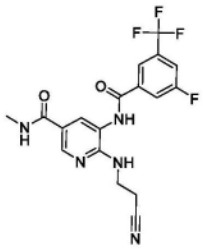
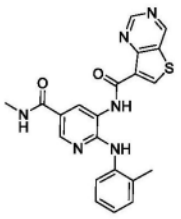
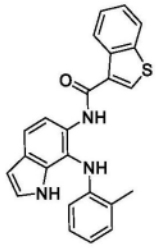
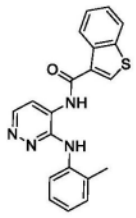
[0616]

		Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。			
I-536				D	
I-537				E	
I-538				B	D
I-539				C	E
I-540				A	B
I-541				D	
I-542				E	

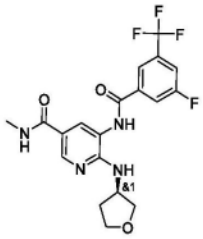
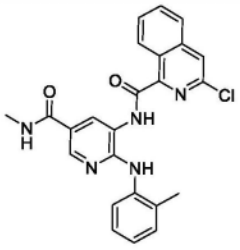
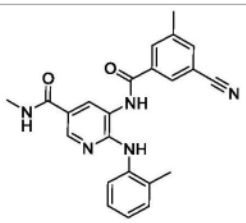
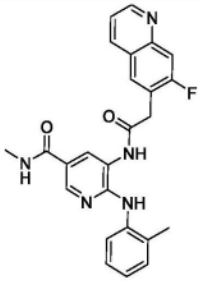
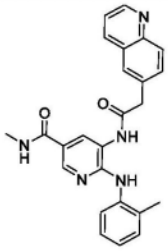
[0617]

I-543				D	
I-544				B	D
I-545				B	B
I-546				A	C
I-547				B	C
I-548		(400 MHz, dmso) 9.51 (s, 1H), 8.23 (td, J = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 2H), 6.63 (td, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。	390.3	D	
I-549		(400 MHz, dmso) 13.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 5.38 (d, J = 1.1 Hz,	356.3	D	

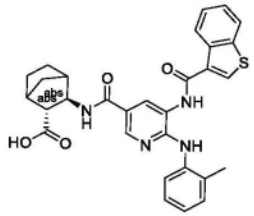
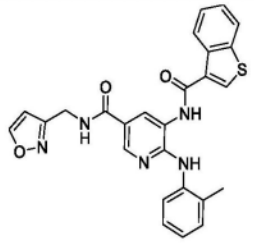
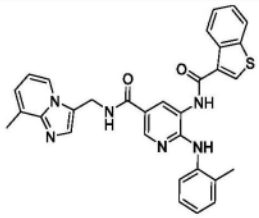
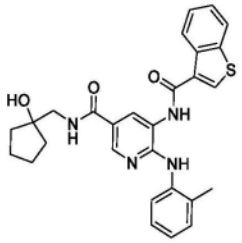
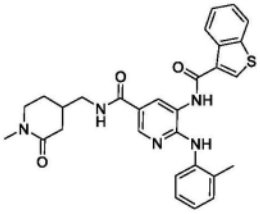
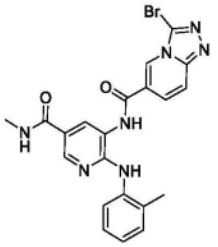
[0618]

		1H), 3.71 (s, 3H), (400 MHz, dmso) 2.71 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)			
I-550		(400 MHz, DMSO) 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	410.3	D	
I-551		(400 MHz, dmso) 10.80 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H)。	419.3	D	
I-552		(400 MHz, dmso) 10.81 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。	398.3	D	
I-553		(400 MHz, dmso) 8.72 (s, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 2H), 8.40 - 8.24 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。	361.3	D	

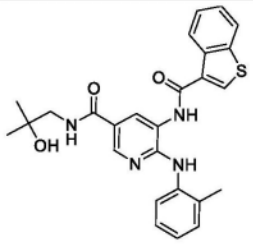
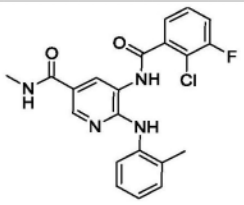
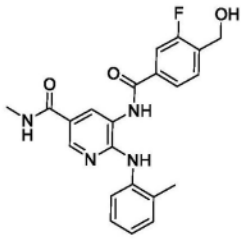
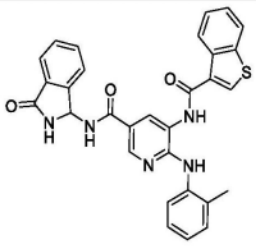
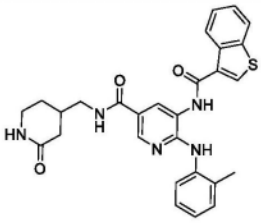
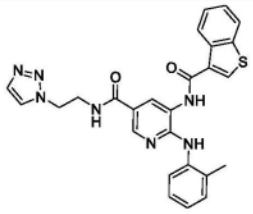
[0619]

I-554		(400 MHz, DMSO) 10.01 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (td, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20 (ddt, J = 15.5, 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H)。	427.3	D	
I-555				D	
I-556				D	
I-557				D	
I-558				D	

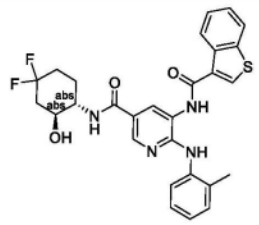
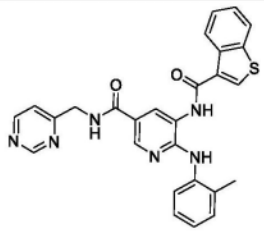
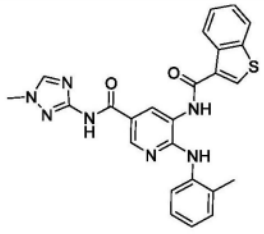
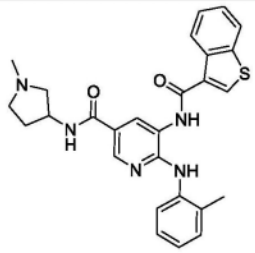
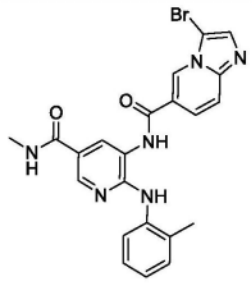
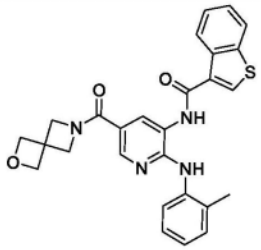
[0620]

I-559				D	
I-560				A	B
I-561				B	D
I-562				C	
I-563				B	D
I-564				C	D

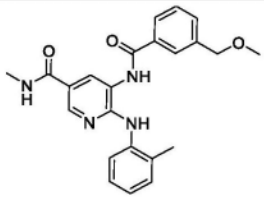
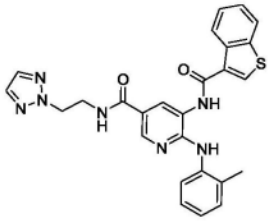
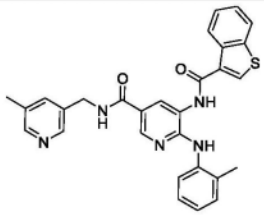
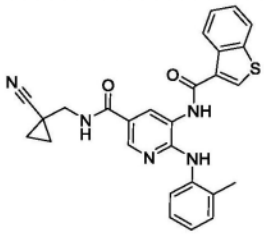
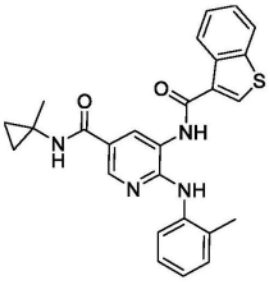
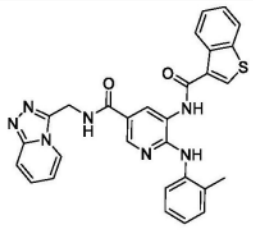
[0621]

I-565				D	
I-566				D	
I-567				D	
I-568				A	B
I-569				B	D
I-570				B	D

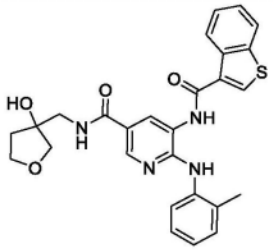
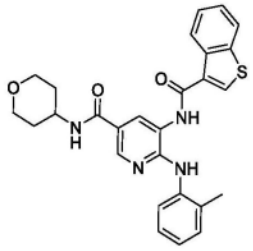
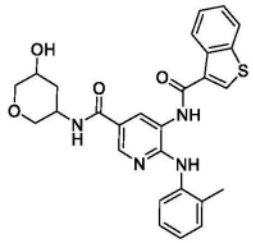
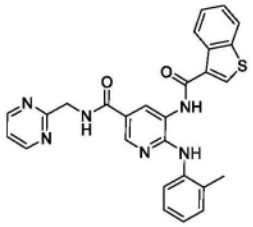
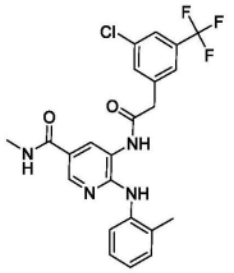
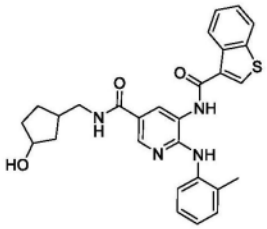
[0622]

I-571				B	B
I-572				B	A
I-573				C	D
I-574				D	
I-575				C	
I-576				D	

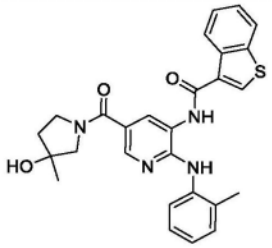
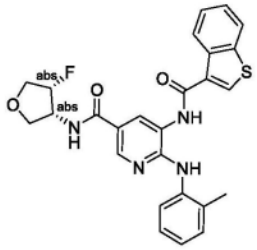
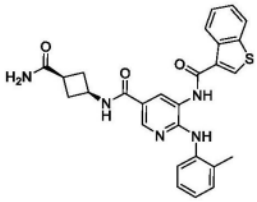
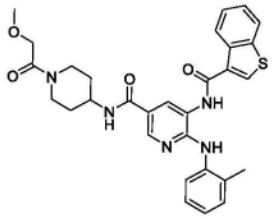
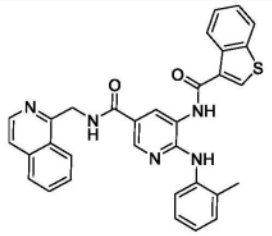
[0623]

I-577				D	
I-578				B	D
I-579				A	C
I-580				A	B
I-581				A	B
I-582				A	C

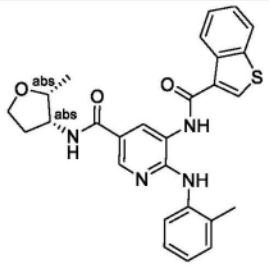
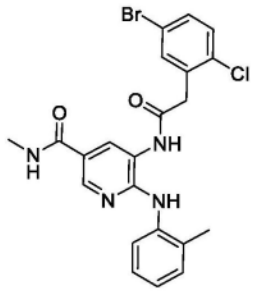
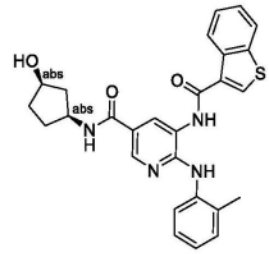
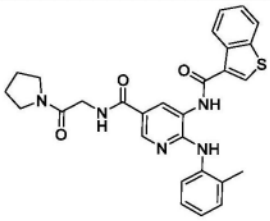
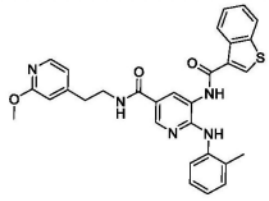
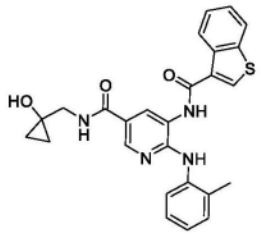
[0624]

I-583				C	D
I-584				B	C
I-585				B	D
I-586				C	
I-587				D	
I-588				B	D

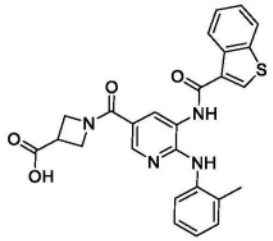
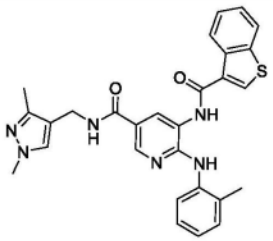
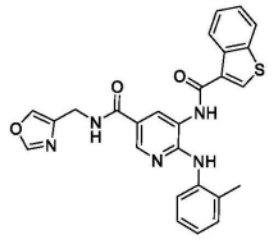
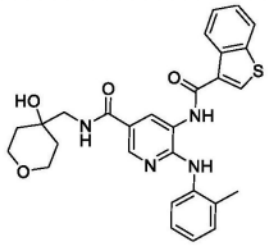
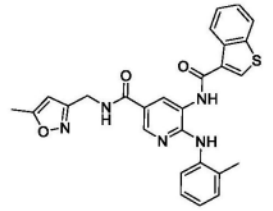
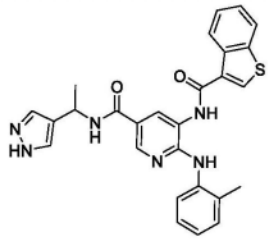
[0625]

I-589				D	
I-590				B	C
I-591		(400 MHz, dmso) 10.03 (Br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (Br s, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 5H)。	500.3	A	B
I-592				D	C
I-593				B	D

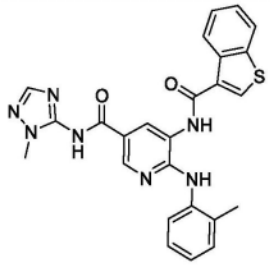
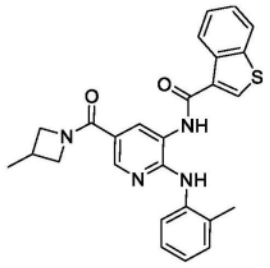
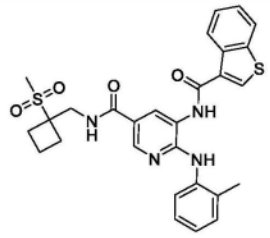
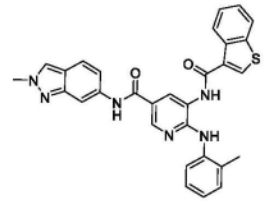
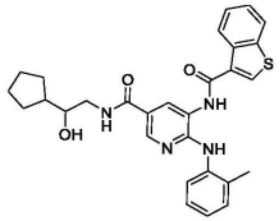
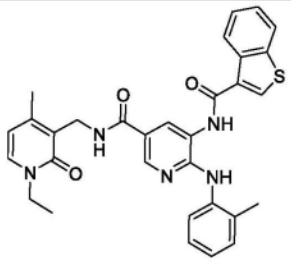
[0626]

I-594				B	C
I-595				D	
I-596				B	B
I-597				D	E
I-598				B	C
I-599				B	C

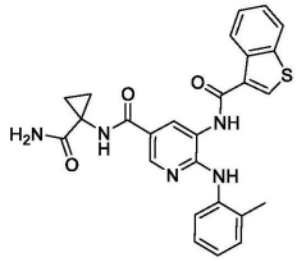
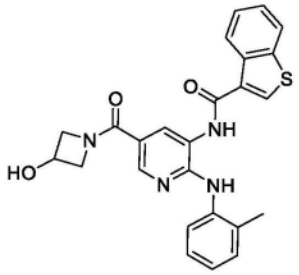
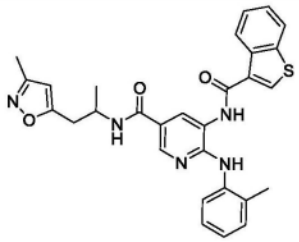
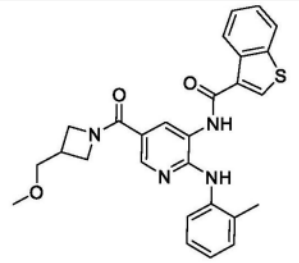
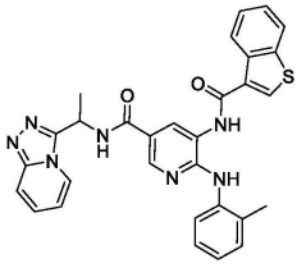
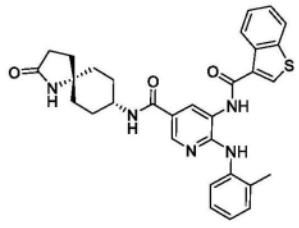
[0627]

I-600				D	
I-601				A	C
I-602				B	D
I-603				C	D
I-604				A	B
I-605				A	B

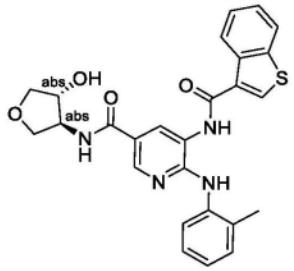
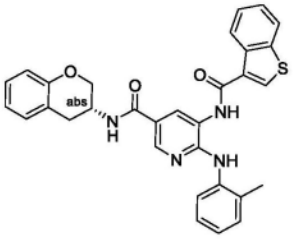
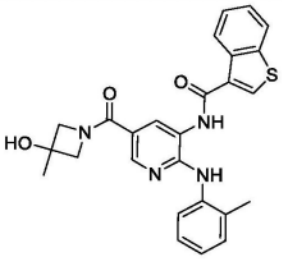
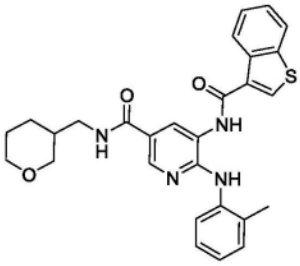
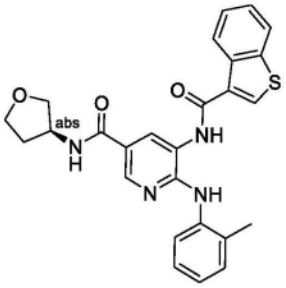
[0628]

I-606				D	
I-607				B	C
I-608				C	D
I-609				A	B
I-610				B	D
I-611				B	C

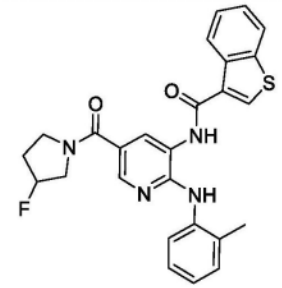
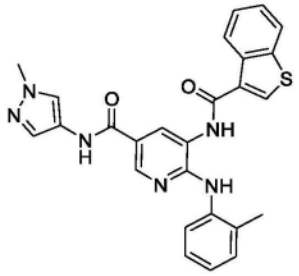
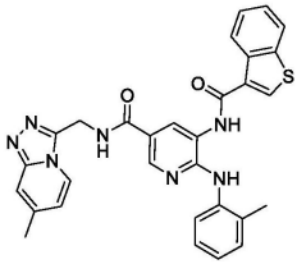
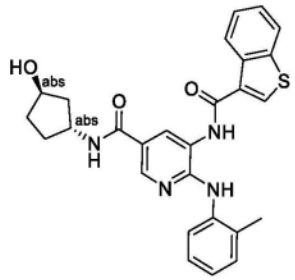
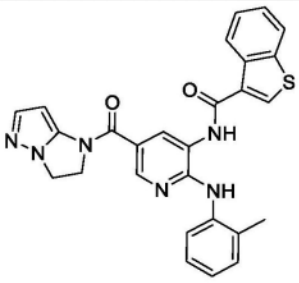
[0629]

I-612				B	A
I-613				B	D
I-614				D	
I-615				D	
I-616				A	B
I-617				D	

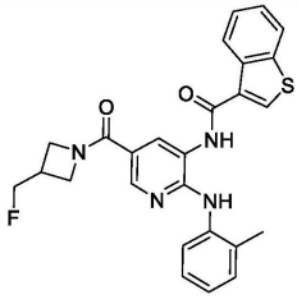
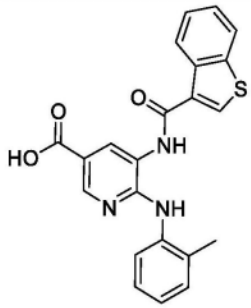
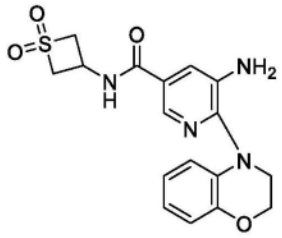
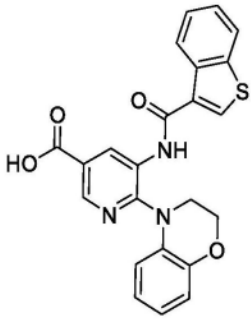
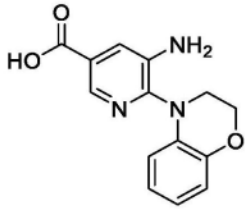
[0630]

I-618				B	B
I-619				B	E
I-620				D	
I-621				B	D
I-622				B	B

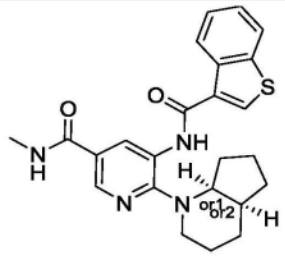
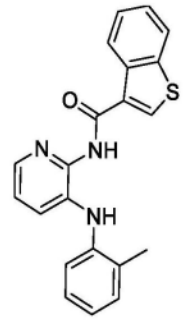
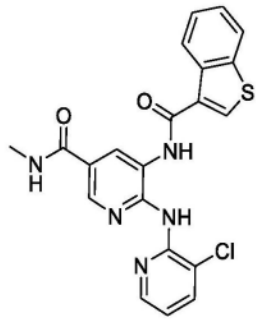
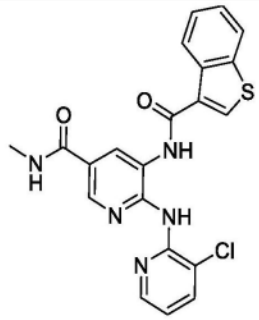
[0631]

I-623				C	
I-624				B	A
I-625				B	D
I-626				B	B
I-627				D	D

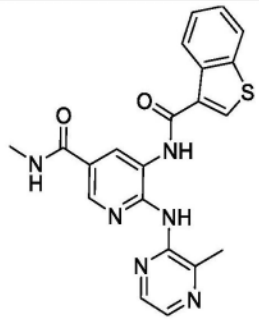
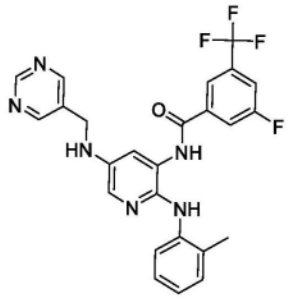
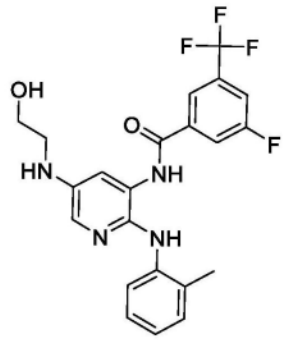
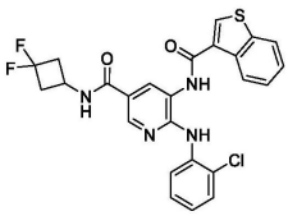
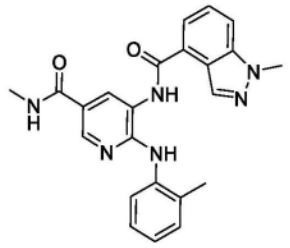
[0632]

I-628				D	
I-629				D	
I-630				D	
I-631				D	
I-632				D	

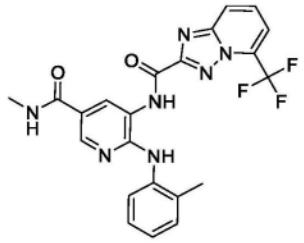
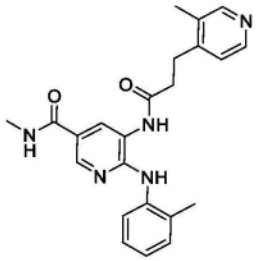
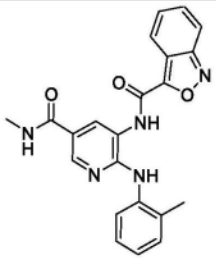
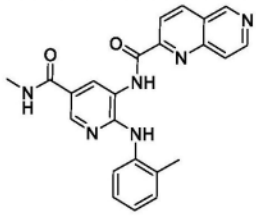
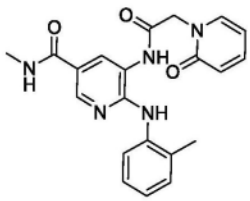
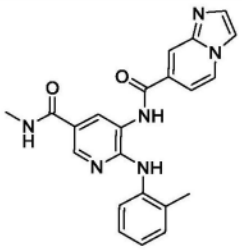
[0633]

I-633				D	
I-634		(400 MHz, dmso) 9.75 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.38 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.72-1.27 (m, 10H)。	435	D	
I-635		(400 MHz, DMSO) 10.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。	359.9	B	E
I-636		(400 MHz, DMSO) 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。	200.9	D	

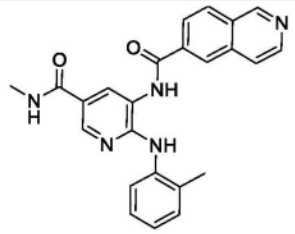
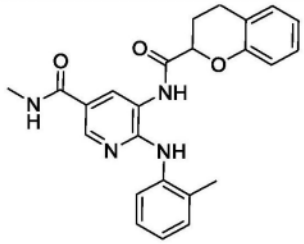
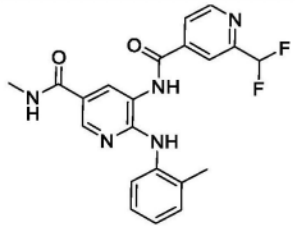
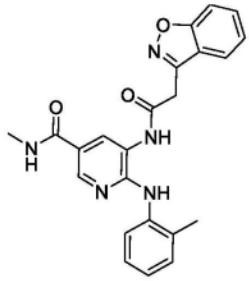
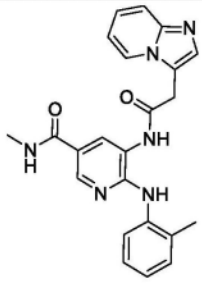
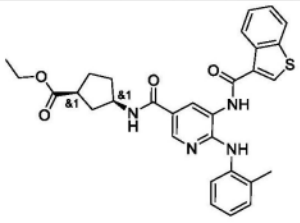
[0634]

I-637		(400 MHz, DMSO-d6) 8.72-8.31 (m, 5H), 8.21 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	438.2	D	
I-638		(400 MHz, dmso) 10.04 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 3H), 8.42-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。含有大约 10%杂质。	418.9	D	
I-639		(400 MHz, dmso) 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)。	496.9	A	C
I-640		(400 MHz, dmso) 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)。	449	D	
I-641		(400 MHz, DMSO-d6) 10.35-10.45 (m, 1H), 8.82 (d, J=6.57 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.33 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 4.23-4.32	513.52	D	

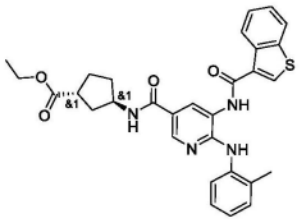
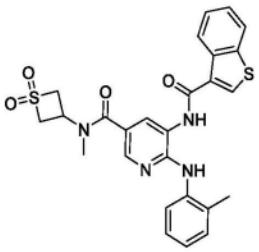
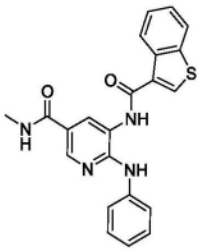
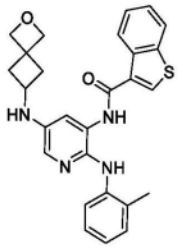
[0635]

		(m, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H)			
I-642				D	
I-643				D	
I-644				D	
I-645				D	
I-646				D	
I-647				D	

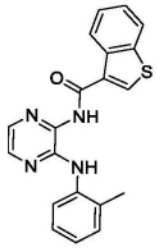
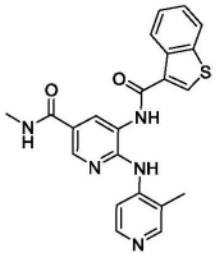
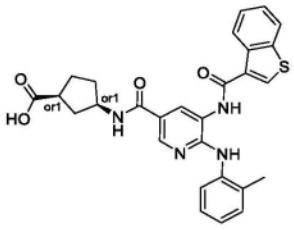
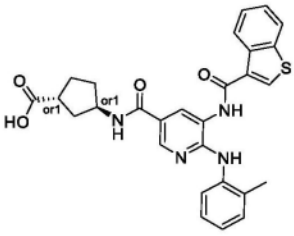
[0636]

I-648				D	
I-649				D	
I-650				D	
I-651				D	
I-652				B	D
I-653				C	

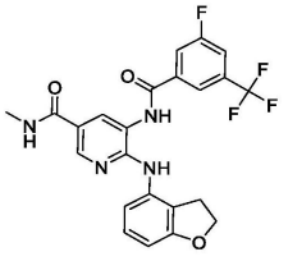
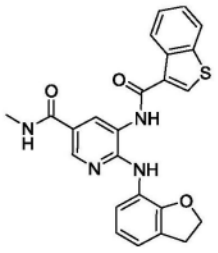
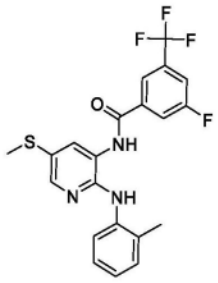
[0637]

I-654		(400 MHz, cdcl3) 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-6.40 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。	543	D	
I-655		(400 MHz, cdcl3) 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。	543	B	D
I-656		(400 MHz, dmso) 10.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	520.9	B	E
I-657		(400 MHz, dmso) 9.92 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51-8.46 (m, 1H), 8.38 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H),	403	D	

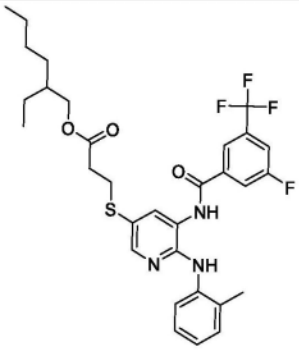
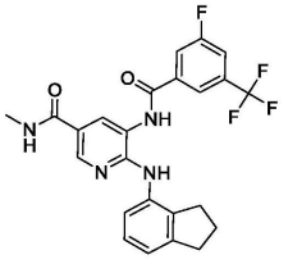
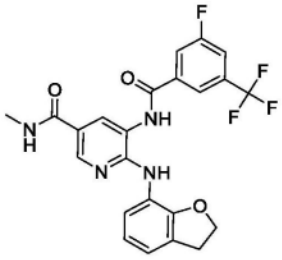
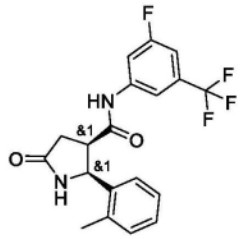
[0638]

		7.05-6.92 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。			
I-658		(400 MHz, dmso) 10.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.75 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.64 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 2H)。	471.1	D	
I-659		(400 MHz, DMSO) 10.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。	361	D	
I-660		(400 MHz, dmso) 10.45 (s, 1H), 8.75-8.41 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H)。	416.1	D	
I-661		(400 MHz, dmso) 12.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.88 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 8.3, 5.3 Hz, 1H)。	515.3	D	

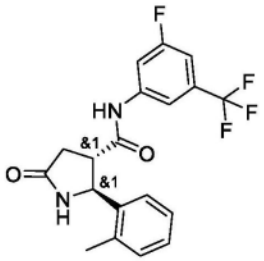
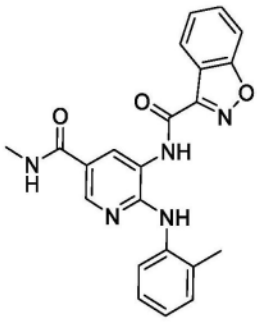
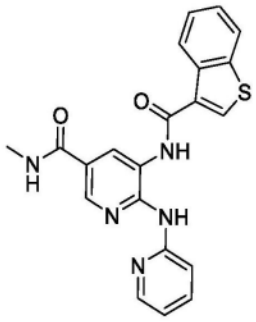
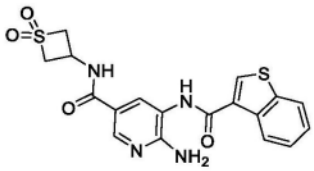
[0639]

I-662		(400 MHz, dmso) 12.08 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.37-4.16 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 1H)。	515.3	C	
I-663		(400 MHz, DMSO) 10.32 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H)。	475.3	D	
I-664		(400 MHz, DMSO) 10.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.38 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dqd, J = 14.7, 7.2, 1.3 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	445.2	D	

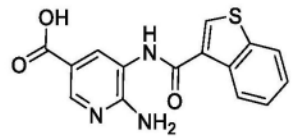
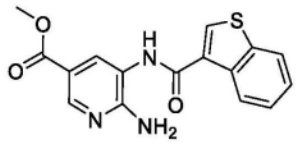
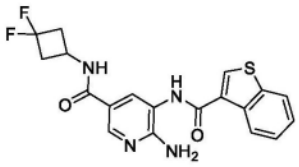
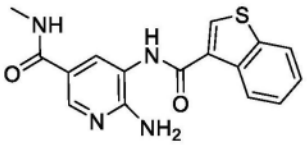
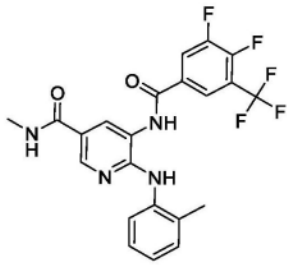
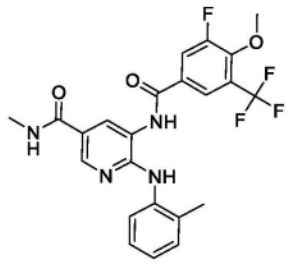
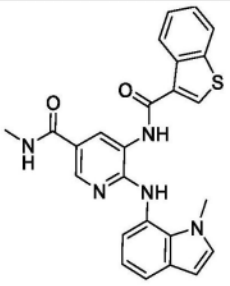
[0640]

I-665		(400 MHz, cdcl3) 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H + CDCl3), 7.10 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。	436.3	D	
I-666		(400 MHz, cd3od) 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.55 (dq, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 6H)。	606.7	B	C
I-667		(400 MHz, DMSO) 10.21 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, J = 7.5 Hz, 2H)。	473	D	
I-668		(400 MHz, DMSO) 10.30 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	475.3	D	

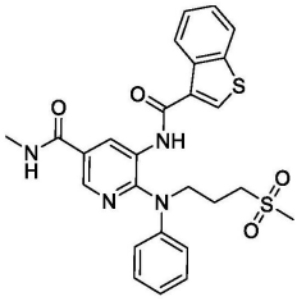
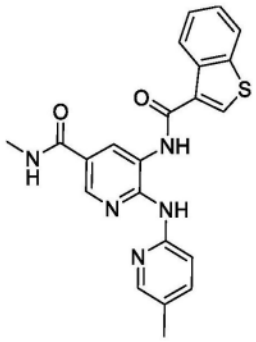
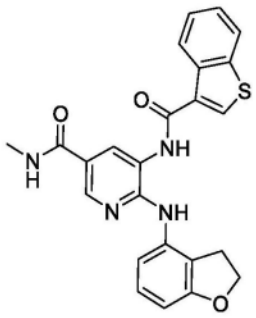
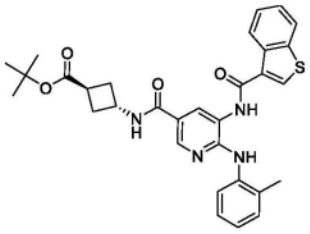
[0641]

I-669		(400 MHz, dmso) 10.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 4H)+残余 dmso, 2.33 (s, 3H)。	381	D	
I-670		(400 MHz, dmso) 10.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 9.6, 6.9, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.8, 9.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。	381	D	
I-671		(400 MHz, dmso) 10.65 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.18 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H)。	402.3	D	
I-672		(400 MHz, dmso) 10.32 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.55-7.37 (m, 2H), 6.97 (ddd, J = 7.3, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。以甲酸盐形式获得。	404.2	D	

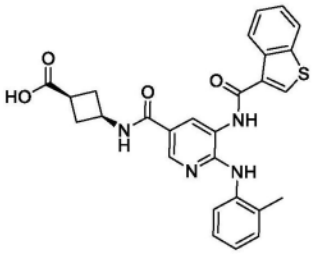
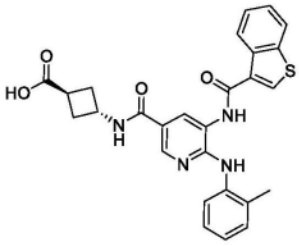
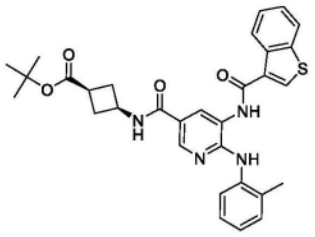
[0642]

I-673				D	
I-674				D	
I-675				D	
I-676				C	D
I-677				D	D
I-678			465.2	D	D
I-679			477.2	D	D

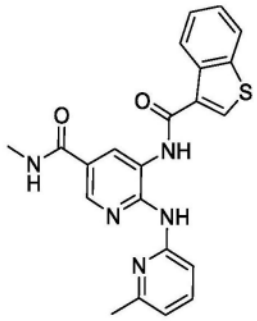
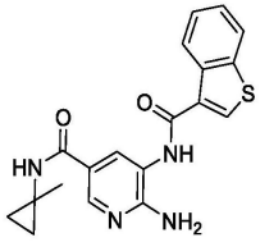
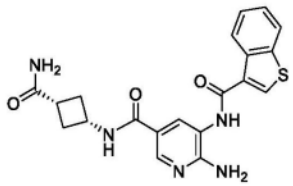
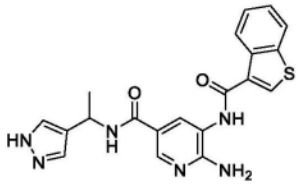
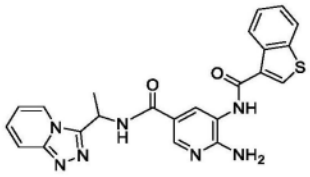
[0643]

I-680		(400 MHz, DMSO) 10.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	456.3	D	D
I-681		(400 MHz, dmso) 9.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24-8.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.65 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 1H)。	523.3	D	
I-682		(400 MHz, dmso) 10.32 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.54-7.37 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H)。	418.3	C	
I-683		(400 MHz, DMSO) 10.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.54-6.46 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。	445.3	C	E

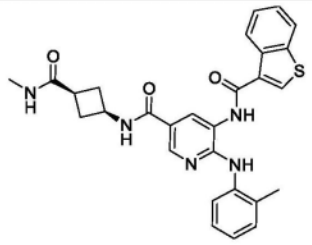
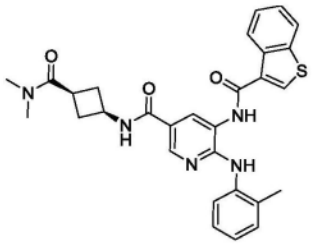
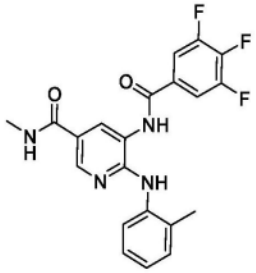
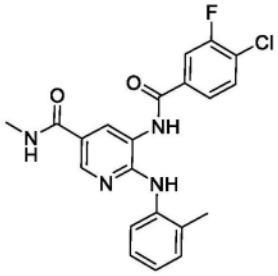
[0644]

I-684		(400 MHz, dmso) 10.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。	557.4	C	D
I-685		(400 MHz, dmso) 10.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 5H)。	501.3	C	D
I-686		(400 MHz, dmso) 12.21 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。	501.3	D	D

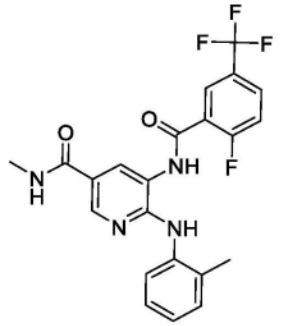
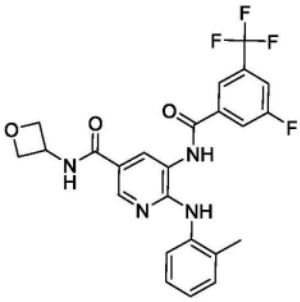
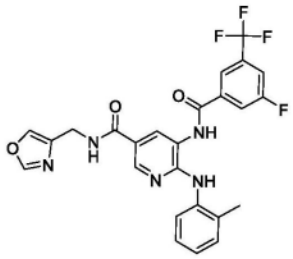
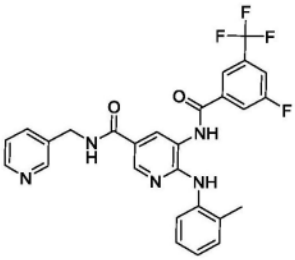
[0645]

I-687		(400 MHz, dmso) 10.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)。	557.4	D	
I-688		(400 MHz, dmso) 10.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.52-7.36 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)。	418.3	D	
I-689				D	
I-690				D	
I-691				B	C

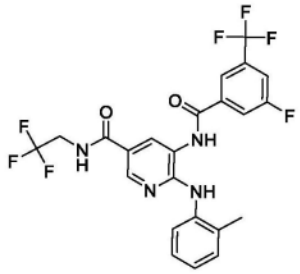
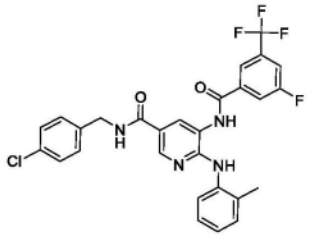
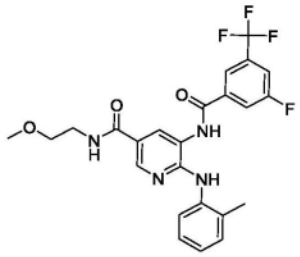
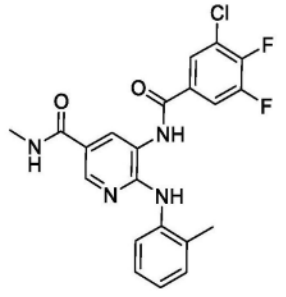
[0646]

I-692				B	D
I-693		(400 MHz, dmso) 10.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.54 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 5H)。	514.3	D	
I-694		(400 MHz, dmso) 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 5H)。	528.3	D	
I-695		(500 MHz, DMSO-d6) 10.13 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。	415.2	D	

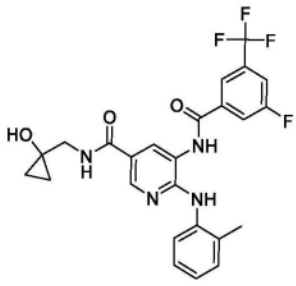
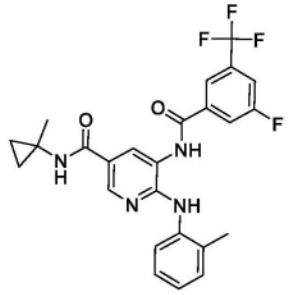
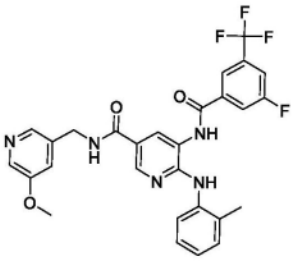
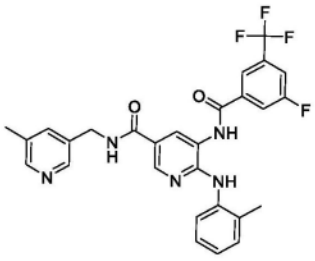
[0647]

I-696		(500 MHz, DMSO-d6) 10.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	413.2	A	B
I-697		(500 MHz, DMSO-d6) 10.01 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.64 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)。	447.3	B	B
I-698		(500 MHz, DMSO) 10.29 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)。	489.4	A	B
I-699		(500 MHz, DMSO) 10.28 (br. s, 1H), 8.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.3 Hz,	514.4	B	B

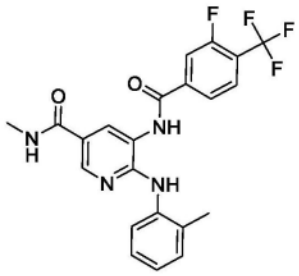
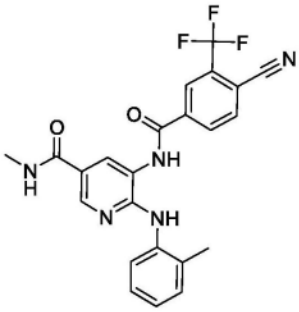
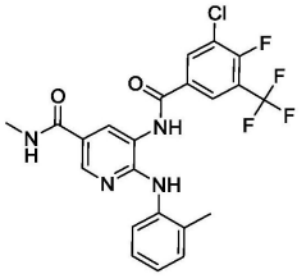
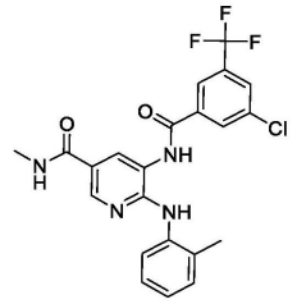
[0648]

		2H), 2.16 (s, 3H)。			
I-700		(500 MHz, DMSO) 10.29 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)。	524.3	B	D
I-701		(500 MHz, DMSO) 10.30 (br. s, 1H), 8.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.15-3.99 (qd, J = 10, 6.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)。	515.2	B	B
I-702		(400 MHz, dmso) 10.31 (s, 1H), 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)	557.2	C	
I-703		(400 MHz, dmso) 10.28 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H),	491.2	B	A

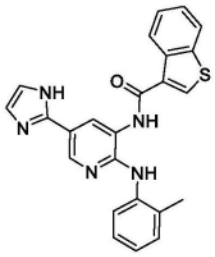
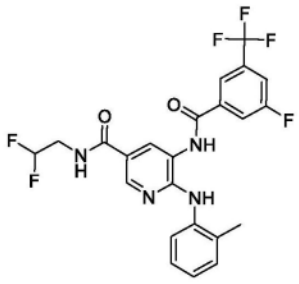
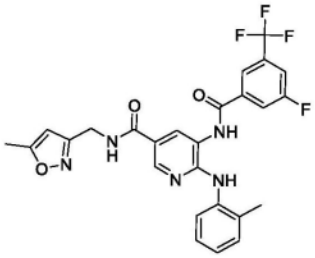
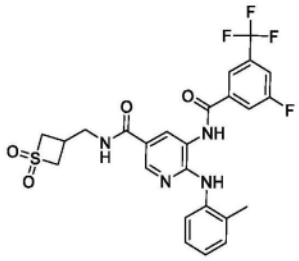
[0649]

		3.47-3.37 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。			
I-704		(500 MHz, DMSO) 10.15 (s, 1H)。8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 8.12 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 10.6, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)	431.2	A	B
I-705		(500 MHz, DMSO) 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.54 (s, 4H)。	503.3	A	C
I-706		(500 MHz, DMSO) 10.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.71 (dd, J = 4.9, 4.3 Hz, 2H), 0.59 (dd, J = 5.1, 4.5 Hz, 2H)	487.2	A	B
I-707		(400 MHz, dmso) 10.25 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 14.4, 2.3 Hz, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.7, 1.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	554.3	D	

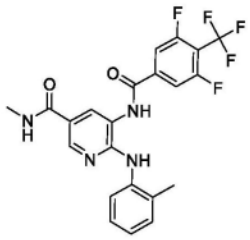
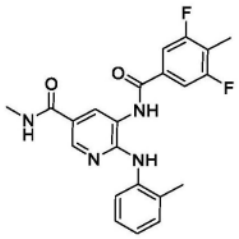
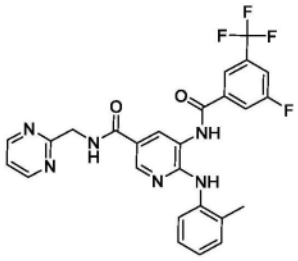
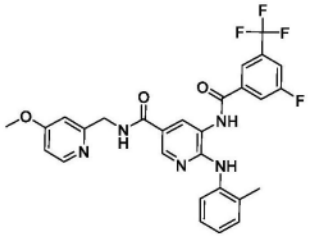
[0650]

I-708		(500 MHz, DMSO) 10.31 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。	538.4	D	
I-709		(500 MHz, DMSO-d6) 10.15 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 8.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	447.4	D	
I-710		(500 MHz, DMSO-d6) 10.40 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。	454.3	C	
I-711		(500 MHz, DMSO-d6) 10.28 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	481.2	A	C

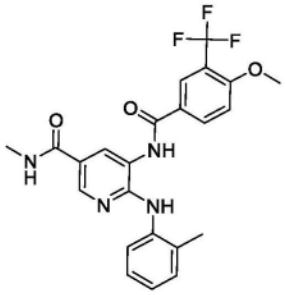
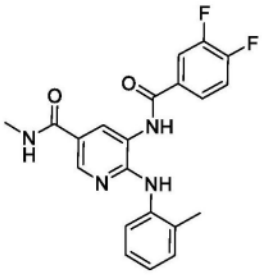
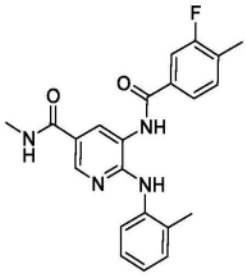
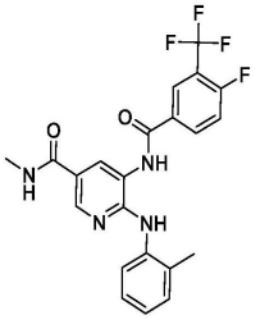
[0651]

I-712		(500 MHz, DMSO-d6) 10.27 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.26 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。	463.2	B	C
I-713		(400 MHz, DMSO) 12.32 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.69 (br s)及 8.53 (br s)及 8.37 (br s, 5H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.43 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.00 (br s, 1H), 6.95-6.84 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。	426.3	B	D
I-714		(500 MHz, DMSO) 10.29 (br. s, 1H), 8.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (br. d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.10 (tt, J = 56.1, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (tdd, J = 15.6, 5.6, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。	497.3	B	B
I-715		(500 MHz, DMSO) 10.27 (br. s, 1H), 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45-8.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H)。	528.2	D	

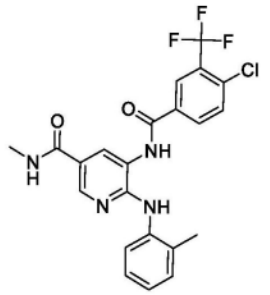
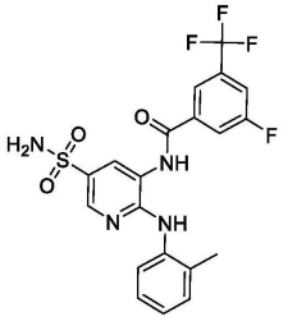
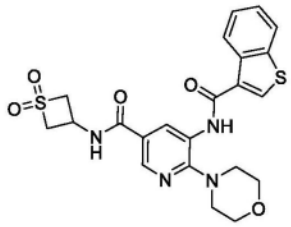
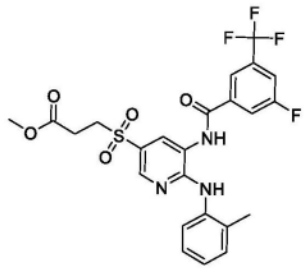
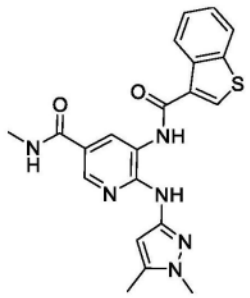
[0652]

I-716		(500 MHz, DMSO) 10.20 br. (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.76 (mt, 1H), 2.16 (s, 3H)。	551.2	D	
I-717		(500 MHz, DMSO) 10.29 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	465.3	C	
I-718		(500 MHz, DMSO) 10.06 (br. s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	411.1	B	
I-719		(500 MHz, DMSO) 10.27 (br. s, 1H), 8.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)。	525.2	D	

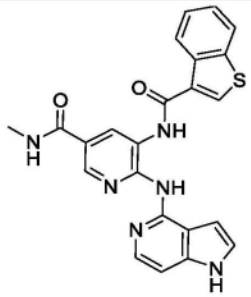
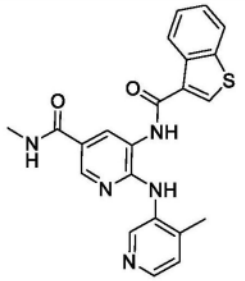
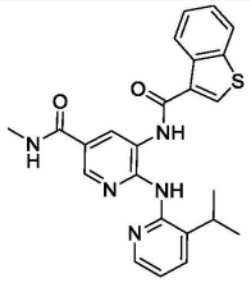
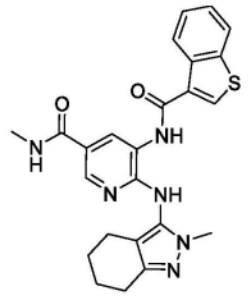
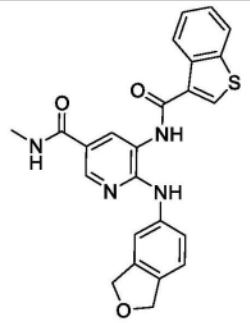
[0653]

I-720		(500 MHz, DMSO) 10.31 (br. s, 1H), 8.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 8.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	554.2	D	
I-721		(500 MHz, DMSO-d6) 10.11 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.77 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	459.4	D	
I-722		(500 MHz, DMSO-d6) 10.06 (br. s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	397.2	D	
I-723		(500 MHz, DMSO-d6) 10.01 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	393.2	D	

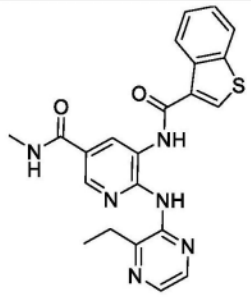
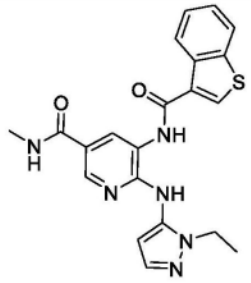
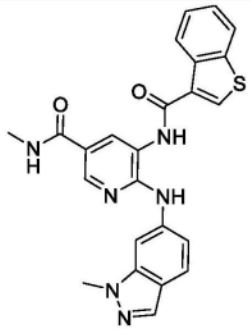
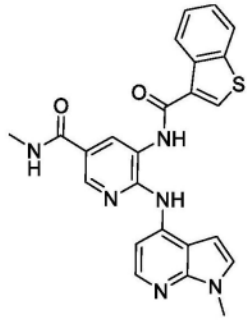
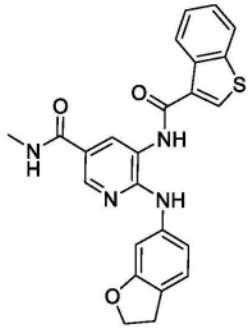
[0654]

I-724		(500 MHz, DMSO-d6) 10.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	447.1	D	
I-725		(500 MHz, DMSO-d6) 10.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	463.1	D	
I-726		(400 MHz, DMSO) 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09-7.79 (br m, 2H), 7.71-7.40 (br m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)。	469.2	D	
I-727		(400 MHz, dmso) 9.99 (s, 1H), 9.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 3H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 4H)。	487.2	D	
I-728		(400 MHz, DMSO) 10.37 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 23.3, 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。	540.3	D	

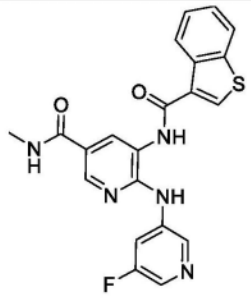
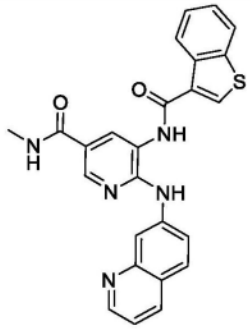
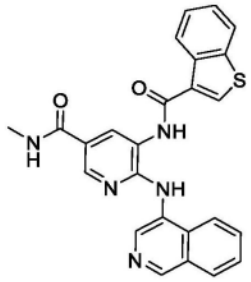
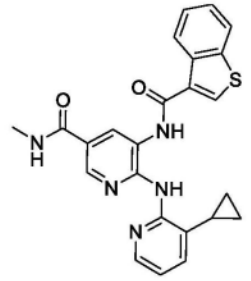
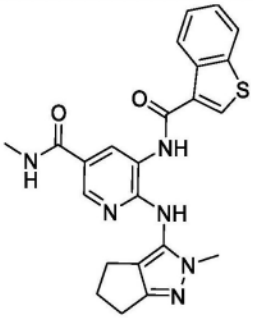
[0655]

I-729				D	
I-730				D	
I-731				D	
I-732				D	
I-733				D	

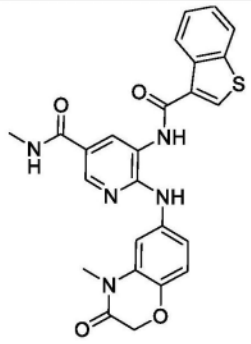
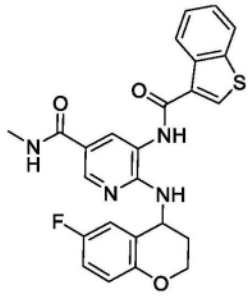
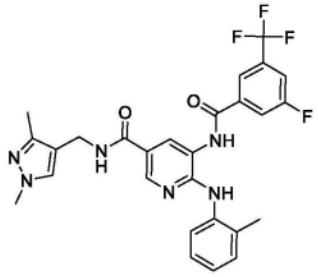
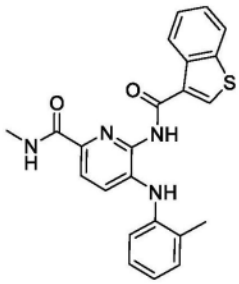
[0656]

I-734				D	
I-735				D	
I-736				D	
I-737				D	
I-738				D	

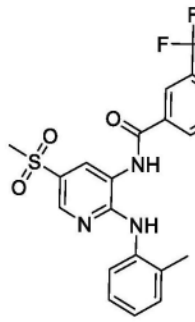
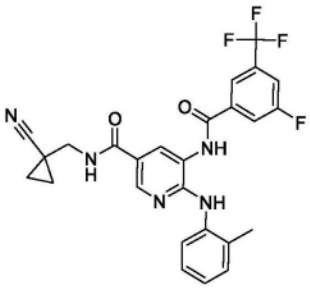
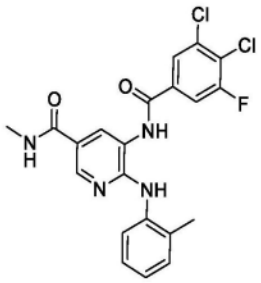
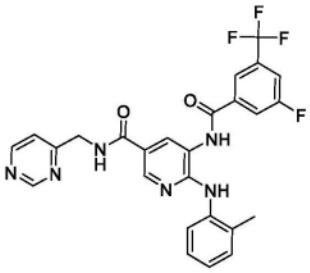
[0657]

I-739				D	
I-740				D	
I-741				D	
I-742				D	
I-743				D	

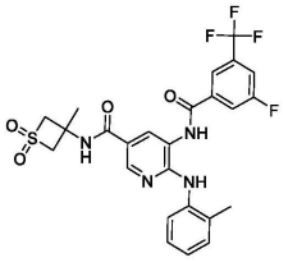
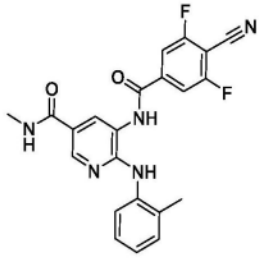
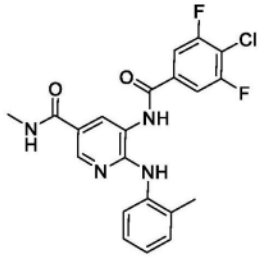
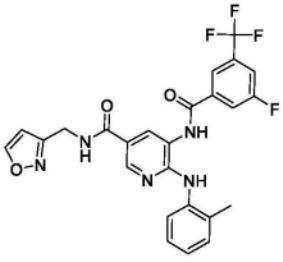
[0658]

I-744				D	
I-745				B	C
I-746				D	
I-747		(400 MHz, dmso) 8.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	541.3	D	

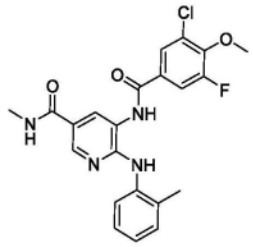
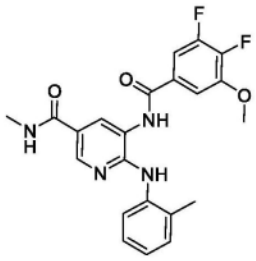
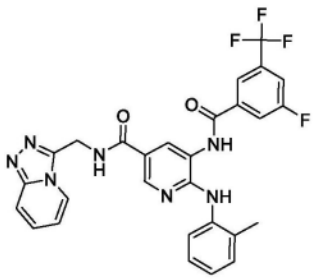
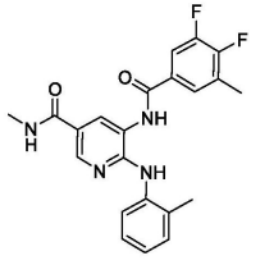
[0659]

I-748		(400 MHz, DMSO) 10.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H)。	417.3	B	B
I-749		(400 MHz, DMSO) 10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	468.2	C	
I-750		(400 MHz, dmso) 8.71 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 2H), 1.11 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 2H)。	512.3	B	C
I-751		(400 MHz, dmso) 8.40 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 3H), 8.29 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	447.2	B	C

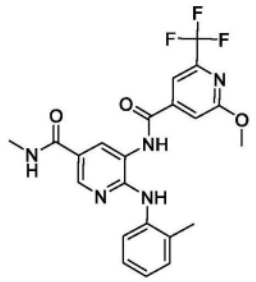
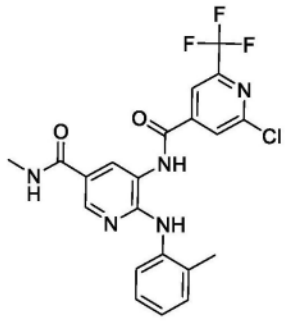
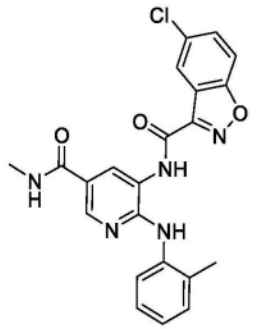
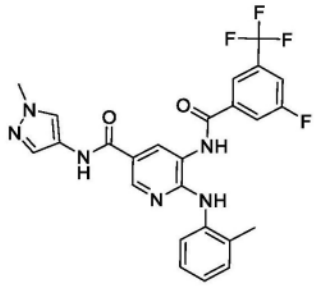
[0660]

I-752		(400 MHz, dmso) 9.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.04 (br. t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (br. d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)。	525.2	D	
I-753		(400 MHz, dmso) 10.32 (br. s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.52 (mt, 2H), 4.27 (mt, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。	551.2	D	
I-754		(400 MHz, dmso) 10.11 (br. s, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (mt, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	422.3	B	B
I-755		(400 MHz, dmso) 10.01 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (mt, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。	431.2	D	

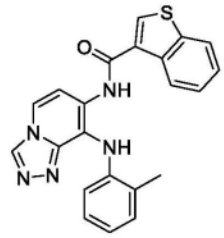
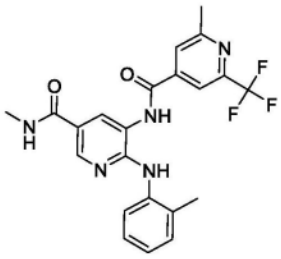
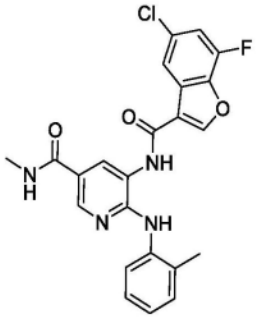
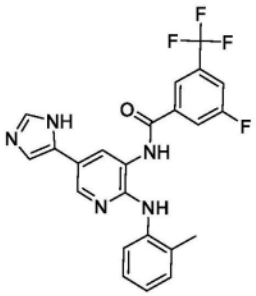
[0661]

I-756		(400 MHz, dmso) 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.50 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。	512.3	D	
I-757		(400 MHz, dmso) 10.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。	442.9	A	B
I-758		(400 MHz, DMSO-d6) 10.09 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.8, 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。	427.3	D	
I-759		(400 MHz, dmso) 9.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.55 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 9.3, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 9.3, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H) +	564.3	D	

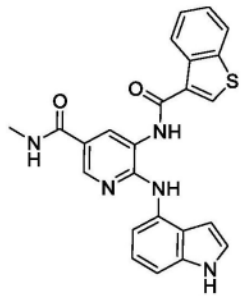
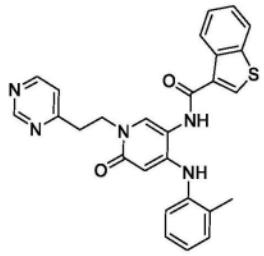
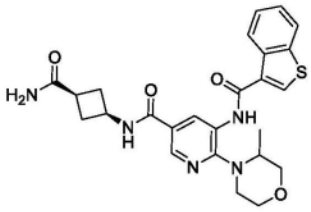
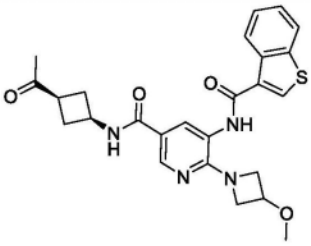
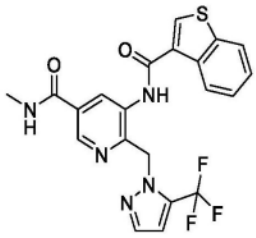
[0662]

		大约 7%杂质			
I-760		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.04 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.37 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	411.2	D	
I-761		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.18 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	460.2	C	
I-762		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.45 (br. s, 1H), 8.42-8.40 (m, 2H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。	464.2	C	
I-763		(400 MHz, DMSO-d6) 10.50 (br. s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (br. s, 1H), 8.30 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (br. d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)。	436.3	B	B

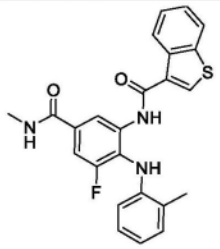
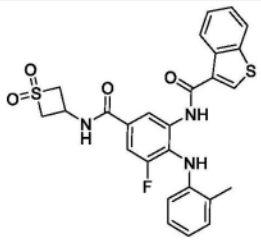
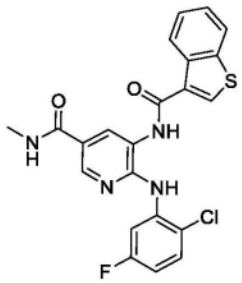
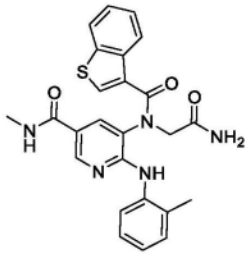
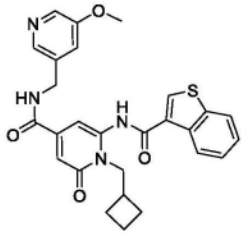
[0663]

I-764		(400 MHz, dmso) 10.21 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	513.3	D	
I-765		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.24 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (br. s, 1H), 8.28 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (br. d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	444.3	B	B
I-766		(400 MHz, dmso) 10.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。	453.2	C	
I-767		(400 MHz, dmso) 10.42 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br. d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.74 (br. s, 1H), 7.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)。	455.9	D	

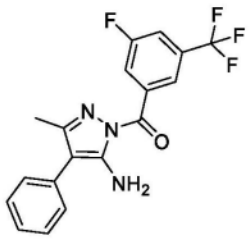
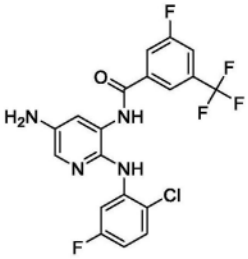
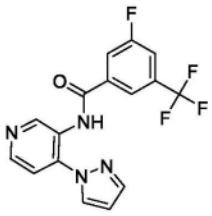
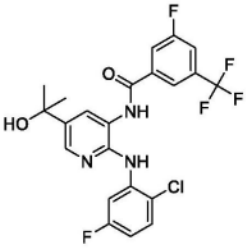
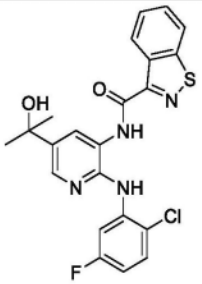
[0664]

I-768		(400 MHz, dmso) 11.12 (s, 1H), 10.51 (br s, 0.4H), 8.82 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 3H), 8.49 (br s, 2H), 8.40 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.38 (m, 3H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H)。含有 14.5% w/w 甲酸。	442.5	C	
I-769				D	
I-770				D	
I-771				D	
I-772				A	B

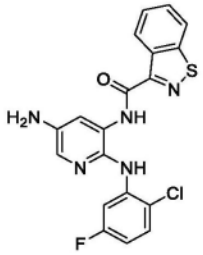
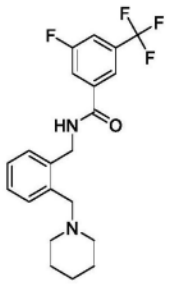
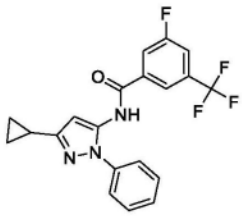
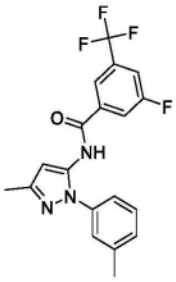
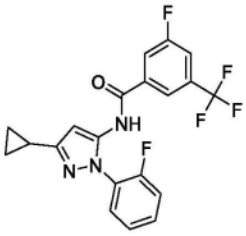
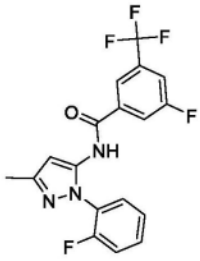
[0665]

I-773				A	A
I-774				A	D
I-775		(400 MHz, DMSO-d6) 2.80 (d, J=4.39 Hz, 3 H) 6.89 (td, J=8.42, 2.93 Hz, 1 H) 7.40 - 7.58 (m, 3 H) 8.10 (br d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.14 - 8.27 (m, 2 H) 8.39 (br d, J=17.82 Hz, 1 H) 8.44 - 8.54 (m, 1 H) 8.65 (br s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 10.51 (br s, 1 H)	455.4	D	
I-776				D	
I-777				E	
I-778				E	

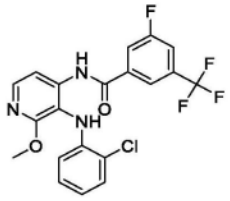
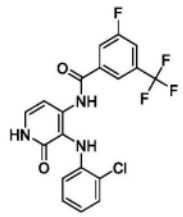
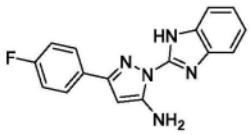
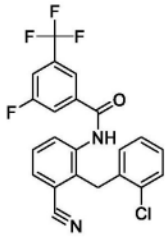
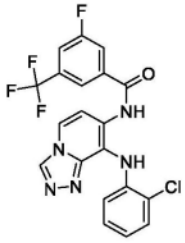
[0666]

I-779		(400 MHz, DMSO-d6) 8.16-8.08 (m, 2H), 8.00 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 1H), 6.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H)。	364.1	D	
I-780		(400 MHz, DMSO-d6) 10.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (dt, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。	443.05	E	
I-781		(400 MHz, 氯仿-d) 12.31 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.57 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H)。	351.05	D	
I-782		(400 MHz, DMSO-d6) 10.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.8, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 1.49 (s, 6H)	486	D	
I-783		(400 MHz, 甲醇-d4) 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.66 (dt, J = 26.3, 7.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H)。	457.1	B	C

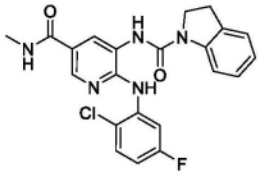
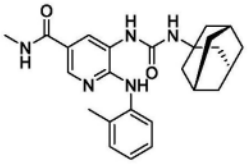
[0667]

I-784		(400 MHz, DMSO-d6) 10.64 (s, 1H), 8.84-8.76 (m, 1H), 8.37 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 4H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H)	414	E	
I-785				E	
I-786				E	
I-787				E	
I-788				E	
I-789				D	

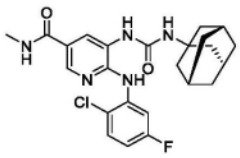
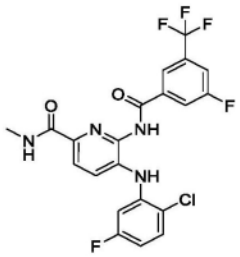
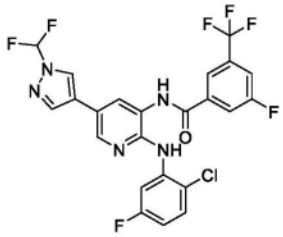
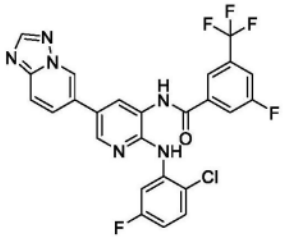
[0668]

I-790		(400 MHz, CD3CN) 8.91 (br. s, 1H), 8.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 1H), 6.77 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。	440.3	D	
I-791		(400 MHz, CD3CN) 8.66 (br. s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H)。	426.3		
I-792		(400 MHz, dmso) 12.69 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.91 (s, 1H)。	294.1	D	
I-793		(400 MHz, DMSO-d6) 10.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H)。	433.2	B	
I-794		(400 MHz, DMSO-d6) 9.03 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 7.7, 1.5 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H)。	450.2	E	

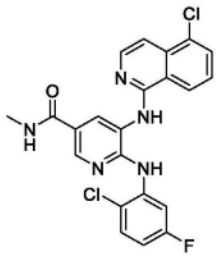
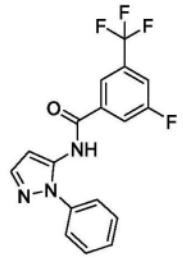
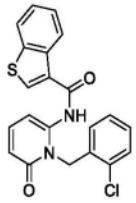
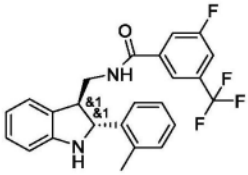
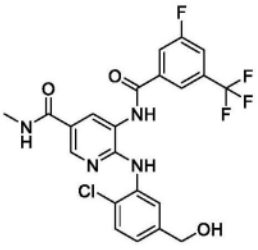
[0669]

I-795		(氯仿-d, 400 MHz) 1.54-1.76 (2H, m), 1.87 (2H, dddd, J=18.1, 9.9, 8.1, 4.2 Hz), 2.05 (1H, ddt, J=12.7, 7.9, 4.3 Hz), 2.34 (1H, dtd, J=12.2, 7.9, 4.0 Hz), 3.27 (1H, ddd, J=11.9, 7.5, 3.0 Hz), 3.47 (1H, ddd, J=11.9, 4.6, 2.8 Hz), 3.95-4.43 (3H, m), 4.58 (1H, tt, J=10.0, 7.7 Hz), 6.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.65 (1H, ddd, J=8.2, 6.5, 2.2 Hz), 6.77-6.93 (3H, m), 7.46 (2H, ddt, J=18.8, 8.1, 2.1 Hz), 7.62 (1H, s),	409.1	E	
I-796		(氯仿-d, 400 MHz) 1.60-1.80 (2H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.16 (1H, dtd, J=12.2, 7.8, 3.9 Hz), 2.46 (1H, s), 3.40 (1H, d, J=12.2 Hz), 3.53 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.13-4.21 (1H, m), 4.31 (2H, dd, J=9.8, 5.7 Hz), 4.49-4.59 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.84 (3H, t, J=9.0 Hz), 7.37 (2H, dd, J=19.2, 8.3 Hz), 7.48 (1H, s)	409.15	C	
I-797		(DMSO-d6, 400 MHz) 2.81 (3H, d), 3.24 (2H, t), 4.20 (2H, t), 6.88 (1H, ddd), 6.94 (1H, td), 7.10-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.17-8.28 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65 (1H, d), 8.74 (1H, s)	440.1	E	
I-798		(DMSO-d6, 400 MHz) 8.29-8.23 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.92 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.0, 1.3 Hz), 7.25-7.10 (2H, m), 6.98 (1H, td, J=7.4, 1.3 Hz), 6.23 (1H, s), 2.75 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.14 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.97 (6H, d, J=2.9 Hz), 1.64 (6H, t, J=3.0 Hz)	434.25	D	

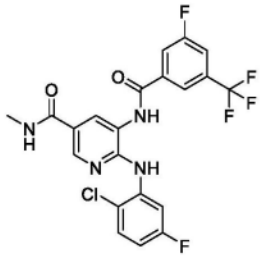
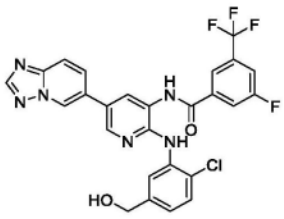
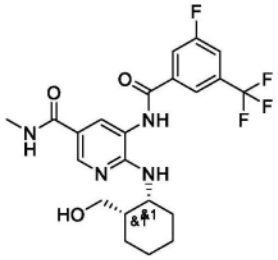
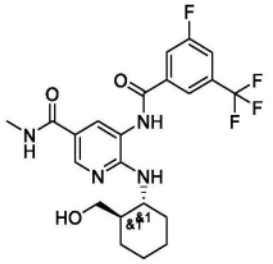
[0670]

I-799		(DMSO-d6, 400 MHz) 8.51 (2H, dd, J=16.9, 1.8 Hz), 8.42 (1H, q, J=4.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.08-7.99 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.9, 6.0 Hz), 6.84 (1H, ddd, J=8.8, 7.9, 3.0 Hz), 6.35 (1H, s), 2.78 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.04 (3H, s), 1.97 (6H, d, J=2.9 Hz), 1.64 (6H, d, J=3.0 Hz)	472.25	E	
I-801		(DMSO-d6, 400 MHz) 9.04 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.17 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.92 (2H, td, J=9.0, 8.3, 2.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8, 5.1 Hz), 7.19 (1H, td, J=8.4, 3.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J=9.7, 3.1 Hz), 4.79 (1H, s), 3.55 (1H, dt, J=13.0, 6.3 Hz), 3.45 (1H, dt, J=13.1, 6.0 Hz), 2.50-2.43 (2H, m), 2.12-2.01 (1H, m)	433	B	B
I-802		(氯仿-d, 400 MHz) 8.64 (1H, s), 8.14-8.05 (2H, m), 8.00-7.93 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 5.7 Hz), 6.81 (1H, dd, J=10.2, 2.8 Hz), 6.64 (1H, ddd, J=8.8, 7.7, 2.8 Hz), 3.03 (3H, d, J=5.0 Hz)	485.25	B	B
I-803		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.77 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.22-8.08 (3H, m), 8.04 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=59.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.9, 6.0 Hz), 6.86 (1H, ddd, J=8.9, 7.9, 3.1 Hz)	544.15	D	
I-804		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.78 (1H, s), 9.40 (1H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.56 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.26-8.17 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=11.5, 3.1 Hz), 8.06 (2H, ddd, J=10.3, 8.1, 1.9 Hz), 7.98 (1H, dd, J=9.3, 1.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.9, 6.0 Hz), 6.91	545.1	E	

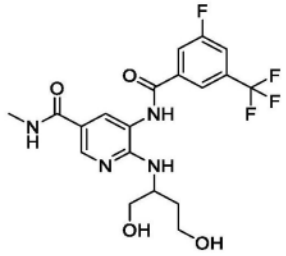
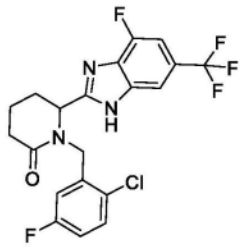
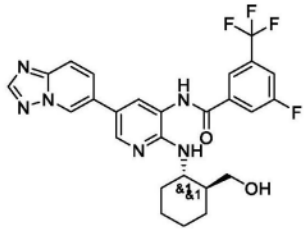
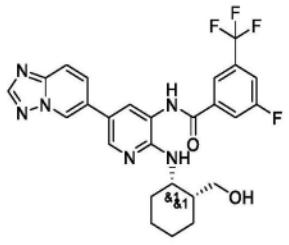
[0671]

		(1H, ddd, J=8.9, 7.9, 3.1 Hz)			
I-805		(DMSO-d6, 400 MHz) 9.57 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.51 (2H, dd, J=17.6, 6.7 Hz), 8.30 (1H, dd, J=11.6, 3.0 Hz), 8.23-8.12 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.57-7.34 (2H, m), 6.83 (1H, td, J=8.4, 3.0 Hz), 2.81 (3H, d, J=4.5 Hz)	456.05	E	
I-806				E	
I-807				E	
I-808		(400 MHz, 氯仿-d) 7.59 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.83 (dt, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 5.2 Hz, 1H)。	429.2	E	
I-809		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.49 (1H, s), 8.54 (1H, t, J=2.6 Hz), 8.43-8.32 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, dt, J=9.2, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.02 (1H, dt, J=8.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J=11.3, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 5.30 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.8 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.3 Hz)	497.05	B	B

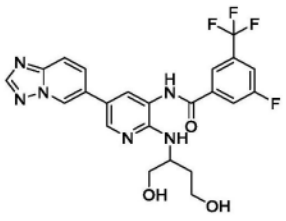
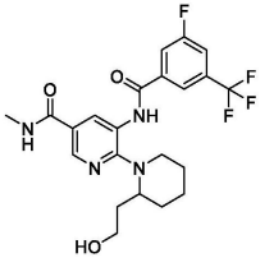
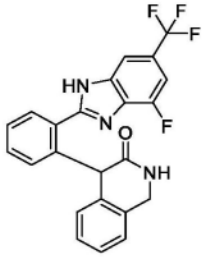
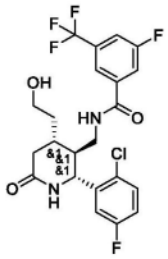
[0672]

I-810		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.66 (1H, t, J=2.3 Hz), 8.48 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.29 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.22-8.14 (2H, m), 8.08-7.95 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=8.9, 5.9 Hz), 6.96 (1H, td, J=8.4, 3.0 Hz), 2.81 (3H, d, J=4.2 Hz)	485.05	E	
I-811		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.62 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.36 (1H, s), 8.85-8.45 (2H, m), 8.32-8.12 (4H, m), 8.06 (2H, td, J=6.5, 3.3 Hz), 7.99-7.88 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 5.30 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.50 (2H, d, J=5.8 Hz)	557.1	E	
I-812		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.23 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.21 (1H, q, J=5.2, 4.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J=9.0, 2.2 Hz), 8.00 (1H, dt, J=8.6, 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.46 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.69 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.28 (1H, dq, J=7.5, 3.6 Hz), 3.57 (1H, ddd, J=11.1, 8.0, 5.1 Hz), 3.37 (1H, d, J=5.7 Hz), 2.76 (3H, d, J=4.4 Hz), 1.91 (1H, q, J=7.9, 6.0 Hz), 1.79-1.63 (2H, m), 1.59 (1H, d, J=17.0 Hz), 1.52-1.22 (5H, m)	469.2	E	
I-813		(DMSO-d6, 400 MHz) 9.98 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.26-8.11 (3H, m), 8.00 (1H, dt, J=8.5, 2.1 Hz), 7.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.36 (1H, t, J=5.3 Hz), 3.89 (1H, dtd, J=11.0, 7.6, 3.8 Hz), 3.44 (1H, ddd, J=10.2, 6.1, 3.4 Hz), 3.26 (1H, dt, J=10.8, 5.7 Hz), 2.75 (3H, d, J=4.4 Hz), 1.89 (2H, t, J=10.6 Hz), 1.74-1.66 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.31 (2H, dd, J=13.9, 5.3 Hz), 1.18 (2H, q, J=11.2, 9.9 Hz)	469.15		

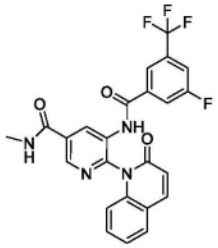
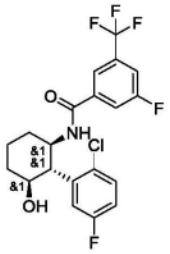
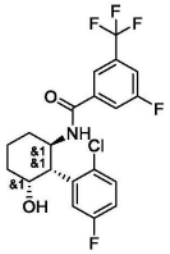
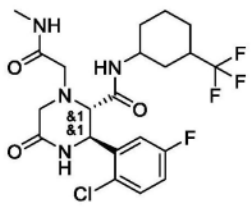
[0673]

I-814		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.01 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.19 (2H, d, J=2.8 Hz), 8.18-8.11 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.39 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.48 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.28 (1H, q, J=7.9, 7.4 Hz), 3.50 (3H, dq, J=13.1, 6.9, 6.1 Hz), 3.40 (1H, dt, J=11.2, 5.9 Hz), 2.76 (3H, d, J=4.4 Hz), 1.89-1.77 (1H, m), 1.66 (1H, ddt, J=14.0, 8.4, 5.9 Hz)	445.05	E	
I-815		(DMSO-d6, 400 MHz) 7.71 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=10.8, 1.5 Hz), 7.27 (2H, ddt, J=8.9, 5.9, 2.8 Hz), 7.12 (1H, t, J=9.1 Hz), 5.02-4.92 (2H, m), 4.00 (1H, d, J=15.7 Hz), 2.47 (2H, t, J=4.5 Hz), 2.24 (1H, dddd, J=14.1, 11.2, 5.7, 3.7 Hz), 2.13 (1H, dq, J=13.6, 4.3 Hz), 1.86-1.64 (2H, m)	444.1	E	
I-816		(甲醇-d4, 400 MHz) 9.08-9.02 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.37 (1H, dd, J=12.9, 2.3 Hz), 8.23 (1H, d, J=13.6 Hz), 8.08 (1H, t, J=9.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J=9.3, 1.9 Hz), 7.92 (1H, t, J=2.3 Hz), 7.89-7.82 (1H, m), 7.77 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.59 (1H, s), 3.93 (1H, s), 3.67-3.56 (1H, m), 3.56-3.43 (1H, m), 2.13-1.94 (1H, m), 1.93-1.72 (3H, m), 1.69-1.25 (6H, m)	539.2	E	
I-817		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.05 (1H, s), 9.23 (1H, t, J=1.2 Hz), 8.50 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.25-8.15 (2H, m), 8.06-7.87 (4H, m), 6.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.39 (1H, s), 3.93-3.86 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J=10.6, 3.5 Hz), 3.29 (1H, d, J=6.3 Hz), 2.00-1.93 (1H, m), 1.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 1.72 (2H, t, J=8.4 Hz), 1.61-1.44 (1H, m), 1.32 (2H, t, J=8.9 Hz), 1.28-1.13 (2H,	529.2	E	

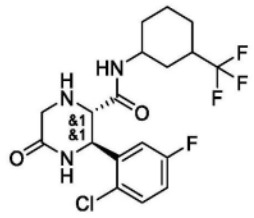
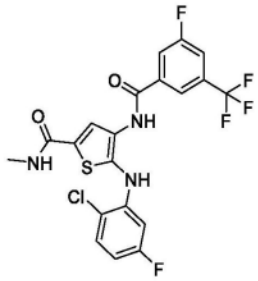
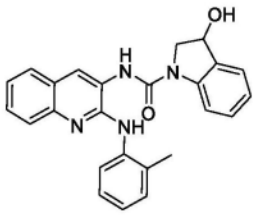
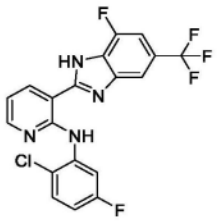
[0674]

		m)			
I-818		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.09 (1H, s), 9.25 (1H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.51 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=9.3, 2.5 Hz), 8.06-7.95 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J=9.3, 0.9 Hz), 6.21 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.70 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.51 (1H, t, J=5.1 Hz), 4.28 (1H, q, J=7.5 Hz), 3.60-3.48 (3H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 1.86 (1H, dtd, J=12.3, 7.3, 4.9 Hz), 1.69 (1H, ddt, J=14.1, 8.5, 6.0 Hz)	505.15	E	
I-819		(氯仿-d, 400 MHz) 9.43 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.96 (1H, s), 7.84 (1H, dt, J=8.5, 2.0 Hz), 7.57 (1H, dt, J=7.9, 2.1 Hz), 6.45 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.69 (1H, s), 3.67-3.54 (2H, m), 3.13-2.93 (5H, m), 2.25-2.65 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.89 (1H, d, J=10.9 Hz), 1.84-1.77 (1H, m), 1.77-1.71 (1H, m), 1.67 (1H, s), 1.60 (3H, ddd, J=14.1, 8.5, 5.5 Hz)	469.1	D	
I-820		(氯仿-d, 400 MHz) 14.48 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.61-7.89 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J=8.9, 1.9 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.91-6.83 (2H, m), 6.58 (1H, s), 5.29 (1H, s), 5.08 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.79-4.70 (1H, m)	426.1	E	
I-821		(DMSO-d6, 400 MHz) 8.63-8.55 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=14.1 Hz), 7.86-7.76 (2H, m), 7.46 (1H, ddd, J=29.6, 8.8, 5.2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=31.3, 9.8, 3.1 Hz), 7.15 (1H, qd, J=8.4, 3.0 Hz), 4.91 (1H, dd, J=115.9, 6.0 Hz), 4.47 (1H, dt, J=29.1, 5.0 Hz), 3.53 (1H, q, J=6.1 Hz),	491.1	E	

[0675]

		3.46-3.36 (1H, m), 3.32-3.19 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J=17.8, 6.1 Hz), 2.46 (1H, d, J=11.5 Hz), 2.28-2.00 (2H, m), 1.71-1.50 (2H, m)			
I-822		(400 MHz, 氯仿-d) 9.12 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	485.1	E	
I-823		(氯仿-d, 400 MHz) 7.55 (1H, s), 7.50-7.34 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.4, 3.0 Hz), 6.93 (1H, ddd, J=8.9, 7.4, 3.0 Hz), 6.12 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.16 (1H, d, J=11.3 Hz), 3.97 (1H, s), 3.31 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.25 (2H, ddt, J=11.7, 7.6, 3.8 Hz), 1.97 (1H, dp, J=12.6, 3.1, 2.6 Hz), 1.66 (1H, dt, J=13.2, 3.3 Hz), 1.61-1.51 (2H, m), 1.50-1.34 (1H, m)	434	E	
I-824		(氯仿-d, 400 MHz) 7.45 (2H, dd, J=8.8, 5.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.14-7.05 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz), 5.65 (1H, s), 4.81 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.92 (1H, dd, J=12.0, 3.8 Hz), 3.76 (1H, s), 3.61 (2H, d, J=6.5 Hz), 3.06 (1H, d, J=16.8 Hz), 2.89 (3H, d, J=4.7 Hz), 2.26 (2H, d, J=12.3 Hz), 2.11-1.93 (3H, m), 1.47 (1H, t, J=13.4 Hz), 1.38-1.16 (4H, m)	493.15	E	
I-825		(氯仿-d, 400 MHz) 7.41 (1H, ddd, J=8.7, 5.0, 1.3 Hz), 7.20-7.01 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.20 (1H, s), 5.84 (1H, s), 4.48-3.79 (1H, m), 3.77-3.46 (3H, m), 2.22 (2H, s), 1.99 (3H, dd, J=28.1,	422.05	E	

[0676]

		9.1 Hz), 1.43 (2H, tt, J=12.5, 7.9 Hz), 1.33-1.00 (3H, m)			
I-826		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.30 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.00-7.92 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=8.8, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=11.1, 2.9 Hz), 6.66 (1H, td, J=8.3, 2.9 Hz), 2.77 (3H, d, J=4.5 Hz)	490.05	B	
I-827		(DMSO-d6, 400 MHz) 8.57-8.53 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.93 (2H, dd, J=16.1, 8.0 Hz), 7.80-7.73 (1H, m), 7.59-7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.33-7.19 (4H, m), 7.02 (2H, dtd, J=18.9, 7.4, 1.2 Hz), 5.73 (1H, d, J=6.0 Hz), 5.29 (1H, ddd, J=9.0, 6.0, 3.3 Hz), 4.35 (1H, dd, J=11.1, 7.9 Hz), 4.04 (1H, dd, J=11.1, 3.4 Hz), 2.25 (3H, s).	411.3	C	
I-828		(DMSO-d6, 400 MHz) 10.29 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.29 (2H, s), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.03-7.96 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 7.19 (1H, td, J=7.6, 1.7 Hz), 7.09 (1H, td, J=7.4, 1.4 Hz), 2.77 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.16 (3H, s)	447.05	C	C
I-829		(400 MHz, DMSO-d6): 6.88 (1H, ddd), 7.20 (1H, dd), 7.45-7.67 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.44-8.70 (2H, m), 8.86 (1H, ddd), 12.35 (1H, d), 14.01 (1H, d).	425.05		

[0677] 在上面的表1和下面的实例中的化学结构中,立体中心是根据增强立体表示格式(MDL/Biovia,例如使用标签“or1”、“or2”、“abs”、“and1”)。(参见例如化合物I-64、I-68和I-165的结构)。

[0678] 在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”的ADP-Glo IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”或“B”的ADP-Glo IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”或“B”或“C”的ADP-Glo IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”或“B”或“C”或“D”的ADP-Glo IC_{50}。

[0679] 在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”的MCF10A IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具

有“A”或“B”的MCF10A IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”或“B”或“C”的MCF10A IC_{50}。在一些实施例中,本公开提供上表1中的化合物,其中所述化合物表示为具有“A”或“B”或“C”或“D”的MCF10A IC_{50}。

[0680] 在一些实施例中,本公开包含选自上表1中所描绘的那些的式I化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体的混合物。在一些实施例中,本公开提供选自上表1中所描绘的那些的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本公开提供选自上表1中所描绘的那些的式I化合物。

[0681] 在一些实施例中,本公开包含选自上表1中所描绘的那些的式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或立体异构体的混合物。在一些实施例中,本公开提供选自上表1中所描绘的那些的式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本公开提供选自上表1中所描绘的那些的式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XL、XLI、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVI、LVII或LVIII化合物。

[0682] 4.用途、配方和施用

[0683] 药学上可接受的组合物

[0684] 根据另一实施例,本公开提供一种组合物,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。在一些实施例中,本发明提供一种药物组合物,其包含本公开的化合物和药学上可接受的载剂。本公开的组合物中的化合物的量为使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地抑制PI3Kα蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中,本公开的组合物中的化合物的量为使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地抑制PI3Kα蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中,本公开的组合物被调配成用于向需要所述组合物的患者施用。在一些实施例中,本公开的组合物被调配成用于向患者经口施用。

[0685] 如本文所使用的术语“受试者”和“患者”意指动物(即,动物界的成员),优选为哺乳动物,并且最优选为人类。在一些实施例中,所述受试者为人类、小鼠、大鼠、猫、猴、犬、马或猪。在一些实施例中,所述受试者为人类。在一些实施例中,所述受试者为小鼠、大鼠、猫、猴、犬、马或猪。

[0686] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不会破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可在本发明的组合物中使用的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混

合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0687] “医药学上可接受的衍生物”意指在向接受者施用后能够直接或间接提供本公开的化合物或其抑制活性代谢物或残余物的本公开的化合物的任何无毒盐、酯、酯的盐或其它衍生物。

[0688] 如本文所用,术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指也是PI3Kα蛋白激酶或其突变体抑制剂的其代谢物或残余物。

[0689] 本公开的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮存器施用。如本文所使用,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,组合物是经口、经腹膜内或经静脉内施用。

[0690] 本公开的组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据所属领域中已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer’s solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[0691] 出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。如油酸的脂肪酸和其甘油酯衍生物如天然的药学上可接受的油(如橄榄油或蓖麻油,尤其呈其聚氧乙基化形式)般适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或常用于调配医药学上可接受的剂型(包括乳液及悬浮液)的类似分散剂。出于调配的目的,也可以使用其它常用的表面活性剂(例如吐温(Tween)、斯潘(Span))和常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型中的其它乳化剂或生物可用性增进剂。

[0692] 本公开的医药学上可接受的组合物可以任何经口可接受剂型经口施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加如硬脂酸镁的润滑剂。对于呈胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当为了经口使用而需要水性悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果期望的话,还可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0693] 或者,本公开的药学上可接受的组合物可以用于经直肠施用的栓剂形式施用。这些栓剂可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠或阴道温度下为液体且因此将在直肠或阴道中熔融以释放药物。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0694] 本公开的药学上可接受的组合物也可以局部施用,尤其在治疗标靶包含局部施加容易达到的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道的疾病)时。用于这些区域或器官中的每一个的适当的局部调配物是易于制备的。

[0695] 对下部肠道的局部施用可以按直肠栓剂调配物(参看上文)或以适合灌肠剂调配物实现。也可以使用局部经皮贴片。

[0696] 对于局部施用来说,所提供的药学上可接受的组合物可以按含有活性组分悬浮或

溶解于一或多种载剂中适合软膏形式调配。用于局部施用本公开的化合物的载剂包含但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的药学上可接受的组合物可以按含有活性组分悬浮或溶解于一或多种药学上可接受的载剂中的适合洗剂或乳膏形式调配。适合载剂包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0697] 对于眼科使用,所提供的药学上可接受的组合物可以在有或无如氯苄烷铵的防腐剂存在下,调配为于pH值经调整的等张无菌生理食盐水中的微粉化悬浮液或优选调配为于pH值经调整的等张无菌生理食盐水中的溶液。或者,对于眼科使用,药学上可接受的组合物可以在例如矿脂等软膏中调配。

[0698] 本公开的药学上可接受的组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入施用。所述组合物是根据医药调配领域中众所周知的技术制备,并且可以采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂在生理盐水中制备为溶液形式。

[0699] 优选地,本公开的药学上可接受的组合物被配制用于口服施用。此类配制物可以在存在或不存在食品的情况下施用。在一些实施例中,本公开的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其它实施例中,本公开的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0700] 可以与载体物质组合以产生呈单一剂型的组合物的本公开的化合物的量将取决于所治疗的患者、特定施用模式而变化。优选地,应该配制所提供的组合物以使得可以向接受这些组合物的患者施用剂量为0.01-100毫克/千克体重/天的抑制剂。

[0701] 还应了解,任何具体患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定,这些因素包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、膳食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗具体疾病的严重强度。组合物中的本公开的化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0702] 组合物中采用的精确剂量也将取决于施用途径,并且应根据从业者的判断和每一受试者的情况来决定。在本公开的特定实施例中,本公开化合物的口服施用的合适剂量范围通常为约1毫克/天至约1000毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约1毫克/天至约800毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约1毫克/天至约500毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约1毫克/天至约250毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约1毫克/天至约100毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约5毫克/天至约50毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约5毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约10毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约20毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约30毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约40毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约50毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约60毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约70毫克/天。在一些实施例中,口服剂量为约100毫克/天。应认识到,本文列出的任何剂量可构成上限或下限剂量范围,并且可与任何其它剂量组合以构成包含上限和下限的剂量范围。

[0703] 在一些实施例中,药学上可接受的组合物含有浓度介于以下范围内的所提供化合物和/或其药学上可接受的盐:约0.01至约90wt%、约0.01至约80wt%、约0.01至约70wt%、约0.01至约60wt%、约0.01至约50wt%、约0.01至约40wt%、约0.01至约30wt%、约0.01至约20wt%、约0.01至约2.0wt%、约0.01至约1wt%、约0.05至约0.5wt%、约1至约30wt%、或

约1至约20wt％。组合物可调配为溶液、悬浮液、软膏或胶囊等。药物组合物可制备为水溶液且可含有额外组分，如防腐剂、缓冲剂、张力剂、抗氧化剂、稳定剂、粘性调节成分等。

[0704] 药学上可接受的载剂是所属领域的技术人员众所周知的，并且包括例如佐剂、稀释剂、赋形剂、填充剂、润滑剂和媒剂。在一些实施例中，载剂为稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。在一些实施例中，载剂为稀释剂、佐剂或赋形剂。在一些实施例中，载剂为稀释剂或佐剂。在一些实施例中，载剂为赋形剂。

[0705] 药学上可接受的载剂的实例可包括例如水或盐水溶液、聚合物(如聚乙二醇)、碳水化合物和其衍生物、油、脂肪酸或醇。作为药物载剂的油的非限制性实例包括石油、动物、植物或合成来源的油，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物载剂还可为盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊剂、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。另外，可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。合适的药物载剂的其它实例描述于例如《雷明顿:药学的科学与实践(Remington's:The Science and Practice of Pharmacy)》，第22版(小艾伦·劳埃德五世(Allen,Loyd V.,Jr)编，医药出版社(Pharmaceutical Press)(2012))；《现代药剂学(Modern Pharmaceutics)》，第5版(亚历安德·T·弗洛伦斯(Ale^{YA}nder T.Florence)，于尔根·西普曼(Juergen Siepmann)，CRC出版社(CRC Press)(2009))；《医药赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》，第7版(罗，雷蒙德C.(Rowe,Raymond C.)；谢斯基，保罗J.(Sheskey,Paul J.)；库克，沃尔特G.(Cook,Walter G.)；芬顿，玛丽安E.(Fenton,Marian E.)编，医药出版社(2012))(其各自以全文引用的方式并入本文中)。

[0706] 本文中采用的药学上可接受的载剂可选自各种有机或无机材料，其用作医药调配物的材料并且以镇痛剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、稀释剂、乳化剂、赋形剂、增量剂、助流剂、增溶剂、稳定剂、悬浮剂、张力剂、媒剂和增粘剂形式并入。还可以添加医药添加剂，如抗氧化剂、芳香剂、着色剂、风味改善剂、防腐剂和甜味剂。可接受的药物载剂的实例包括羧甲基纤维素、结晶纤维素、甘油、阿拉伯胶、乳糖、硬脂酸镁、甲基纤维素、粉剂、盐水、海藻酸钠、蔗糖、淀粉、滑石和水等。在一些实施例中，术语“药学上可接受的”意指由联邦或州政府的管理机构批准或在美国药典或其它一般公认的药典中列出用于动物，且更明确地说用于人类。

[0707] 表面活性剂，例如清洁剂也适用于调配物。表面活性剂的具体实例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苯甲醇、甘露醇、甘油、山梨糖醇或脱水山梨糖醇的聚氧乙烯化酯；卵磷脂或羧甲基纤维素钠；或丙烯酸衍生物，如甲基丙烯酸酯等，阴离子表面活性剂，如碱性硬脂酸盐，特别是硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵、硬脂酸钙或硬脂酸三乙醇胺；烷基硫酸盐，特别是月桂基硫酸钠和鲸蜡基硫酸钠；十二烷基苯磺酸钠或二辛基磺基丁二酸钠；或脂肪酸，特别是那些由椰子油衍生的脂肪酸，阳离子表面活性剂，如式$N^+R'R"R"'R""Y^-$的水溶性季铵盐，其中R基团是相同或不同的任选羟基化烃基，并且Y^-是强酸的阴离子，如卤化物、硫酸根和磺酸根阴离子；十六烷基三甲基溴化铵是可以使用的阳离子表面活性剂之一，式$N^+R'R"R"'$的胺盐，其中R基团是相同或不同的任选羟基化烃基；十八烷基胺盐酸盐是可以使用的阳离子表面活性剂之一，非离子表面活性剂，如任选的脱水山梨糖醇的聚氧乙烯化酯，特别是聚山梨醇酯80，或聚氧乙烯化烷基醚；聚乙二醇硬脂酸酯、蓖麻油的聚氧乙烯化衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化脂肪醇、聚氧乙烯化脂肪酸或环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物，两性表面活性剂，如甜菜碱的经取代月

桂基化合物。

[0708] 合适的药物载剂还可包括如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、脱脂乳、甘油、丙烯、乙二醇、聚乙二醇300、水、乙醇、聚山梨醇酯20等的赋形剂。必要时,本发明组合物还可含有润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0709] 片剂和胶囊调配物还可含有一种或多种佐剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、赋形剂、填充剂或润滑剂,其各自是所属领域已知的。这样的实例包括碳水化合物(如乳糖或蔗糖)、无水磷酸氢钙、玉米淀粉、甘露醇、木糖醇、纤维素或其衍生物、微晶纤维素、明胶、硬脂酸盐、二氧化硅、滑石、羟基乙酸淀粉钠、阿拉伯胶、调味剂、防腐剂、缓冲剂、崩解剂和着色剂。口服施用的组合物可含有一或多种任选的药剂,例如甜味剂,如果糖、阿斯巴甜或糖精;调味剂,如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;和防腐剂,以提供药学上适口的制剂。

[0710] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0711] 本文所述的化合物和组合物一般可用于抑制激酶或其突变体。在一些实施例中,由本文所述的化合物和组合物抑制的激酶为磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)。在一些实施例中,由本文所述的化合物和组合物抑制的激酶为PI3Kα、PI3Kδ和PI3Kγ中的一或多者。在一些实施例中,由本文所述的化合物和组合物抑制的激酶为PI3Kα。在一些实施例中,由本文所述的化合物和组合物抑制的激酶为含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0712] 本公开的化合物或组合物可适用于受益于PI3K酶的抑制的应用。例如,本公开的PI3K抑制剂通常可用于治疗细胞增殖性疾病。本公开的化合物或组合物可适用于受益于PI3Kα酶的抑制的应用。例如,本公开的PI3Kα抑制剂一般可用于治疗细胞增殖性疾病。

[0713] PI3K的异常调节通常通过Aid活化增加存活率,是人类癌症中最普遍的事件之一,并且已显示在多个水平上发生。肿瘤抑制基因PTEN在多种肿瘤中功能性缺失,PTEN使肌醇环3'位置处的磷酸肌醇去磷酸化,并且在这种情况下拮抗PI3K活性。在其它肿瘤中,p110α同功异构物、PIK3CA和Akt的基因被扩增,并且其基因产物的蛋白质表达增加已在若干人类癌症中得到证实。此外,已在人类癌症中描述了用于上调p85-p110复合物的p85α突变和易位。最后,PIK3CA中激活下游信号传导路径的体细胞错义突变已在多种人类癌症中以显著的频率被描述(康(Kang)等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》102:802(2005);塞缪尔斯(Samuels)等人,《科学(Science)》304:554(2004);塞缪尔斯等人,《癌细胞(Cancer Cell)》7:561-573(2005))。这些观察结果表明,磷酸肌醇-3激酶以及此信号传导途径的上游和下游组分的失调是与人类癌症和增殖性疾病相关的最常见的失调之一(帕森斯(Parsons)等人,《自然(Nature)》436:792(2005);亨尼西(Hennessey)等人,《自然评论药物发现(Nature Rev.Drug Disc.)》4:988-1004(2005))。

[0714] 可在体外、体内或在细胞系中分析本公开中用作PI3K激酶(例如PI3Kα或其突变体)的抑制剂的化合物的活性。体外分析包括测定活化PI3Kα或其突变体的磷酸化活性和/或后续功能结果或ATP酶活性的抑制的分析。替代性体外分析定量抑制剂结合至PI3Kα的能力。可通过在结合之前放射性标记抑制剂,分离抑制剂/PI3Kα复合物且测定结合的放射性标记的量来测量抑制剂结合。或者,可通过运行竞争实验来测定抑制剂结合,在竞争实验中将新抑制剂与结合至已知放射性配体的PI3Kα一起培育。适用于分析PI3Kα抑制剂的代表性

体外和体内分析包括本文所述的专利和科学出版物中所描述和公开的那些。用于分析在本公开中用作PI3Kα或其突变体的抑制剂的化合物的详细条件阐述于以下实例中。

[0715] 病症的治疗

[0716] 所提供的化合物是PI3Kα的抑制剂且因此适用于治疗与PI3Kα或其突变体的活性相关的一或多种病症。因此,在某些实施例中,本公开提供一种治疗受试者的PI3Kα介导的病症的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或前述任一者的药学上可接受的组合物。在某些实施例中,本公开提供一种治疗受试者的PI3Kα介导的病症的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的组合物。在一些实施例中,受试者具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,受试者具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0717] 如本文所用,术语“PI3Kα介导的”病症、疾病和/或病况意指已知PI3Kα或其突变体起作用的任何疾病或其它状况。因此,本公开的另一实施例涉及治疗已知PI3Kα或其突变体起作用的一或多种疾病或减轻其严重程度。此类PI3Kα介导的病症包括但不限于细胞增殖性病症(例如癌症)。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症是由突变型PI3Kα介导的病症。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症是由含有以下突变中的至少一种的PI3Kα介导的病症:H1047R、E542K和E545K。

[0718] 在一些实施例中,本公开提供一种用于治疗细胞增殖性疾病的方法,所述方法包含向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,或前述任一者的药学上可接受的组合物。在一些实施例中,本公开提供一种用于治疗细胞增殖性疾病的方法,所述方法包含向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的组合物。

[0719] 在一些实施例中,治疗方法包含以下步骤:i)鉴定需要此类治疗的受试者;(ii)提供所公开的化合物或其药学上可接受的盐;以及(iii)施用治疗有效量的所提供化合物以治疗、抑制和/或预防需要此类治疗的受试者的疾病病状或病况。在一些实施例中,受试者具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,受试者具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0720] 在一些实施例中,治疗方法包含以下步骤:i)鉴定需要此类治疗的受试者;(ii)提供包含所公开的化合物或其药学上可接受的盐的组合物;以及(iii)施用治疗有效量的所述组合物以治疗、抑制和/或预防需要此类治疗的受试者的疾病病状或病况。在一些实施例中,受试者具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,受试者具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0721] 本发明的另一方面提供用于治疗本文所描述的病症的根据本文中的定义的化合物或其药学上可接受的盐,或前述任一者的药物组合物。本发明的另一方面提供根据本文中的定义的化合物或其医药学上可接受的盐或前述任一者的药物组合物用于治疗本文所描述的病症的用途。类似地,本发明提供根据本文中的定义的化合物或其医药学上可接受的盐用于制备供治疗本文所描述的病症用的药剂的用途。

[0722] 细胞增殖性疾病

[0723] 在一些实施例中,病症是细胞增殖性疾病。在一些实施例中,细胞增殖性疾病是癌症。在一些实施例中,癌症是肿瘤。在一些实施例中,癌症是实体肿瘤。在一些实施例中,细

胞增殖性疾病是肿瘤及/或癌细胞生长。在一些实施例中,细胞增殖性疾病是肿瘤。在一些实施例中,细胞增殖性疾病是实体肿瘤。在一些实施例中,细胞增殖性疾病是癌细胞生长。

[0724] 在一些实施例中,癌症选自肉瘤;肺癌;支气管癌;前列腺癌;乳腺癌(包括散发性乳腺癌和考登病(Cowden disease)患病者);胰腺癌;胃肠道癌;结肠癌;直肠癌;癌瘤;结肠癌;腺瘤;结肠直肠腺瘤;甲状腺癌;肝癌;肝内胆管癌;肝细胞癌;肾上腺癌;胃部癌;胃癌;神经胶质瘤;神经胶母细胞瘤;子宫内膜癌;黑色素瘤;肾癌;肾盂癌;膀胱癌;子宫体癌;宫颈癌;阴道癌;卵巢癌(包括透明细胞卵巢癌);多发性骨髓瘤;食道癌;白血病;急性骨髓性白血病;慢性骨髓性白血病;淋巴细胞性白血病;骨髓白血病;脑癌;脑癌瘤;口腔癌和咽癌;喉癌;小肠癌;非霍奇金氏淋巴瘤;绒毛结肠腺瘤;瘤形成;上皮特征的瘤形成;淋巴瘤;乳腺癌;基底细胞癌;鳞状细胞癌;光化性角化症;颈癌;头癌;真性红细胞增多症;原发性血小板增多症;骨髓纤维化伴骨髓化生;以及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)。

[0725] 在一些实施例中,癌症选自肺癌;支气管癌;前列腺癌;乳腺癌(包括散发性乳腺癌和考登病患病者);胰腺癌;胃肠道癌;结肠癌;直肠癌;甲状腺癌;肝癌;肝内胆管癌;肝细胞癌;肾上腺癌;胃部癌;胃癌;子宫内膜癌;黑色素瘤;肾癌;肾盂癌;膀胱癌;子宫体癌;宫颈癌;阴道癌;卵巢癌(包括透明细胞卵巢癌);食道癌;白血病;急性骨髓性白血病;慢性骨髓性白血病;淋巴细胞性白血病;骨髓白血病;脑癌;口腔癌和咽癌;喉癌;小肠癌;颈癌;以及头癌。在一些实施例中,癌症选自肉瘤;癌瘤;结肠癌;腺瘤;结肠直肠腺瘤;神经胶质瘤;神经胶母细胞瘤;黑色素瘤;多发性骨髓瘤;脑癌;非霍奇金氏淋巴瘤;绒毛结肠腺瘤;瘤形成;上皮特征的瘤形成;淋巴瘤;乳腺癌;基底细胞癌;鳞状细胞癌;光化性角化症;真性红细胞增多症;原发性血小板增多症;骨髓纤维化伴骨髓化生;以及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0726] 在一些实施例中,癌症选自肺癌;支气管癌;前列腺癌;乳腺癌(包括散发性乳腺癌和考登病);胰腺癌;胃肠道癌;结肠癌;直肠癌;甲状腺癌;肝癌;肝内胆管癌;肝细胞癌;肾上腺癌;胃部癌;胃癌;子宫内膜癌;肾癌;肾盂癌;膀胱癌;子宫体癌;宫颈癌;阴道癌;卵巢癌(包括透明细胞卵巢癌);食道癌;脑癌;口腔癌和咽癌;喉癌;小肠癌;颈癌;以及头癌。在一些实施例中,癌症是白血病。在一些实施例中,癌症是急性骨髓性白血病;慢性骨髓性白血病;淋巴细胞性白血病;或骨髓白血病。

[0727] 在一些实施例中,癌症是乳腺癌(包括散发性乳腺癌和考登病。在一些实施例中,癌症是乳腺癌。在一些实施例中,癌症是ER+/HER2-乳腺癌。在一些实施例中,癌症是ER+/HER2-乳腺癌,且受试者对艾培昔布(alpelisib)治疗不耐受或无资格用艾培昔布治疗。在一些实施例中,癌症是散发性乳腺癌。在一些实施例中,癌症是考登病。

[0728] 在一些实施例中,所述癌症是卵巢癌。在一些实施例中,卵巢癌是透明细胞卵巢癌。

[0729] 在一些实施例中,细胞增殖性疾病具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,癌症具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,乳腺癌具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,卵巢癌具有突变型PI3Kα。

[0730] 在一些实施例中,细胞增殖性疾病具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。在一些实施例中,癌症具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。在一些实施例中,乳腺癌具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:

H1047R、E542K和E545K。在一些实施例中,卵巢癌具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0731] 在一些实施例中,癌症是腺瘤;癌瘤;肉瘤;神经胶质瘤;神经胶母细胞瘤;黑色素瘤;多发性骨髓瘤;或淋巴瘤。在一些实施例中,癌症是结肠直肠腺瘤或绒毛结肠腺瘤。在一些实施例中,癌症是结肠癌;脑癌;乳腺癌;基底细胞癌;或鳞状细胞癌。在一些实施例中,癌症是瘤形成或上皮特征的瘤形成。在一些实施例中,癌症是非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施例中,癌症是光化性角化症;真性红细胞增多症;原发性血小板增多症;骨髓纤维化伴骨髓化生;或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0732] 在一些实施例中,细胞增殖性疾病表现出PI3Kα的过表达或扩增、PIK3CA的体细胞突变、PTEN的生殖系突变或体细胞突变、或用于上调p85-p110复合物的p85α突变和易位。在一些实施例中,细胞增殖性疾病表现出PI3Kα的过表达或扩增。在一些实施例中,细胞增殖性疾病表现出PIK3CA的体细胞突变。在一些实施例中,细胞增殖性疾病表现出PTEN的生殖系突变或体细胞突变。在一些实施例中,细胞增殖性疾病表现出用于上调p85-p110复合物的p85α突变和易位。

[0733] 额外病症

[0734] 在一些实施例中,PI3Kα介导的病症选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴骨髓化生、哮喘、COPD、ARDS、PROS(PI3K相关过度生长综合征)、静脉畸形、吕弗勒综合征(Loffler's syndrome)、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性粒细胞性肉芽肿、由药物反应引起的影响气道的嗜酸性粒细胞相关病症、牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、大秃、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、获得性大疱性表皮松懈、自身免疫性血液病症(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和特发性血小板减少症)、全身性红斑狼疮、多软骨炎、韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻、自身免疫性发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease))、内分泌性眼病、格雷夫斯病(Graves'disease)、类肉瘤病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部和后部)、间质性肺纤维化、牛皮癣性关节炎、肾小球肾炎、心血管疾病、动脉粥样硬化、高血压、深静脉血栓形成、中风、心肌梗塞、不稳定心绞痛、血栓性栓塞、肺栓塞、溶栓疾病、急性动脉缺血、外周血栓闭塞、和冠状动脉疾病、再灌注损伤、视网膜病(如糖尿病性视网膜病或高压氧诱发的视网膜病)以及以眼内压升高或眼房水分泌为特征的病况(如青光眼)。

[0735] 在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为真性红细胞增多症、原发性血小板增多症或骨髓纤维化伴骨髓化生。在一些实施例中,PI3Kα介导的疾病为哮喘、COPD、ARDS、PROS(PI3K相关过度生长综合征)、静脉畸形、吕弗勒综合征、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)或支气管肺曲霉病。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为结节性多动脉炎(包括丘-施二氏综合征)、嗜酸性粒细胞性肉芽肿、由药物反应引起的影响气道的嗜酸性粒细胞相关病症、牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、大秃、多形红斑、疱疹样皮炎或硬皮病。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为白癜风、超敏性血管炎、

荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、获得性大疱性表皮松懈或自身免疫性血液病症(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和特发性血小板减少症)。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为全身性红斑狼疮、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬-约翰逊综合征、特发性口炎性腹泻或自身免疫性发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)。

[0736] 在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为内分泌性眼病、格雷夫斯病、类肉瘤病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部和后部)、间质性肺纤维化或牛皮癣性关节炎。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为肾小球肾炎、心血管疾病、动脉粥样硬化、高血压、深静脉血栓形成、中风、心肌梗塞、不稳定心绞痛、血栓性栓塞、肺栓塞、溶栓疾病、急性动脉缺血、外周血栓闭塞和冠状动脉疾病或再灌注损伤。在一些实施例中,PI3Kα介导的病症为视网膜病,如糖尿病性视网膜病或高压氧诱发的视网膜病,以及以眼内压升高或眼房水分泌为特征的病况,如青光眼。

[0737] 施用途径和剂型

[0738] 根据本公开的方法,化合物和组合物可以使用对治疗病症(例如增生性病症)或减轻其严重程度有效的任何量和任何施用途径来施用。所需精确量将视受试者的物种、年龄和整体情况、感染的严重程度、特定试剂、其施用模式等而随各受试者而变化。本公开的化合物优选地以剂量单位形式调配以便于施用和剂量均一性。如本文所用,表述“单位剂型”是指适于待治疗的患者的药剂的物理离散单位。然而,应理解,本公开的化合物和组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。任何特定患者或生物体的特定有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症严重程度;所采用的特定化合物的活性;所采用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物的施用时间、施用途径和排泄率;治疗持续时间;与所采用的特定化合物组合或同时使用的药物以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0739] 本公开的药学上可接受的组合物可以经口、经直肠、非经肠、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、作为口腔或鼻喷雾等向人类和其它动物施用。在某些实施例中,本公开的化合物可经口或非经肠以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg并且优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重的剂量水平一天一或多次施用,以获得所需治疗效果。

[0740] 用于经口投药的液体剂型包括(但不限于)药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0741] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受媒剂和溶剂中包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯

或二甘油酯。另外,在制备可注射剂时使用脂肪酸,例如油酸。

[0742] 可注射配制物可以例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂呈可以在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0743] 为了延长本公开的化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌内注射的化合物的吸收。这可以通过使用具有不良水溶性的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率又可以取决于晶体大小和结晶形式。替代地,通过将化合物溶解或悬浮在一种油媒剂中来实现非经肠给予的化合物形式的延迟吸收。通过形成化合物在生物可降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微胶囊基质来制造可注射贮存形式。依据化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也通过将化合物诱捕在与身体组织可相容的脂质体或微乳液中来制备贮存可注射配制品。

[0744] 用于经直肠或经阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可以通过将本公开的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体在室温下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0745] 用于口服施用的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与以下各者混合:至少一种惰性药学上可接受的赋形剂或载剂,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液迟延剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)湿润剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸收剂,如高岭土和膨润土;和i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0746] 还可以使用类似类型的固体组合物作为使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(例如肠溶包衣和医药调配领域中熟知的其它包衣)来制备。其可以任选地含有乳浊剂,并且还可以具有使其任选地在肠道的某一部分中以延迟方式仅或优先释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。还可以使用类似类型的固体组合物作为使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0747] 活性化合物还可以呈与一或多种如上文所示的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂以及颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶衣、释放控制包衣以及药物配制技术中众所周知的其他包衣)来制备。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。正常实践时,此类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的额外物质,例如制锭润滑剂和其它制锭助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。其可以任选地含有乳浊剂,并且还可以具有使其任选地在肠道的某一部分中以延迟方式仅或优先释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0748] 用于本公开的化合物的局部或经皮施用的剂型包含软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下,将活性组分与药学上可接受的载剂和如可以需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被考虑处于本公开的范围内。另外,本公开涵盖了使用透皮贴片,其具有使化合物可控制地递送到身体的附加优点。所述剂型可以通过将化合物溶解或分配于适当介质中来制造。还可以使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0749] 剂量和方案

[0750] 根据本公开的方法,以治疗有效量向受试者施用本公开的化合物,例如以减少或改善受试者的病症的症状。基于已知程序,所属领域技术人员容易确定这一量,包括分析体内确立的滴定曲线和本文公开的方法和分析。

[0751] 在一些实施例中,所述方法包含施用治疗有效量的本公开的化合物。在一些实施例中,治疗有效剂量为至少约0.0001mg/kg体重、至少约0.001mg/kg体重、至少约0.01mg/kg体重、至少约0.05mg/kg体重、至少约0.1mg/kg体重、至少约0.25mg/kg体重、至少约0.3mg/kg体重、至少约0.5mg/kg体重、至少约0.75mg/kg体重、至少约1mg/kg体重、至少约2mg/kg体重、至少约3mg/kg体重、至少约4mg/kg体重、至少约5mg/kg体重、至少约6mg/kg体重、至少约7mg/kg体重、至少约8mg/kg体重、至少约9mg/kg体重、至少约10mg/kg体重、至少约15mg/kg体重、至少约20mg/kg体重、至少约25mg/kg体重、至少约30mg/kg体重、至少约40mg/kg体重、至少约50mg/kg体重、至少约75mg/kg体重、至少约100mg/kg体重、至少约200mg/kg体重、至少约250mg/kg体重、至少约300mg/kg体重、至少约350mg/kg体重、至少约400mg/kg体重、至少约450mg/kg体重、至少约500mg/kg体重、至少约550mg/kg体重、至少约600mg/kg体重、至少约650mg/kg体重、至少约700mg/kg体重、至少约750mg/kg体重、至少约800mg/kg体重、至少约900mg/kg体重或至少约1000mg/kg体重。应认识到,本文列出的任何剂量可构成上限或下限剂量范围,并且可与任何其它剂量组合以构成包含上限和下限的剂量范围。

[0752] 在一些实施例中,治疗有效剂量在约0.1mg至约10mg/kg体重、约0.1mg至约6mg/kg体重、约0.1mg至约4mg/kg体重或约0.1mg至约2mg/kg体重范围内。

[0753] 在一些实施例中,治疗有效剂量在约1至500mg、约2至150mg、约2至120mg、约2至80mg、约2至40mg、约5至150mg、约5至120mg、约5至80mg、约10至150mg、约10至120mg、约10至80mg、约10至40mg、约20至150mg、约20至120mg、约20至80mg、约20至40mg、约40至150mg、约40至120mg或约40至80mg范围内。

[0754] 在一些实施例中,所述方法包括单次剂量或施用(例如,作为单次注射或沉积)。或者,在一些实施例中,所述方法包含向有需要的受试者每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用,持续约2至约28天、或约7至约10天、或约7至约15天或更长的时间段。在一些实施例中,所述方法包含长期施用。在其它实施例中,所述方法包含在数周、数月、数年或数十年的过程中施用。在其它实施例中,所述方法包含在数周的过程中施用。在其它实施例中,所述方法包含在数月的过程中施用。在其它实施例中,所述方法包含在数年的过程中施用。在其它实施例中,所述方法包含在数十年的过程中施用。

[0755] 施用的剂量可以根据例如以下的已知因素而变化:活性成分的药效学特征以及其施用模式和途径;活性成分的施用时间;接受者的年龄、性别、健康状况和体重;症状的性质

和程度;同时治疗的种类、治疗频率和期望的效果;和排泄率。这些都很容易确定并且可由熟练技术人员用来调整或滴定剂量和/或给药方案。

[0756] 蛋白激酶的抑制

[0757] 根据一个实施例,本公开涉及抑制生物样品中的蛋白激酶活性的方法,其包含使所述生物样品与本公开的化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。根据另一实施例,本公开涉及一种抑制PI3K或其突变体在生物样品中的活性的方法,其包含使所述生物样品与本公开的化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。根据另一实施例,本公开涉及一种抑制PI3Kα或其突变体在生物样品中的活性的方法,其包含使所述生物样品与本公开的化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。在一些实施例中,PI3Kα为突变型PI3Kα。在一些实施例中,PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。

[0758] 在另一实施例中,本公开提供一种选择性抑制PI3Kα而不是PI3Kδ和PI3Kγ中的一或两者的方法。在一些实施例中,本公开的化合物的选择性是PI3Kδ和PI3Kγ的5倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物的选择性是PI3Kδ和PI3Kγ的10倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物的选择性是PI3Kδ和PI3Kγ的50倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物的选择性是PI3Kδ和PI3Kγ的100倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物的选择性是PI3Kδ和PI3Kγ的200倍以上。在一些实施例中,PI3Kα为突变型PI3Kα。在一些实施例中,PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。

[0759] 在另一实施例中,本公开提供相对于野生型PI3Kα选择性抑制突变型PI3Kα的方法。在一些实施例中,本公开的化合物对突变型PI3Kα的选择性是对野生型PI3Kα的5倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物对突变型PI3Kα的选择性是对野生型PI3Kα的10倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物对突变型PI3Kα的选择性是对野生型PI3Kα的50倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物对突变型PI3Kα的选择性是对野生型PI3Kα的100倍以上。在一些实施例中,本公开的化合物对突变型PI3Kα的选择性是对野生型PI3Kα的200倍以上。在一些实施例中,突变型PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。

[0760] 如本文所使用的,术语“生物样品”包括但不限于:细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物中获得的活检材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0761] 抑制生物样品中PI3K(例如PI3Kα或其突变体)的活性可用于所属领域的技术人员已知的多种目的。所述目的的实例包括(但不限于)输血、器官移植、生物标本储存以及生物分析。

[0762] 本公开的另一实施例涉及一种抑制患者中的蛋白激酶活性的方法,其包含向所述患者施用本公开的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0763] 根据另一实施例,本公开涉及一种抑制患者中的PI3K或其突变体的活性的方法,其包含向所述患者施用本公开的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在一些实施例中,本公开涉及一种抑制患者中的PI3Kα或其突变体的活性的方法,其包含向所述患者施用本公开的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在一些实施例中,PI3Kα为突变型PI3Kα。在一些实施例中,PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。

[0764] 根据另一实施例,本公开提供一种用于治疗有需要的患者的由PI3K或其突变体介导的病症的方法,其包含向所述患者施用根据本公开的化合物或其药学上可接受的组合物

的步骤。在一些实施例中,本公开提供一种治疗有需要的患者中的由PI3Kα或其突变体介导的病症的方法,其包含向所述患者施用根据本公开的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。在一些实施例中,PI3Kα为突变型PI3Kα。在一些实施例中,PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。

[0765] 根据另一实施例,本公开提供一种抑制受试者中的PI3Kα或其突变体的信号传导活性的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或其药学上可接受的组合物。在一些实施例中,本公开提供一种抑制受试者中的PI3Kα信号传导活性的方法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或其药学上可接受的组合物。在一些实施例中,PI3Kα为突变型PI3Kα。在一些实施例中,PI3Kα含有以下突变中的至少一种:H1047R、E542K和E545K。在一些实施例中,受试者具有突变型PI3Kα。在一些实施例中,受试者具有含有以下突变中的至少一种的PI3Kα:H1047R、E542K和E545K。

[0766] 本文所述的化合物还可通过并入至催化PI3Kα的破坏的试剂中来抑制PI3Kα功能。例如,化合物可并入至蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)中。PROTAC是一种双功能分子,其一部分能够与E3泛素连接酶接合,且另一部分能够与靶蛋白结合,从而被细胞蛋白质量控制机制降解。将靶蛋白募集至特定E3连接酶会导致其被标记以进行破坏(即泛素化)且随后被蛋白酶体降解。可使用任何E3连接酶。PROTAC中与E3连接酶接合的部分通过由可变原子链组成的连接子连接至PROTAC中与靶蛋白接合的部分。将PI3Kα募集E3连接酶因此将导致PI3Kα蛋白质的破坏。可变原子链可包括例如环、杂原子和/或重复聚合单元。其可为刚性的或柔性的。其可使用有机合成领域中的标准技术连接至上文所描述的两个部分。

[0767] 组合疗法

[0768] 取决于待治疗的特定病症、病况或疾病,通常施用以治疗所述病况的额外治疗剂可与本公开的化合物和组合物组合施用。如本文所用,通常施用以治疗特定疾病或病况的其它治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0769] 另外,PI3K充当整合平行信号传导途径的第二信使节点,并且正在出现的证据表明PI3K抑制剂与其它途径的抑制剂的组合将可用于治疗癌症和细胞增殖性疾病。

[0770] 因此,在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与一或多种额外治疗剂的组合。在某些其它实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物作为唯一治疗剂。

[0771] 大约20-30%的人类乳腺癌过表达Her-2/neu-ErbB2,其为药物曲妥珠单抗的靶标。尽管曲妥珠单抗在一些表达Her2/neu-ErbB2的患者中表现出持久的反应,但这些患者中只有一小部分有反应。最近的研究表明,曲妥珠单抗与PI3K或PI13K/AKT途径抑制剂的组合可显著改善这种有限的反应率(陈(Chan)等人,乳腺癌研究與治療(Breast Can.Res.Treat.)91:187(2005),伍兹·伊格纳托斯基(Woods Ignatoski)等人,英国癌症杂志(Brit.J.Cancer)82:666(2000),永田(Nagata)等人,癌细胞(Cancer Cell)6:117(2004))。因此,在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与曲妥珠单抗的组合。在某些实施例中,癌症是过表达Her2/neu-ErbB2的人类乳腺癌。

[0772] 多种人类恶性肿瘤表达活化突变或增加水平的Her1/EGFR,并且已经开发针对此受体酪氨酸激酶的许多抗体和小分子抑制剂,包括特罗凯(tarceva)、吉非替尼(gefitinib)和爱必妥(erbitux)。然而,虽然EGFR抑制剂在某些人类肿瘤(例如NSCLC)中表

现出抗肿瘤活性,但其无法提高所有表达EGFR的肿瘤患者的总体存活率。这可能是因为Her1/EGFR的许多下游靶点在多种恶性肿瘤(包括PI3K/Akt路径)中以高频率突变或失调。

[0773] 例如,吉非替尼在体外测定分析中抑制腺癌细胞系的生长。尽管如此,可选择对吉非替尼具有抗性的这些细胞系的亚克隆,其表现出PI3/Akt途径的活化增加。此途径的下调或抑制使耐药亚克隆对吉非替尼敏感(小久保(Kokubo)等人,《英国癌症杂志》92:1711(2005))。此外,在乳腺癌体外模型中产生了协同效应,所述模型具有含有PTEN突变并过度表达EGFR对PI3K/Akt途径和EGFR两者的抑制的细胞系(佘(She)等人,《癌细胞》8:287-297(2005))。这些结果表明吉非替尼和PI3K/Akt途径抑制剂的组合将是一种有吸引力的癌症治疗策略。

[0774] 因此,在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与Her1/EGFR抑制剂的组合。在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与特罗凯、吉非替尼和爱必妥中的一或多者的组合。在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与吉非替尼的组合。在某些实施例中,癌症表达活化突变或增加水平的Her1/EGFR。

[0775] AEE778(Her-2/neu/ErbB2、VEGFR和EGFR的抑制剂)和RAD001(mTOR的抑制剂,Akt的下游靶标)的组合在神经胶母细胞瘤异种移植模型中产生比单独任一药剂更大的组合功效(古达尔(Goudar)等人,《分子癌症治疗学(Mol.Cancer.Ther.)》4:101-112(2005))。

[0776] 如他莫昔芬的抗雌激素通过诱导细胞周期停滞来抑制乳腺癌生长,其需要细胞周期抑制剂p27Kip的作用。最近,已表明Ras-Raf-MAP激酶途径的激活会改变p27Kip的磷酸化状态,使其遏制细胞周期的抑制活性减弱,从而有助于抗雌激素抵抗(多诺万(Donovan)等人,《(J.Biol.Chem.)》276:40888,(2001))。如多诺万等人所报道,通过MEK抑制剂治疗抑制MAPK信号传导逆转了激素难治性乳腺癌细胞系中p27的异常磷酸化状态,并且在这种情况下恢复了激素敏感性。类似地,Aid对p27Kip的磷酸化也会消除其遏制细胞周期的作用(维列托(Viglietto)等人,《自然·医学(Nat.Med.)》8:1145(2002))。

[0777] 因此,在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与针对激素依赖性癌症的治疗的组合。在某些实施例中,治疗方法包含施用本公开的化合物或组合物与他莫昔芬的组合。在某些实施例中,癌症为激素依赖性癌症,如乳腺癌和前列腺癌。通过此用途,旨在逆转这些癌症中常见的常规抗癌剂的激素抵抗。

[0778] 在例如慢性骨髓性白血病(CML)的血液学癌症中,染色体易位是组成型活化的BCR-Abl酪氨酸激酶的原因。由于Abl激酶活性的抑制,受影响的患者对伊马替尼(一种小分子酪氨酸激酶抑制剂)有反应。然而,许多晚期疾病患者最初对伊马替尼有反应,但随后由于Abl激酶域中产生耐药性的突变而复发。体外研究已表明,BCR-Abl利用Ras-Raf激酶途径来发挥作用。另外,抑制同一途径中的超过一种激酶可提供针对产生耐药性的突变的额外保护。

[0779] 因此,在另一方面,本公开的化合物和组合物与选自激酶抑制剂(如伊马替尼)的群组的至少一种额外药剂组合使用,以治疗血液学癌症,如慢性骨髓性白血病(CML)。通过此用途,旨在逆转或防止对所述至少一种额外药剂的耐药性。

[0780] 由于PI3K/Akt途径的激活驱动细胞存活,因此所述途径的抑制与驱动癌细胞凋亡的治疗(包括放射线疗法和化学疗法)组合将使反应改善(戈布里亚尔(Ghobrial)等人,《临

床医师癌症杂志(CA Cancer J.Clin 55:178-194(2005))。例如,PI3激酶抑制剂与卡铂的组合在体外增殖和凋亡分析以及卵巢癌异种移植模型中的体内肿瘤功效中表现出协同作用(韦斯特福尔(Westfall)和斯金勒(Skinner),《分子癌症治疗学(Mol.Cancer Ther.)》4:1764-1771(2005))。

[0781] 在一些实施例中,一或多种额外治疗剂选自抗体、抗体-药物结合物、激酶抑制剂、免疫调节剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂。与PIK3CA抑制剂和其它治疗剂的协同组合描述于例如卡斯特(Castel)等人,《分子与细胞肿瘤学(Mol.Cell Oncol.)》(2014)1(3)e963447中。

[0782] 在一些实施例中,一或多种额外治疗剂选自以下药剂或其药学上可接受的盐:BCR-ABL抑制剂(参见例如乌尔蒂莫(Ultimo)等人《肿瘤靶点(Oncotarget)》(2017)8(14)23213-23227.):例如伊马替尼(imatinib)、伊罗替尼(inilotinib)、尼罗替尼(nilotinib)、达沙替尼(dasatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、普纳替尼(ponatinib)、巴氟替尼(bafetinib)、达鲁舍替(danusertib)、塞卡替尼(saracatinib)、PF03814735;ALK抑制剂(参见例如杨(Yang)等人《肿瘤生物学(Tumour Biol.)》(2014)35(10)9759-67):例如克卓替尼(crizotinib)、NVP-TAE684、色瑞替尼(ceritinib)、阿来替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)、恩特希尼(entrecinib)、劳拉替尼(lorlatinib);BRAF抑制剂(参见例如西尔瓦(Silva)等人《分子癌症研究(Mol.Cancer Res.)》(2014)12,447-463):例如维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib);FGFR抑制剂(参见例如帕克(Packer)等人《分子癌症治疗学》(2017)16(4)637-648):例如英菲格拉替尼(infigratinib)、多韦替尼(dovitinib)、厄达替尼(erdafitinib)、TAS-120、佩米替尼(pemigatinib)、BLU-554、AZD4547;FLT3抑制剂:例如舒尼替尼(sunitinib)、米哚妥林(midostaurin)、塔努替尼(tanutinib)、索拉非尼(sorafenib)、来他替尼(lestaurtinib)、喹杂替尼(quizartinib)和克诺拉尼(crenolanib);MEK抑制剂(参见例如乔金恩(Jokinen)等人《内科肿瘤学的医疗进展(Ther.Adv.Med.Oncol.)》(2015)7(3)170-180:例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、毕尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib);ERK抑制剂:例如乌利替尼(ulixertinib)、MK 8353、LY 3214996;KRAS抑制剂:例如AMG-510、MRTX849、ARS-3248;酪氨酸激酶抑制剂(参见例如马霍夫(Makhov)等人《分子癌症治疗学》(2012)11(7)1510-1517):例如厄洛替尼(erlotinib)、立尼法尼(linifanib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib);表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(参见例如佘等人《BMC癌症(BMC Cancer)》(2016)16,587):吉非替尼(gefitnib)、奥希替尼(osimertinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab);HER2受体抑制剂(参见例如洛佩斯(Lopez)等人《分子癌症治疗学》(2015)14(11)2519-2526):例如曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥株单抗(pertuzumab)、来那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)、拉帕替尼;MET抑制剂(参见例如赫尔维尤(Hervieu)等人《分子生物科学前沿(Front.Mol.Biosci.)》(2018)5,86):例如克卓替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib);CD20抗体:例如利妥昔单抗(rituximab)、托西莫单抗(tositumomab)、奥法木单抗(ofatumumab);DNA合成抑制剂:例如卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、奈拉滨(nelarabine)、羟基脲;抗肿瘤剂(参见例如王(Wang)等人《细胞死亡与疾病(Cell Death&Disease)》2018)9,739):例如奥沙利铂(o^{YA}liplatin)、卡铂、顺铂;免疫调节剂:例如阿托珠单抗(afutuzumab)、来那度胺(lenalidomide)、沙立度胺(thalidomide)、泊马度胺(pomalidomide);CD40抑制剂:例如达

西组单抗(dacetuzumab);促细胞凋亡受体激动剂(PARA):例如杜拉明(dulanermin);热休克蛋白(HSP)抑制剂(参见例如陈等人《肿瘤靶点》(2014)5(9).2372-2389):例如塔尼霉素(tanespimycin);刺猬拮抗剂(参见例如查图维迪(Chaturvedi)等人《肿瘤靶点》(2018)9(24),16619-16633):例如维莫德吉(vismodegib);蛋白酶体抑制剂(参见例如林(Lin)《国际肿瘤学杂志》(2014)44(2),557-562):例如硼替佐米(bortezomib);PI3K抑制剂:例如皮克立西(pictilisib)、达妥昔布(dactolisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、塔瑟昔布(taselisib)、艾德昔布(idelalisib)、杜维昔布(duvelisib)、厄布利塞(umbralisib);SHP2抑制剂(参见例如孙(Sun)等人《美国癌症研究杂志(Am.J.Cancer Res.)》(2019)9(1),149-159:例如SHP099、RMC-4550、RMC-4630);BCL-2抑制剂(参见例如博雅尔丘克(Bojarczuk)等人《血液(Blood)》(2018)133(1),70-80):例如维奈妥拉(venetoclax);芳香酶抑制剂(参见例如迈尔(Mayer)等人《临床癌症研究》(2019)25(10),2975-2987):依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、氟维司群(fulvestrant)、他莫昔芬(tamoxifen);mTOR抑制剂(参见例如胡(Woo)等人《瘤形成(Oncogenesis)》(2017)6,e385):例如坦罗莫司(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、依维莫司(everolimus)、西罗莫司(sirolimus);CTLA-4抑制剂(参见例如奥唐纳(O'Donnell)等人(2018)48,91-103):例如曲美单抗(tremelimumab)、伊匹单抗(ipilimumab);PD1抑制剂(参见奥唐纳,前述):例如纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab);免疫粘附素;其它免疫检查点抑制剂(参见例如扎帕索迪(Zappasodi)等人《癌细胞》(2018)33,581-598,其中术语"免疫检查点"是指CD4和CD8 T细胞的细胞表面上的一组分子。免疫检查点分子包括但不限于程序性死亡1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD 137、CD40和LAG3。可充当适用于本公开的方法的免疫检查点抑制剂的免疫治疗剂包括但不限于PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD 160、2B4和/或TGFRβ的抑制剂):例如皮立珠单抗(pidilizumab)、AMP-224;PDL1抑制剂(参见例如奥唐纳,前述):例如MSB0010718C;YW243.55.S70、MPDL3280A;MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDI,参见例如拉赫马尼(Rahmani)等人《临床癌症研究(Clin.Cancer Res.)》(2014)20(18),4849-4860):例如伏立诺他(vorinostat);雄激素受体抑制剂(参见例如托马斯(Thomas)等人《分子癌症治疗学》(2013)12(11),2342-2355):例如恩杂鲁胺(enzalutamide)、乙酸阿比特龙酯(abiraterone acetate)、奥特内尔(orteronel)、加来特龙(galeterone)、塞维特内尔(seviteronel)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide);雄激素:例如氟羟甲睾酮;CDK4/6抑制剂(参见例如古尔(Gul)等人《美国癌症研究杂志》(2018)8(12),2359-2376):例如阿伏西地(alvocidib)、帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、特拉西林(trilaciclib)、阿贝西利(abemaciclib)。

[0783] 在一些实施例中,一或多种额外治疗剂选自以下药剂:抗FGFR抗体;FGFR抑制剂、细胞毒性剂;雌激素受体靶向或其他内分泌疗法、免疫检查点抑制剂、CDK抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂、BRAF抑制剂、MEK抑制剂、其他PI3K抑制剂、SHP2抑制剂和SRC抑制剂。(参见加藤(Katoh)《自然评论临床肿瘤学(Nat.Rev.Clin.Oncol.)》(2019),16:105-122;蔡(Chae)等人《肿瘤靶点》(2017),8:16052-16074;法米萨诺(Formisano)等人,《自然通讯(Nat.Comm.)》(2019),10:1373-1386;以及其中所引用的参考文献)。

[0784] 以编码序号、类属或商标名识别的活性化合物的结构可以从标准概要“摩克索引(The Merck Index)”的实际版本或从数据库,例如专利国际(Patents International)(例如IMS世界公开案(IMS World Publications))获得。

[0785] 本公开的化合物也可以与已知治疗方法(例如施用激素或辐射)组合使用。在某些实施例中,提供的化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对于放射疗法展现不良敏感性的肿瘤。

[0786] 本公开的化合物可以单独或与一或多种其它治疗化合物组合施用,可能的组合疗法采用固定组合形式或交错或彼此独立地提供本公开的化合物和一或多种其它治疗化合物的施用,或组合施用固定组合和一或多种其它治疗化合物。可以此外或另外施用本公开的化合物,尤其与化学疗法、放射线疗法、免疫疗法、光电疗法、手术干预或这些的组合组合以用于肿瘤治疗。如上所述,如其它治疗策略的内容中的辅助疗法一般,长期疗法同样是可能的。其他可能的治疗是在肿瘤退化后维持患者的状况的疗法或甚至化学预防疗法(例如对处于风险中的患者)。

[0787] 那些额外的药剂可以与含有本发明化合物的组合物分开施用,作为多次给药方案的一部分。或者,那些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本公开的化合物一起混合。如果作为多次给药方案的一部分施用,那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在五小时以内)提供。

[0788] 如本文所用,术语“组合”和相关术语指代同时或依序施用根据本公开的治疗剂。例如,本公开的化合物可以与另一种治疗剂以单独的单位剂型同时或依次施用或以单一单位剂型一起施用。因此,本公开提供一种包含本公开的化合物、额外治疗剂和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[0789] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和额外治疗剂(在如上所述包括额外治疗剂的那些组合物中)的量将取决于所治疗的宿主和特定施用模式。优选地,应调配本公开的组合物以使得可以施用剂量介于0.01-100毫克/千克体重/天之间的本发明化合物。

[0790] 在包括额外治疗剂的那些组合物中,所述额外治疗剂和本公开的化合物可以协同发挥作用。因此,此类组合物中额外治疗剂的量将低于仅使用那种治疗剂的单一疗法中所需的量。在此类组合物中,可施用剂量为每天每千克体重0.01-1,000μg的额外治疗剂。

[0791] 存在于本发明组合物中的其它治疗剂的量将不大于通常将以包含那种治疗剂作为唯一活性剂的组合物形式施用的量。优选地,本发明所公开的组合物中额外治疗剂的量将在通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%到100%范围内。

[0792] 也可以将本公开的化合物或其药物组合物并入用于包覆可植入医疗装置的组合物中,所述可植入医疗装置例如假肢、人工瓣膜、人造血管、支架以及导管。血管支架例如已经用以克服再狭窄(损伤后血管壁再变窄)。然而,使用支架或其它可植入装置的患者有凝块形成或血小板活化的风险。可以通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预包覆所述装置来预防或减轻这些不合需要的作用。用本公开的化合物包覆的可植入装置是本公开的另一实施例。

[0793] 本公开的任何化合物和/或组合物可以在包含所述化合物和/或组合物的试剂盒

中提供。因此,在一些实施例中,本公开的化合物和/或组合物在试剂盒中提供。

[0794] 本公开进一步通过以下非限制性实例来描述。

[0795] 实例

[0796] 本文提供实例以促进对本公开的更全面理解。以下实例用以说明进行和实践本发明的主题的示范性模式。然而,本公开的范围不应被解释为限于这些实例中所公开的特定实施例,所述实施例仅为说明性的。

[0797] 如下文实例中所描绘,在某些示范性实施例中,根据以下通用程序制备化合物。应理解,尽管一般方法描绘了本公开的某些化合物的合成,但以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可以应用于如本文所描述的这些化合物中的每种化合物的其它类别和子类和种类。本公开的额外化合物通过与本文在实例中所描述的方法和本领域技术人员已知的方法基本上类似的方法制备。

[0798] 除非另外说明,否则在下文所描述的合成方法的描述中,应理解,除非另外指明,否则所有反应条件(例如反应溶剂、气氛、温度、持续时间和处理程序)都选自所述反应的标准条件。实例的起始材料可以商购获得,或可以通过标准方法由已知材料容易地制备。

[0799] 缩写列表

[0800] aq:水溶液

[0801] Ac:乙酰基

[0802] ACN或MeCN:乙腈

[0803] AmF:甲酸铵

[0804] anhyd.:无水

[0805] BINAP:(±)-2,2′-双(二苯膦基)-1,1′-联二萘

[0806] Bn:苯甲基

[0807] conc.:浓

[0808] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0809] DCE:二氯乙烷

[0810] DCM:二氯甲烷

[0811] DIPEA:二异丙胺

[0812] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0813] DMP:戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)

[0814] DMPU:N,N′-二甲基丙烯脲

[0815] DMSO:二甲亚砜

[0816] DIPEA:二异丙基乙胺

[0817] EA或EtOAc:乙酸乙酯

[0818] EDCI、EDC或EDAC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺

[0819] equiv或eq:摩尔当量

[0820] Et:乙基

[0821] HATU:1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0822] HPLC:高压液相色谱

[0823] LCMS或LC-MS:液相色谱-质谱

[0824] Ms:甲磺酰基

[0825] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[0826] NMR:核磁共振

[0827] PE:石油醚

[0828] PMB:对甲氧基苯甲基

[0829] rt或RT:室温

[0830] sat:饱和

[0831] TBS:叔丁基二甲基硅烷基

[0832] TEA:三乙胺

[0833] Tf:三氟甲磺酸酯

[0834] TFA:三氟乙酸

[0835] THF:四氢呋喃

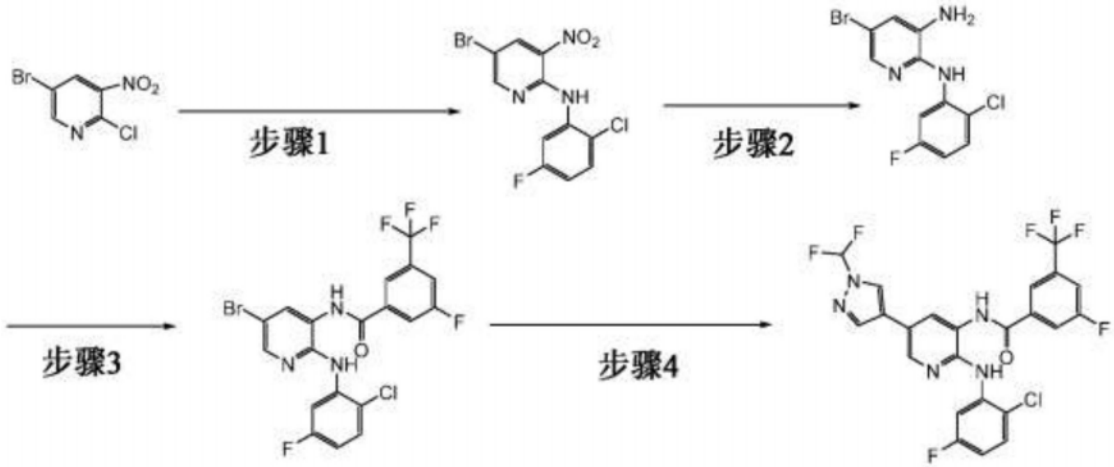
[0836] TLC:薄层色谱

[0837] Tol:甲苯

[0838] UV:紫外光

[0839] 实例1

[0840] N-(2-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-803)

[0841] 

[0842] 步骤1. 5-溴-N-(2-氯-5-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0843] 向微波小瓶中装入5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(1.5g,6.31mmol)、2-氯-5-氟苯胺(1.37g,9.46mmol)、甲磺酸(909mg,9.46mmol)和搅拌棒。添加二噁烷(10mL),将小瓶密封,且在180℃下在微波中搅拌混合物1h。将所得溶液蒸发并使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈橙红色固体状的5-溴-N-(2-氯-5-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-胺(700mg,2.01mmol,32.1%)。m/z(ES+)[M+H]+=347.95;HPLC tR=1.842min。

[0844] 步骤2. 5-溴-N2-(2-氯-5-氟苯基)吡啶-2,3-二胺

[0845] 向圆底烧瓶中装入5-溴-N-(2-氯-5-氟苯基)-3-硝基吡啶-2-胺(700mg,2.01mmol)、铁(558mg,10.0mmol)、氯化铵(430mg,8.04mmol)及搅拌棒。添加水(20mL)和乙

醇(30mL),并且在90℃下搅拌溶液2h。过滤混合物,并用EA萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥且蒸发。此产生呈黄色固体状的5-溴-N2-(2-氯-5-氟苯基)吡啶-2,3-二胺(400mg,1.26mmol,62.8%)。m/z(ES+)[M+H]+=318.00;HPLC tR=0.867min。

[0846] 步骤3.N-(5-溴-2-((2-氯-5-氟苯基)氨基)吡啶-3-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0847] 向圆底烧瓶中装入5-溴-N2-(2-氯-5-氟苯基)吡啶-2,3-二胺(200mg,631μmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(121mg,631μmol)、HBTU(358mg,946μmol)、4-甲基吗啉(207μL,1.89mmol)和搅拌棒。添加二甲基甲酰胺(3mL),并且在80℃下搅拌溶液过夜。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈淡红色固体状的N-{5-溴-2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(110mg,217μmol,34.4%)。m/z(ES+)[M+H]+=508.15;HPLC tR=2.162min。

[0848] 步骤4.N-(2-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0849] 向圆底烧瓶中装入N-{5-溴-2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(50mg,98.6μmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(28.7mg,118μmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(14.4mg,19.7μmol)、碳酸钾(40.7mg,295μmol)和搅拌棒。添加二噁烷(2.5mL)和水(0.5mL),且将溶液在90℃下在N_2下搅拌1h。使用制备型HPLC在以下条件下纯化所得粗物质:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内45% B至85% B;220nm;RT1:7.23min。冻干产生呈白色固体状的N-{2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-3-基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(12.7mg,23.3μmol,23.6%)。m/z(ES+)[M+H]+=544.15.^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)10.77(1H,s),8.77(1H,s),8.66(1H,d,J=2.3Hz),8.33(1H,s),8.29(1H,s),8.22-8.08(3H,m),8.04(2H,t,J=8.5Hz),7.80(1H,d,J=59.2Hz),7.51(1H,dd,J=8.9,6.0Hz),6.86(1H,ddd,J=8.9,7.9,3.1Hz)。

[0850] 根据实例1的方法制备的额外化合物列于下表2中。这些化合物的对应^{1}H NMR和质谱表征描述于表1中。下表2中的某些化合物用在本文实例中进一步描述其制备的其它化合物制备。

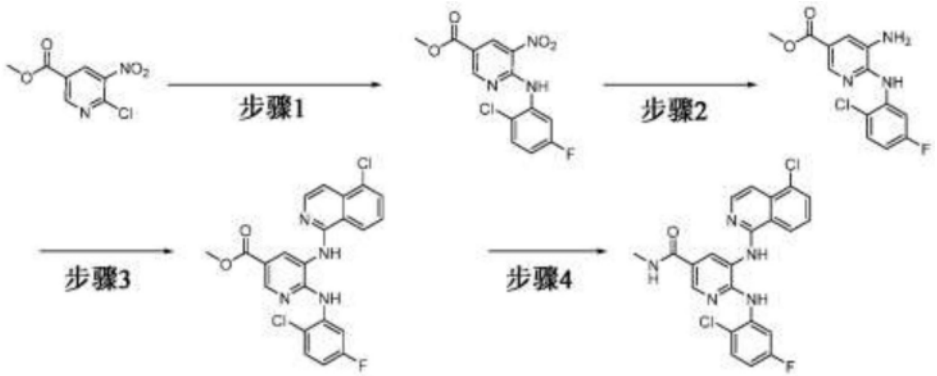
[0851] 表2.额外化合物

[0852]

化合物	化合物	化合物
I-7	I-95	I-119
I-9	I-96	I-120
I-45	I-97	I-121
I-46	I-98	I-122
I-56	I-99	I-123
I-57	I-100	I-124
I-61	I-101	I-125
I-71	I-102	I-126
I-74	I-103	I-127
I-75	I-104	I-128
I-76	I-105	I-129
I-77	I-106	I-130
I-78	I-107	I-131
I-79	I-108	I-132
I-80	I-109	I-145
I-81	I-110	I-146
I-82	I-111	I-147
I-83	I-112	I-148
I-84	I-113	I-767
I-89	I-114	I-804
I-90	I-115	I-811
I-91	I-116	I-816
I-92	I-117	I-817
I-93	I-118	I-818
I-94		

[0853] 实例2

[0854] 6-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-((5-氯异喹啉-1-基)氨基)-N-甲基烟酰胺(I-805)

[0855] 

[0856] 步骤1. 6-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-硝基烟酸甲酯

[0857] 向微波小瓶中装入6-氯-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(1.2g,5.54mmol)、2-氯-5-氟苯胺(1.20g,8.30mmol)、甲磺酸(797mg,8.30mmol)和搅拌棒。添加二噁烷(10mL),将小瓶密封,且在180℃下在微波中搅拌混合物1h。将所得溶液蒸发并使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0％ B至100％ B;254/220nm)。此产生呈砖红色固体状之6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯

(300mg,921μmol,16.6%)。m/z(ES+)[M+H]+=326.10;HPLC tR=1.972min。

[0858] 步骤2. 5-氨基-6-((2-氯-5-氟苯基)氨基)烟酸甲酯

[0859] 向圆底烧瓶中装入6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(600mg,1.84mmol)、铁(513mg,9.20mmol)、氯化铵(393mg,7.36mmol)和搅拌棒。添加水(20mL)和乙醇(30ml),并且在80℃下搅拌溶液2h。过滤混合物并用EA萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥且蒸发。此产生呈黄色固体状的5-氨基-6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(300mg,1.01mmol,55.1%)。m/z(ES+)[M+H]+=296.10;HPLC tR=1.478min。

[0860] 步骤3. 6-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-((5-氯异喹啉-1-基)氨基)烟酸甲酯

[0861] 向圆底烧瓶中装入5-氨基-6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,338μmol)、1,5-二氯异喹啉(200mg,1.01mmol)和搅拌棒,且在190℃下搅拌溶液1h。接着通过制备型TLC(PE:EA=2:1)纯化粗产物。此产生呈紫色固体状的6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-[(5-氯异喹啉-1-基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(80mg,174μmol,51.9%)。m/z(ES+)[M+H]+=457.20;HPLC tR=1.727min。

[0862] 步骤4. 6-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-5-((5-氯异喹啉-1-基)氨基)-N-甲基烟酰胺

[0863] 向圆底烧瓶中装入含6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-[(5-氯异喹啉-1-基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(70mg,153μmol)、甲胺(19.6g,631mmol)的水和搅拌棒。添加甲醇(10mL),且在室温下搅拌溶液24h。使用制备型HPLC在以下条件下纯化所得粗物质:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内58% B至71% B;254/220nm;RT1:7.37min。冻干产生呈黄色固体状的6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-[(5-氯异喹啉-1-基)氨基]-N-甲基吡啶-3-甲酰胺(7mg,15.3μmol,10.0%)。m/z(ES+)[M+H]+=456.05.^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)9.57(1H,s),8.70(1H,d,J=2.2Hz),8.51(2H,dd,J=17.6,6.7Hz),8.30(1H,dd,J=11.6,3.0Hz),8.23-8.12(2H,m),8.05(1H,d,J=6.1Hz),7.97(1H,d,J=7.5Hz),7.68(1H,t,J=8.0Hz),7.57-7.34(2H,m),6.83(1H,td,J=8.4,3.0Hz),2.81(3H,d,J=4.5Hz)。

[0864] 根据实例2的方法制备的额外化合物列于下表3中。这些化合物的对应^{1}H NMR和质谱表征描述于表1中。下表3中的某些化合物用在本文实例中进一步描述其制备的其它化合物制备。

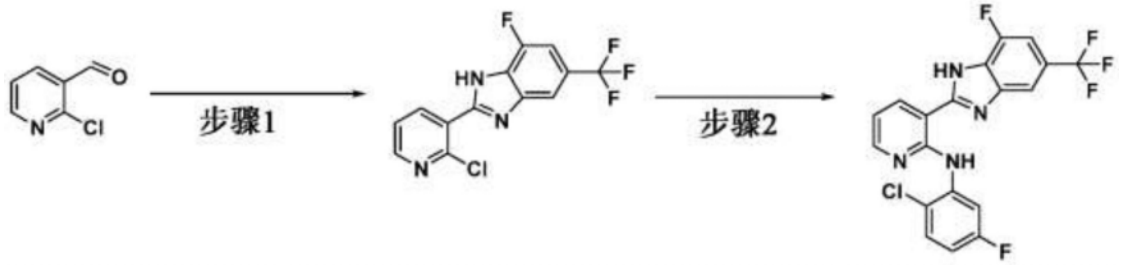
[0865] 表3.额外化合物

[0866]

I-266
I-327

[0867] 实例3

[0868] N-(2-氯-5-氟苯基)-3-[7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]吡啶-2-胺(I-829)

[0869] 

[0870] 步骤1. 2-(2-氯吡啶-3-基)-7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑

[0871] 在0℃下向2-氯吡啶-3-甲醛(200mg,1.41mmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(273mg,1当量)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含$KHSO_5$(139mg,0.65当量)的H_2O(0.2mL),且将所得溶液在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈黄色固体状的2-(2-氯吡啶-3-基)-7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑(200mg,633μmol,44.9%)。Lcms:Rt=0.928min,m/z=315.90(M+1)+。

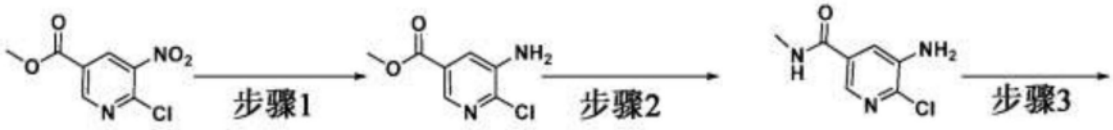
[0872] 步骤2.N-(2-氯-5-氟苯基)-3-[7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]吡啶-2-胺

[0873] 向微波小瓶中装入2-(2-氯吡啶-3-基)-7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑(150mg,475μmol)、2-氯-5-氟苯胺(138mg,2当量)、MsOH(91.2mg,2.0当量)和搅拌棒。添加二噁烷(2.0mL),将小瓶密封,且在180℃下在微波中搅拌混合物1h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈非晶形固体状的N-(2-氯-5-氟苯基)-3-[7-氟-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]吡啶-2-胺(25.7mg,60.5μmol,12.7%)。Lcms:Rt=2.263min,m/z=425.05(M+1)+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):6.88(1H,ddd),7.20(1H,dd),7.45-7.67(2H,m),7.85(1H,d),8.44-8.70(2H,m),8.86(1H,ddd),12.35(1H,d),14.01(1H,d).

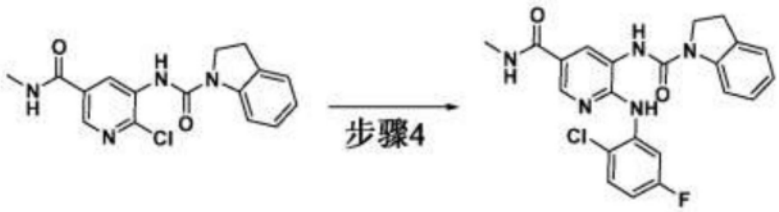
[0874] 实例4

[0875] N-{2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基}-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺

[0876] (I-797)



[0877]



[0878] 步骤1. 5-氨基-6-氯吡啶-3-甲酸甲酯

[0879] 向6-氯-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(8g,36.9mmol)于MeOH(80.0mL)中的溶液中添加Fe(10.6g,5.2当量)和NH_4Cl(10.3g,5.3当量)。在75℃下搅拌反应混合物2h。过滤所得混合物,用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。此产生呈白色固体状的5-氨基-6-氯吡啶-3-甲酸甲酯(3.8g,20.3mmol,55.2%)。Lcms:Rt=1.068min,m/z=187.05(M+1)+。

[0880] 步骤2. 5-氨基-6-氯-N-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0881] 向5-氨基-6-氯吡啶-3-甲酸甲酯(3g,16.0mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加甲胺(40%wt,于H_2O中,14.9g,12当量),且将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。此产生呈淡黄色固体状的5-氨基-6-

氯-N-甲基吡啶-3-甲酰胺(2g,10.7mmol,67.5%)。Lcms:Rt=0.773min,m/z=186.10(M+1)+。

[0882] 步骤3.N-[2-氯-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺

[0883] 向5-氨基-6-氯-N-甲基吡啶-3-甲酰胺(400mg,2.15mmol)和TEA(477mg,2.2当量)于DCM(1mL)中的溶液中添加三光气(255mg,0.4当量)。在0℃下搅拌2h之后,添加2,3-二氢-1-吲哚(306mg,1.2当量),并且在0℃下搅拌所得混合物1h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。此产生呈淡黄色固体状的N-[2-氯-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺(200mg,604μmol,28.1%)。Lcms:Rt=1.197min,m/z=331.15(M+1)+。

[0884] 步骤4.N-{2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基}-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺

[0885] 向微波小瓶中装入N-[2-氯-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺(400mg,1.20mmol)、2-氯-5-氟苯胺(349mg,2当量)、Cs_2CO_3(781mg,2当量)、$Pd_2(dba)_3$(109mg,0.1当量)、Xantphos(104mg,0.15当量)和搅拌棒。添加二噁烷(8mL),将小瓶密封,且在130℃下在微波中搅拌混合物30min。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色非晶形固体状的N-{2-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基}-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺(16.0mg,36.3μmol,3.03%)。Lcms:Rt=0.976min,m/z=440.10(M+1)+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):2.81(3H,d),3.24(2H,t),4.20(2H,t),6.88(1H,ddd),6.94(1H,td),7.10-7.19(1H,m),7.24(1H,d),7.52(1H,dd),7.89(1H,d),8.10(1H,d),8.17-8.28(1H,m),8.40-8.50(2H,m),8.65(1H,d),8.74(1H,s)。

[0886] 根据实例4的方法制备的额外化合物列于下表4中。这些化合物的对应^{1}H NMR和质谱表征描述于表1中。下表4中的某些化合物用在本文实例中进一步描述其制备的其它化合物制备。

[0887] 表4.额外化合物

[0888]

化合物	化合物	化合物
I-1	I-22	I-50
I-2	I-27	I-51
I-3	I-28	I-52
I-4	I-29	I-53
I-5	I-30	I-54
I-6	I-33	I-64
I-8	I-34	I-65
I-10	I-35	I-66
I-11	I-36	I-67

[0889]

化合物	化合物	化合物
I-12	I-38	I-85
I-13	I-39	I-86
I-14	I-40	I-87
I-15	I-41	I-133
I-17	I-43	I-134
I-18	I-44	I-135
I-19	I-47	I-136
I-20	I-48	I-137
I-138	I-180	I-225
I-139	I-182	I-226
I-140	I-183	I-230
I-141	I-184	I-231
I-142	I-185	I-232
I-143	I-187	I-233
I-149	I-188	I-234
I-150	I-189	I-235
I-154	I-190	I-236
I-155	I-191	I-237
I-157	I-192	I-238
I-158	I-193	I-239
I-159	I-195	I-240
I-160	I-196	I-241
I-161	I-197	I-242
I-162	I-198	I-243
I-163	I-199	I-246
I-164	I-200	I-247
I-165	I-201	I-248
I-166	I-202	I-249
I-167	I-204	I-250
I-168	I-205	I-259
I-169	I-206	I-260
I-170	I-207	I-261
I-171	I-211	I-262
I-173	I-212	I-263

[0890]

化合物	化合物	化合物
I-174	I-213	I-264
I-175	I-219	I-265
I-176	I-222	I-267
I-177	I-223	I-269
I-178	I-224	I-274
I-275	I-319	I-370
I-276	I-320	I-371
I-283	I-322	I-372
I-284	I-324	I-373
I-285	I-325	I-374
I-286	I-326	I-375
I-287	I-328	I-376
I-288	I-330	I-377
I-289	I-331	I-378
I-290	I-332	I-379
I-291	I-333	I-380
I-292	I-334	I-381
I-293	I-335	I-382
I-294	I-339	I-383
I-295	I-340	I-384
I-296	I-341	I-385
I-297	I-342	I-386
I-298	I-343	I-387
I-299	I-346	I-388
I-300	I-354	I-389
I-301	I-355	I-391
I-302	I-356	I-392
I-303	I-357	I-393
I-304	I-361	I-394
I-305	I-362	I-395
I-306	I-364	I-396
I-311	I-365	I-397
I-312	I-366	I-399
I-313	I-367	I-400

[0891]

化合物	化合物	化合物
I-316	I-368	I-401
I-318	I-369	I-402
I-403	I-439	I-470
I-404	I-440	I-471
I-405	I-441	I-472
I-406	I-442	I-474
I-407	I-443	I-475
I-408	I-444	I-476
I-409	I-445	I-477
I-410	I-446	I-478
I-414	I-447	I-479
I-415	I-448	I-480
I-416	I-449	I-481
I-417	I-450	I-482
I-418	I-451	I-483
I-419	I-452	I-484
I-420	I-453	I-485
I-421	I-454	I-486
I-422	I-455	I-487
I-423	I-456	I-488
I-424	I-457	I-489
I-425	I-458	I-490
I-426	I-459	I-491
I-427	I-460	I-492
I-428	I-461	I-493
I-429	I-462	I-494
I-430	I-463	I-495
I-431	I-464	I-496
I-432	I-465	I-497
I-434	I-466	I-499
I-435	I-467	I-500
I-437	I-468	I-501
I-438	I-469	I-502
I-503	I-534	I-572

[0892]

化合物	化合物	化合物
I-504	I-535	I-573
I-505	I-536	I-574
I-506	I-537	I-575
I-507	I-538	I-577
I-508	I-539	I-578
I-509	I-540	I-579
I-510	I-541	I-580
I-511	I-542	I-581
I-512	I-544	I-582
I-513	I-545	I-583
I-514	I-546	I-584
I-515	I-547	I-585
I-516	I-551	I-586
I-517	I-555	I-587
I-518	I-556	I-588
I-519	I-557	I-590
I-520	I-558	I-591
I-521	I-559	I-592
I-522	I-560	I-593
I-523	I-561	I-594
I-524	I-562	I-595
I-525	I-563	I-596
I-526	I-564	I-598
I-527	I-565	I-599
I-528	I-566	I-601
I-529	I-567	I-602
I-530	I-568	I-603
I-531	I-569	I-604
I-532	I-570	I-605
I-533	I-571	I-606
I-608	I-648	I-695
I-609	I-649	I-696
I-610	I-650	I-697
I-611	I-651	I-698

[0893]

化合物	化合物	化合物
I-612	I-652	I-699
I-614	I-653	I-700
I-615	I-654	I-701
I-616	I-655	I-702
I-617	I-656	I-703
I-618	I-659	I-704
I-619	I-660	I-705
I-620	I-661	I-706
I-621	I-662	I-707
I-622	I-663	I-708
I-623	I-666	I-709
I-624	I-667	I-710
I-625	I-670	I-711
I-626	I-671	I-713
I-627	I-677	I-714
I-628	I-678	I-715
I-635	I-679	I-716
I-636	I-681	I-717
I-637	I-682	I-718
I-640	I-683	I-719
I-641	I-684	I-720
I-642	I-685	I-721
I-643	I-686	I-722
I-644	I-687	I-723
I-645	I-692	I-724
I-646	I-693	I-726
I-647	I-694	I-728
I-729	I-743	I-758
I-730	I-744	I-759
I-731	I-745	I-760
I-732	I-746	I-761
I-733	I-747	I-762
I-734	I-749	I-763
I-735	I-750	I-765

[0894]

化合物
I-736
I-737
I-738
I-739
I-740
I-741
I-742

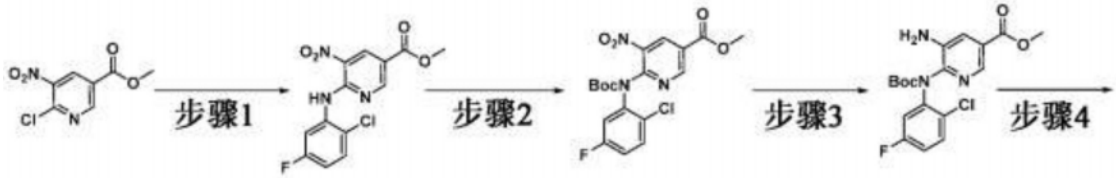
化合物
I-751
I-752
I-753
I-754
I-755
I-756
I-757

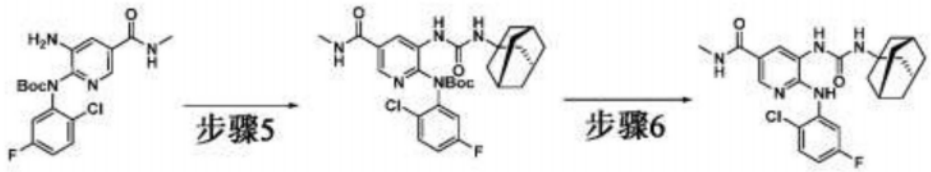
化合物
I-766
I-768
I-775
I-809
I-810
I-811

[0895] 实例5

[0896] 6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-N-甲基-5-({[(3r,5s)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-3-甲酰胺(I-799)

[0897]





[0898] 步骤1. 6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯

[0899] 向6-氯-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(2.16g,9.973mmol,1.00当量)和2-氯-5-氟苯胺(1.45g,9.973mmol,1.00当量)、对甲苯磺酸(1.72g,9.991mmol,1.00当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在180℃下在氮气气氛下用微波搅拌3h。反应物在室温下用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。用EtOAc(3×200mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用CH2Cl2/MeOH(100:1)洗脱,获得呈白色固体状的6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(1.63g,50.18%)。Lcms:Rt=0.823min,m/z=326.05(M+1)+。

[0900] 步骤2. 6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯

[0901] 在室温下在空气气氛下向6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(3.25g,9.979mmol,1.00当量)和DMAP(1.22g,9.979mmol,1.00当量)于THF中的搅拌溶液中逐滴添加Boc20(3.27g,14.969mmol,1.50当量)。在80℃下在空气气氛下搅拌所得混合物30min。将所得混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用已烷/EtOAc(6:1)洗脱,得到呈黄色固体状的6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(3.3g,77.66%)。Lcms:Rt=0.824min,m/z=370.00(M+1-56)+。

[0902] 步骤3. 5-氨基-6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯

[0903] 在室温下在氮气气氛下向6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]-5-硝基吡啶-3-甲酸甲酯(4.25g,1.00当量)于乙酸乙酯(40mL)中的搅拌溶液中一次性添加Pd/C(0.4g)。在室温下在氢气气氛下搅拌所得混合物1天。过滤所得混合物,用MeOH(3×50mL)洗

涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体状的5-氨基-6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(2.3g,58%)。Lcms:Rt＝0.753min,m/z＝396.10(M+1)+

[0904] 步骤4.N-(2-氯-5-氟苯基)-N-[5-(甲基氨甲酰基)-3-硝基吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0905] 在室温下在氮气气氛下向5-氨基-6-[(叔丁氧基羰基)(2-氯-5-氟苯基)氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(395mg,0.998mmol,1.00当量)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲胺(10mL,9.98mmol,10.00当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌1天。过滤所得混合物,用MeOH(3×50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体状的N-(2-氯-5-氟苯基)-N-[5-(甲基氨甲酰基)-3-硝基吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(350g,88%)。Lcms:Rt＝0.763min,m/z＝295.05(M+1-100)+

[0906] 步骤5.N-(2-氯-5-氟苯基)-N-[5-(甲基氨甲酰基)-3-({[(3r)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0907] 向N-[3-氨基-5-(甲基氨甲酰基)吡啶-2-基]-N-(2-氯-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,506μmol)和TEA(152mg,3当量)于THF(2mL)中的溶液中添加碳酸二三氯甲酯(59.9mg,0.4当量)。在0℃下搅拌1.5h之后,添加(3R,5S,7s)-金刚烷-1-胺(152mg,1.01mmol)且在室温下搅拌所得混合物1h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的N-(2-氯-5-氟苯基)-N-[5-(甲基氨甲酰基)-3-({[(3r)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(80mg,139μmol,27.7%)。Lcms:Rt＝1.357min,m/z＝572.45(M+1)+

[0908] 步骤6. 6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-N-甲基-5-({[(3r,5s)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-3-甲酰胺

[0909] 向N-(2-氯-5-氟苯基)-N-[5-(甲基氨甲酰基)-3-({[(3r)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,87.4μmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在室温下搅拌反应混合物2h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。使用制备型HPLC在以下条件下纯化所得溶液:柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在7min内55% B至85% B;254/220nm;RT:6.2min。此产生呈白色固体状的6-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-N-甲基-5-({[(3r,5s)-金刚烷-1-基]氨基甲酰基}氨基)吡啶-3-甲酰胺(21.0mg,44.4μmol,50.9%)。Lcms:Rt＝1.092min,m/z＝472.25(M+1)+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):8.51(2H,dd,J＝16.9,1.8Hz),8.42(1H,q,J＝4.4Hz),8.13(1H,s),8.08-7.99(2H,m),7.49(1H,dd,J＝8.9,6.0Hz),6.84(1H,ddd,J＝8.8,7.9,3.0Hz),6.35(1H,s),2.78(3H,d,J＝4.5Hz),2.04(3H,s),1.97(6H,d,J＝2.9Hz),1.64(6H,d,J＝3.0Hz)。

[0910] 根据实例5的方法制备的额外化合物列于下表5中。这些化合物的对应^{1}H NMR和质谱表征描述于表1中。下表3中的某些化合物用在本文实例中进一步描述其制备的其它化合物制备。

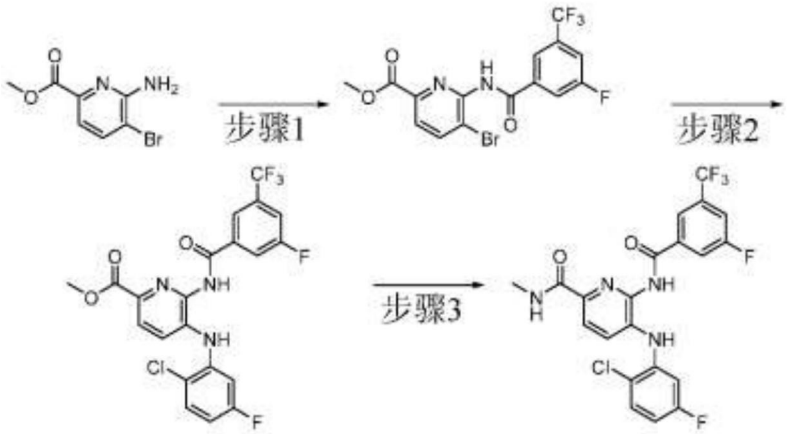
[0911] 表5.额外化合物

[0912]

I-798

[0913] 实例6

[0914] 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-6-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-N-甲基吡啶酰胺(I-803)

[0915] 

[0916] 步骤1. 5-溴-6-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸甲酯

[0917] 向圆底烧瓶中装入6-氨基-5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(1g,4.32mmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(988mg,4.75mmol)、4-甲基吗啉(654mg,1.5当量)、HBTU(4.94g,3.0当量)和搅拌棒。添加N,N-二甲基甲酰胺(20mL),且在50℃下搅拌溶液5h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发至干燥。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。5-溴-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(2.2g,5.22mmol,121%)。m/z(ES+)[M+H]+=423.05;HPLC tR=0.924min。

[0918] 步骤2. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-6-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸甲酯

[0919] 将5-溴-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(500mg,1.18mmol)、$Pd(OAc)_2$(13.3mg,0.05当量)、$Cs_2(CO_3)$(462mg,1.2当量)和X-PHOS(17.85mg)添加至螺帽小瓶中。小瓶装有橡胶隔膜,将其抽真空,并用N_2回填。在氩气正压下用注射器将2-氯-5-氟苯胺(179mg,1.23mmol)注入小瓶中。经由注射器添加甲苯(20mL)。将橡胶隔膜更换为螺旋盖,且将密封的小瓶放入在100℃下预热的油浴中。15h后,将反应混合物经由硅藻土短垫过滤,用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4),且减压浓缩。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈黄色固体状的5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(450mg,926μmol,78.5%)。m/z(ES+)[M+H]=486.10;HPLC tR=0.977min。

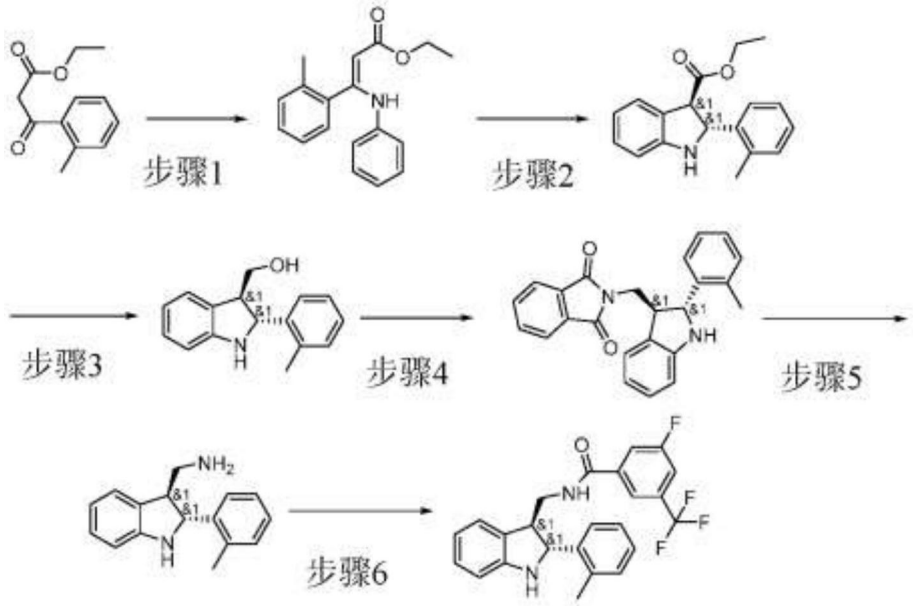
[0920] 步骤3. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-6-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-N-甲基吡啶酰胺

[0921] 向圆底烧瓶中装入5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]吡啶-2-甲酸甲酯(50mg,102μmol)、甲胺(633mg,200当量)的水溶液(18mL)和搅拌棒。添加MeOH(30mL),且在室温下搅拌溶液5h。在真空中蒸发溶剂。用稀盐酸调节至pH=7,接着用乙酸乙酯萃取混合物三次。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,且在真空中蒸发溶剂。使用制备型HPLC在以下条件下纯化5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(1,52.00mg,0.11mol)的溶液:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×

150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内30% B至55% B;254/220nm;RT1:7.55。冻干产生呈黄色非晶形固体状的5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-6-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(20.9mg,43.1μmol,42.3%)。m/z(ES+)[M+H]+=485.25;HPLC tR=1.659min。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz)δ8.64(1H,s),8.14-8.05(2H,m),8.00-7.93(1H,m),7.89(1H,d,J=8.4Hz),7.71(1H,s),7.61(2H,d,J=7.6Hz),7.35(1H,dd,J=8.8,5.7Hz),6.81(1H,dd,J=10.2,2.8Hz),6.64(1H,ddd,J=8.8,7.7,2.8Hz),3.03(3H,d,J=5.0Hz)。

[0922] 实例7

[0923] 3-氟-N-(((2R,3S)-2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-808)

[0924] 

[0925] 步骤1.(Z)-3-(苯基氨基)-3-(邻甲苯基)丙烯酸乙酯

[0926] 向圆底烧瓶中装入3-(2-甲基苯基)-3-氧代丙酸乙酯(3g,14.5mmol)、苯胺(6.75g,72.5mmol)、乙酸(4.35g,5.0eq)和搅拌棒,且将溶液在80℃下搅拌。用NaHCO3水溶液将所得溶液的pH调节至7。用EA萃取溶液。有机层经Na2SO4干燥且蒸发至干燥,得到呈黄色固体状的(2Z)-3-(2-甲基苯基)-3-(苯基氨基)丙-2-烯酸乙酯(4g,14.2mmol,98.2%)。m/z(ES+)[M+H]+=282;HPLC tR=0.856min。

[0927] 步骤2. 2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-甲酸乙酯

[0928] 向圆底烧瓶中装入(2Z)-3-(2-甲基苯基)-3-(苯基氨基)丙-2-烯酸乙酯(564mg,2.00mmol))、三(2-苯基吡啶)铱(26.3mg,0.02当量)和搅拌棒。添加THF(30mL),且在450nm蓝光下搅拌溶液72h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈黄色油状的(2R,3R)-2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-甲酸乙酯(100mg,355μmol,20.1%)。m/z(ES+)[M+H]+=282.15;HPLC tR=2.154min。

[0929] 步骤3.(2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-基)甲醇

[0930] 向圆底烧瓶中装入2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-甲酸乙酯(100mg,355μmol)和搅拌棒。添加EtOH(10mL),接着将NaBH4(26.8mg,710mmol mol)添加至溶液中,且在

25℃下搅拌溶液过夜。将反应混合物用饱和NH4Cl(100mL)稀释,且用EA(50mL)萃取水相三次。将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。所得粗物质通过硅胶色谱(10g柱;用庚烷/乙酸乙酯1:1洗脱)纯化。在真空中浓缩,产生呈白色固体状的[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲醇(50.0mg,208μmol)。m/z(ES+)[M+H]+=240.1;HPLC tR=0.647min。

[0931] 步骤4. 2-((2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0932] 向可重复密封的反应小瓶中装入[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲醇(112mg,467μmol)、THF(1mL)、添加DIAD(10mg,0.396当量)和搅拌棒,随后抽空且用氮气吹扫三次。添加2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(82.3mg,560μmol)且在0℃下将含Ph_3P(16.3mg,1当量)的THF(0.1mL)滴入混合物中。在25℃下搅拌混合物过夜。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。此产生呈黄色固体状的2-{[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(180mg,488μmol,104%)。m/z(ES+)[M+H]+=263.15;HPLC tR=1.292min。

[0933] 步骤5.(2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-基)甲胺

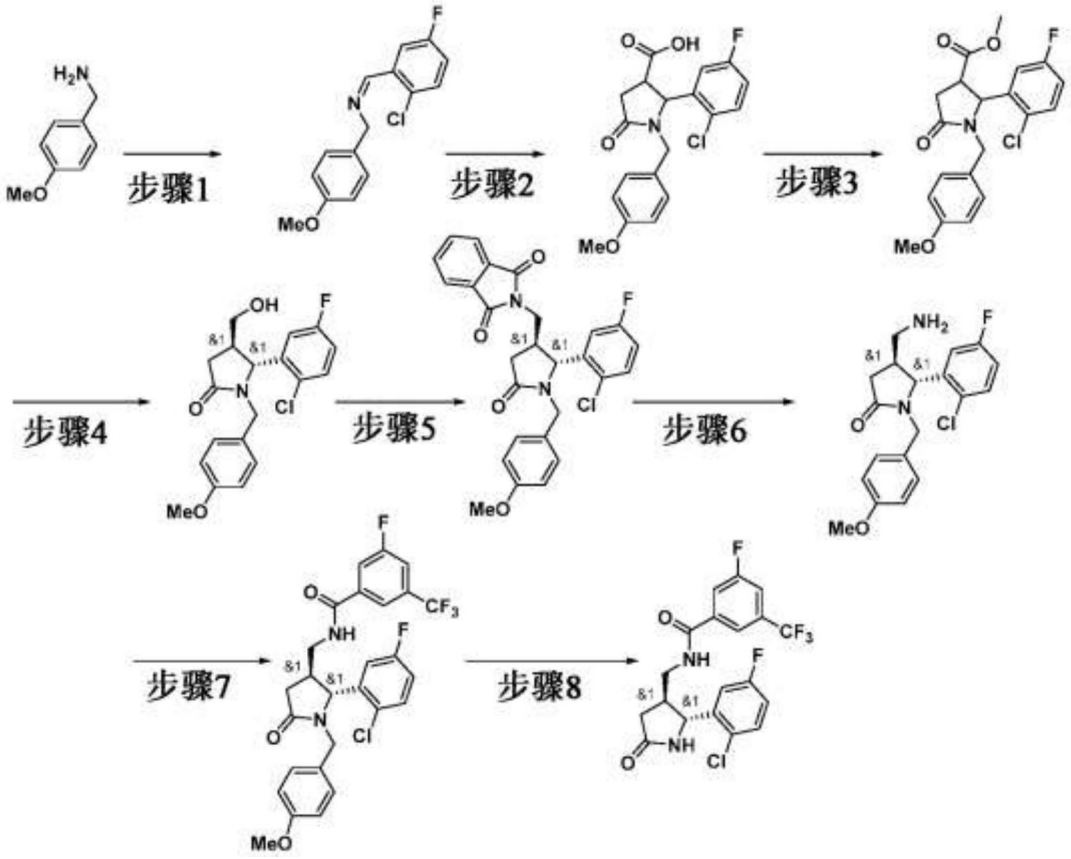
[0934] 向圆底烧瓶中装入2-{[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(180mg,488μmol)、水合肼(95.6mg,4当量)、乙醇(179mg,8当量)和搅拌棒。在25℃下搅拌溶液。将所得混合物在减压下浓缩。用HCl(1mol/L)将溶液调节至pH 5~6,并且用EA洗涤溶液。接着用NaHCO3(饱和溶液)将溶液调节至pH 7~8,并用EA萃取溶液。有机层经Na2SO4干燥且蒸发至干燥,得到呈黄色油状的1-[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲胺(100mg,419μmol,86.2%)。m/z(ES+)[M+H]+=239.15;HPLC tR=0.539min。

[0935] 步骤6. 3-氟-N-((2-(邻甲苯基)吲哚啉-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0936] 向圆底烧瓶中装入3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(21.6mg,104μmol)、戈塞兹试剂(Ghosez reagent)(16.7mg,0.6当量)和搅拌棒。添加DCM(3mL),且在25℃下搅拌溶液。向圆底烧瓶中装入TEA(31.6mg,1.5当量)、1-[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲胺(50mg,209μmol)且将溶液在25℃下搅拌。用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤溶液。有机层经Na2SO4干燥并蒸发至干燥。使用制备型HPLC在以下条件下纯化3-氟-N-{[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲基}-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(1,30.00mg,0.07mmol)的溶液:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1% NH3.H2O),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在7min内50% B至80% B;220纳米;RT1:6.15。冻干产生呈白色非晶形固体状的3-氟-N-{[2-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲基}-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(16.8mg,39.2μmol,18.7%)。m/z(ES+)[M+H]+=429.20;HPLC tR=1.926min。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.59(s,1H),7.47(dd,J=17.1,8.3Hz,2H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),7.24-7.11(m,5H),6.87-6.78(m,2H),6.31(s,1H),4.97(d,J=4.7Hz,1H),4.02(dt,J=13.5,5.4Hz,1H),2.47(s,3H),3.83(dt,J=13.5,5.5Hz,1H),3.59(q,J=5.2Hz,1H)。

[0937] 实例8

[0938] N-{[(2R,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-801)

[0939] 

[0940] 步骤1.(Z)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺

[0941] 向1-(4-甲氧基苯基)甲胺(2g,14.5mmol)和2-氯-5-氟苯甲醛(2.29g,1当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加MgSO4(3.48g,2当量)。在室温下搅拌反应混合物12h。过滤所得混合物,用DCM洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。此产生呈白色固体状的(Z)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺(2.6g,9.36mmol,64.6%)。Lcms:Rt=1.459min,m/z=278.05(M+1)+。

[0942] 步骤2. 2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸

[0943] 向(Z)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺(1.2g,4.32mmol)于二甲苯(10mL)中的溶液中添加氧杂环戊烷-2,5-二酮(432mg,1当量)。在140℃下搅拌反应混合物12h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(1.8g,4.76mmol,粗物质)。LCMS:Rt=0.819min,m/z=378.15(M+1)+。

[0944] 步骤3. 2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯

[0945] 在0℃下向2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(1.6g,4.23mmol)和K2CO3(1.73g,3当量)于丙酮(16mL)中的搅拌溶液中添加MeI(1.73g,3当量)。在室温下搅拌所得混合物16小时。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC纯化,得到呈淡黄色固体状的2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(700mg,1.78mmol,42.4%)。LCMS:Rt=0.860min,m/z=392.10(M+1)+。

[0946] 步骤4. 5-(2-氯-5-氟苯基)-4-(羟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮

[0947] 在0℃下向2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(650mg,1.65mmol)于EtOH(7mL)中的搅拌溶液中添加NaBH4(627mg,10当量)。在室温下搅拌所得混合物12h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC纯化。此产生呈白色固体状的5-(2-氯-5-氟苯基)-4-(羟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮(400mg,1.09mmol,66.6%)。Lcms:Rt=0.632min,m/z=364.10(M+1)+。

[0948] 步骤5. 2-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[0949] 在0℃下向5-(2-氯-5-氟苯基)-4-(羟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮(300mg,824μmol)、PPh3(429mg,2当量)和2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(145mg,985μmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中添加含DIAD(0.32mL)的THF(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在减压下浓缩。此产生呈淡黄色固体状的2-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(350mg,710μmol,86.2%)。Lcms:Rt=1.235min,m/z=493.30(M+1)+。

[0950] 步骤6. 4-(氨基甲基)-5-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮

[0951] 向2-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300mg,608μmol)于EtOH(3mL)中的溶液中添加N2H4.H2O(1.5mL)。在60℃下搅拌反应混合物12h。用EA萃取溶液。有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发至干燥。此产生呈白色固体状的4-(氨基甲基)-5-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮(200mg,551μmol,90.9%)。Lcms:Rt=0.910min,m/z=363.20(M+1)+。

[0952] 步骤7.N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0953] 在室温下向4-(氨基甲基)-5-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯烷-2-酮(180mg,496μmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(154mg,744μmol)和NaHCO3(124mg,3当量)于DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加HATU(282mg,1.5当量)。在室温下搅拌所得混合物1h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥且蒸发。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(150mg,271μmol,54.7%)。Lcms:Rt=0.991min,m/z=553.30(M+1)+。

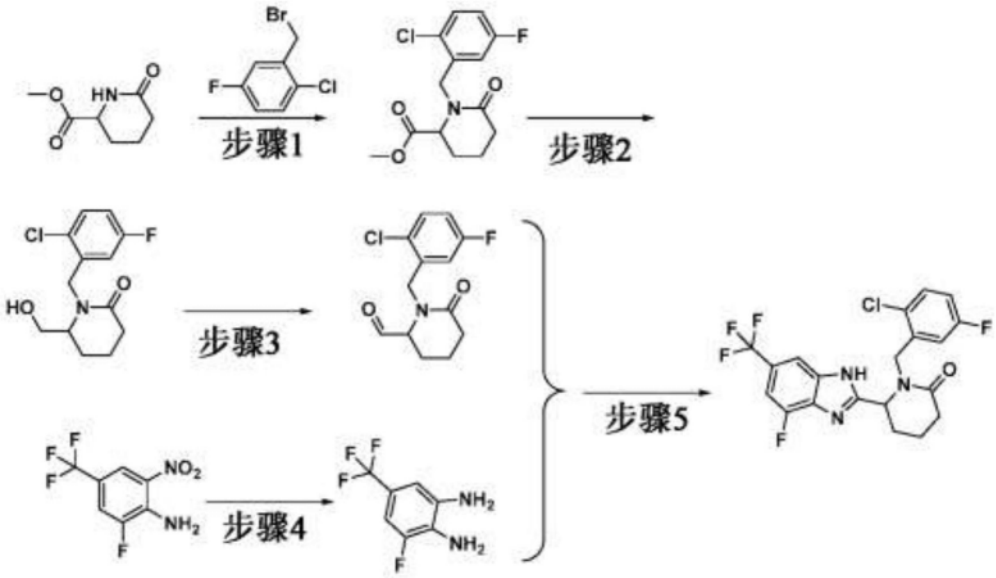
[0954] 步骤8.N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0955] 向含N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(130mg,235μmol)的ACN(2mL)中添加含1.0M CAN的0.04ml水和另外2ml CH3CN(以保持1:100水/CH3CN比率)。搅拌混合物2h,接着添加6ml CH2C12且再继续搅拌12h。接着滤出固体,且在室温下真空浓缩反应混合物。将残余物溶解于100ml乙醚中,且添加固体NaHCO3直至棕色沉淀物变成深黄色为止。在分离固体之后,照常处理混合物。残余物使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流

速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(30.1mg,69.5μmol,29.8%)。Lcms:Rt=0.922min,m/z=433.30(M+1)+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.04(1H,t,J=5.9Hz),8.17(1H,s),8.02(1H,s),7.92(2H,td,J=9.0,8.3,2.2Hz),7.49(1H,dd,J=8.8,5.1Hz),7.19(1H,td,J=8.4,3.1Hz),7.11(1H,dd,J=9.7,3.1Hz),4.79(1H,s),3.55(1H,dt,J=13.0,6.3Hz),3.45(1H,dt,J=13.1,6.0Hz),2.50-2.43(2H,m),2.12-2.01(1H,m).

[0956] 实例9

[0957] N-{[(2R,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0958] 

[0959] 步骤1. 1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯

[0960] 在0℃下在N2下将氢化钠(83.7mg,1.1当量)添加至6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(500mg,3.18mmol)于无水DMF中的溶液中。10min后,添加2-(溴甲基)-1-氯-4-氟苯(779mg,3.49mmol),且在室温下搅拌反应混合物。4h后,添加饱和NH4Cl(10mL),且将混合物用盐水萃取数次,经无水Na2SO4干燥,过滤且蒸发,得到残余物,将其色谱分离(洗脱剂:PE/EA 5/1),得到呈白色固体状的1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(380mg,1.26mmol,39.8%)。Lcms:Rt=0.661min,m/z=300.05(M+1)+。

[0961] 步骤2. 2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸

[0962] 在5分钟内向1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(300mg,1.00mmol)于无水乙醇(20mL)中的溶液中逐份添加硼氢化钠(90.7mg,2.4当量)。在室温下搅拌溶液3.5小时。混合物接着用冰乙酸(336mg,5.6当量)处理,且接着将混合物真空浓缩且所得油在真空中静置时固化。将粗产物溶解于DCM(20mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤且真空浓缩所得物。此产生呈白色固体状的1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-(羟甲基)哌啶-2-酮(250mg,920μmol,92.2%)。Lcms:Rt=0.697min,m/z=272.05(M+1)+。

[0963] 步骤3. 2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-甲酸

[0964] 将在冰水浴中冷却的1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-(羟甲基)哌啶-2-酮(600mg,2.20mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液用戴斯马丁试剂(1.86g,2当量)处理。在1h之后,TLC

分析指示起始物质完全耗尽。将混合物用10％硫代硫酸钠水溶液搅拌5min,且倒入分液漏斗中。有机相再次用10％硫代硫酸钠洗涤,接着用饱和碳酸氢钠水溶液(2×)、水和盐水洗涤;干燥(Na2SO4);过滤;且浓缩,得到呈灰白色非晶形固体状的1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-氧代哌啶-2-甲醛(220mg,815mg mol,370％)。Lcms:Rt＝0.618min,m/z＝302.05(M+1)+。

[0965] 步骤4.N-{[(2R,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

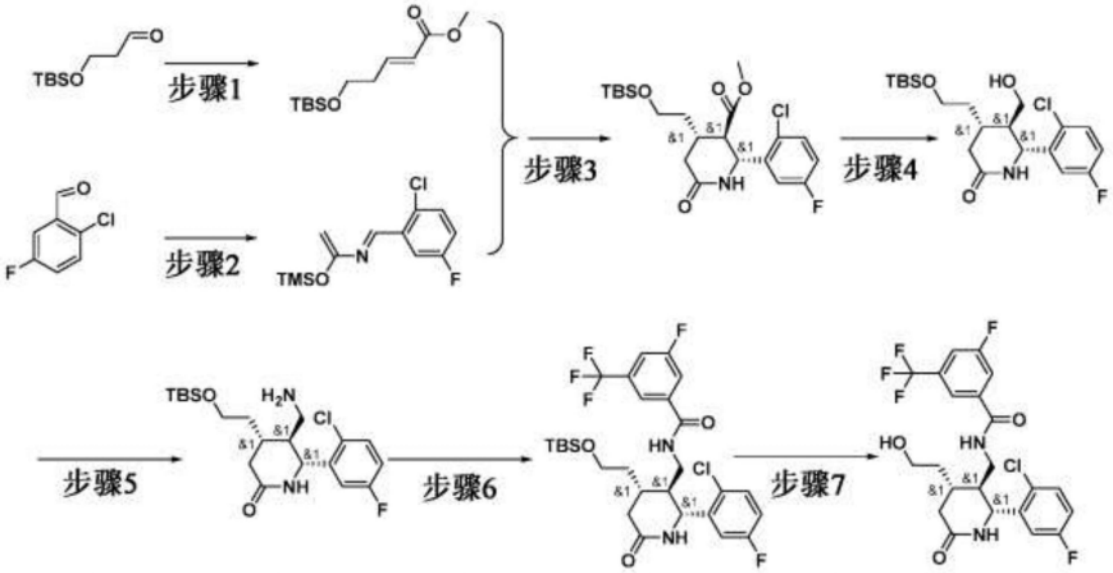
[0966] 将2-氟-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(2g,8.92mmol)和甲醇(20mL)添加至100mL圆底烧瓶中,将其抽空且用N2再填充3次。添加后,将Pd/C(200mg)添加至烧瓶中,将其抽空且用N2再填充3次,将密封的试管置于室温、H2下,且搅拌3h。完成后,过滤所得混合物,用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。此产生呈黑色油状的3-氟-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(1.85g,9.52mmol,粗物质)。Lcms:Rt＝0.894min,m/z＝195.05(M+1)+

[0967] 步骤5. 1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-[4-氟-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]哌啶-2-酮

[0968] 将1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-氧代哌啶-2-甲醛(240mg,889μmol)和3-氟-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(172mg,889μmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中。向此溶液中添加水(320μL),接着在5分钟内逐份添加[(氢过氧磺酰基)氧基]钾(87.7mg,0.65当量)。在室温下在氮气下搅拌混合物过夜。将反应混合物缓慢转移至搅拌的NaHCO3溶液(饱和水溶液,约40mL)中。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。使用制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内30％B至60％ B,60％ B;波长:254/220nm;RT1(min):7.62。此产生呈白色固体状的1-[(2-氯-5-氟苯基)甲基]-6-[4-氟-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]哌啶-2-酮(17.1mg,38.5μmol,4.34％)。Lcms:Rt＝1.212min,m/z＝444.10(M+1)+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.71(1H,s),7.35(1H,dd,J＝10.8,1.5Hz),7.27(2H,ddt,J＝8.9,5.9,2.8Hz),7.12(1H,t,J＝9.1Hz),5.02-4.92(2H,m),4.00(1H,d,J＝15.7Hz),2.47(2H,t,J＝4.5Hz),2.24(1H,dddd,J＝14.1,11.2,5.7,3.7Hz),2.13(1H,dq,J＝13.6,4.3Hz),1.86-1.64(2H,m).

[0969] 实例10

[0970] N-{[(2R,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代吡咯烷-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-821)

[0971] 

[0972] 步骤1.(2E)-5-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]戊-2-烯酸甲酯

[0973] 向装有溶解于96mL无水MeCN中的2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(2.11g,1.1当量)的火焰干燥的250mL圆底烧瓶(RBF)中添加LiCl(533mg,1.2当量),且接着添加DIEA(1.63g,1.2当量)。在环境温度下搅拌反应物15min,且接着添加溶解于4.6mL无水MeCN中的3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]丙醛(2g,10.6mmol)。在搅拌4h之后,将反应物浓缩至大约50％体积,添加至盐水中,且用EtOAc萃取三次。合并的有机层经Na2SO4干燥。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0％ B至100％ B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的(2E)-5-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]戊-2-烯酸甲酯(1.7g,6.95mmol,65.6％)。Lcms:Rt＝1.201min,m/z＝245.20(M+1)+。

[0974] 步骤2.(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基]({1-[(三甲基硅烷基)氧基]乙烯基})胺

[0975] 向2-氯-5-氟苯甲醛(3g,18.9mmol)于无水THF(54mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(19mL,1M,1.0eg)。在室温下搅拌混合物0.5h之后,逐滴添加TMSCl(2.06g,1.0当量)。接着在冷却冰浴上将混合物的温度降低至0℃。向此混合物中一次性添加TEA(2.47g,1.3当量),接着逐滴添加乙酰氯(1.92g,1.3当量)于Et20(90mL)中的溶液。去除冷却浴,且在室温下搅拌混合物1h。接着向将混合物中添加甲苯(20mL)。将混合物在硅藻土上在氮气下快速过滤,且在减压下浓缩滤液,得到(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基]({1-[(三甲基硅烷基)氧基]乙烯基})胺(2g,7.35mmol,38.9％)和甲苯(20mL)的混合物。Lcms:Rt＝2.222min,m/z＝272.15(M+1)+。

[0976] 步骤3. 4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-2-(2-氯-5-氟苯基)-6-氧代哌啶-3-甲酸甲酯

[0977] 向(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基]({1-[(三甲基硅烷基)氧基]乙烯基})胺(2.22g,8.18mmol)于甲苯(40mL)中的搅拌溶液中添加(2E)-5-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]戊-2-烯酸甲酯(2g,8.18mmol),且将所得溶液在80℃下在氮气气氛下搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0％ B至100％ B;254/220nm)。此产生呈黄色固体状的4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-2-(2-氯-5-氟苯基)-6-氧

代哌啶-3-甲酸甲酯(800mg,1.80mmol,22.0%)。Lcms:Rt＝1.238min,m/z＝444.10(M+1)+

[0978] 步骤4. 4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)-5-(羟甲基)哌啶-2-酮

[0979] 在0℃下向4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-2-(2-氯-5-氟苯基)-6-氧代哌啶-3-甲酸甲酯(800mg,1.80mmol)于EtOH(8mL)中的搅拌溶液中添加NaBH4(684mg,10当量)。在室温下搅拌所得混合物1h。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈黄色固体状的4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)-5-(羟甲基)哌啶-2-酮(120mg,288μmol,16.0%)。Lcms:Rt＝1.154min,m/z＝416.10(M+1)+。

[0980] 步骤5. 5-(氨基甲基)-4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-2-酮

[0981] 向4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)-5-(羟甲基)哌啶-2-酮(90mg,216μmol)和PPh3(113mg,2当量)于无水THF(3mL)中的搅拌溶液中添加2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(38.1mg,259μmol)。接着在冷却冰浴上将混合物的温度降低至0℃。逐滴添加含DIAD(3mL)的无水THF(1mL)。在室温下在氮气气氛下搅拌混合物过夜之后,在室温下添加含N2H4.H2O(3mL)的EtOH(3mL)。在60℃下搅拌所得混合物2h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体状的5-(氨基甲基)-4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-2-酮(70mg,168μmol,78.1%)。Lcms:Rt＝0.923min,m/z＝415.10(M+1)+。

[0982] 步骤6.N-{[4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-2-(2-氯-5-氟苯基)-6-氧代哌啶-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0983] 向3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(32.8mg,158μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加戈塞兹试剂(21.1mg,1.3当量)。在室温下搅拌1h后,添加TEA(43.6mg,3当量)和5-(氨基甲基)-4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-2-酮(60mg,144μmol)且将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体状的N-{[4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-2-(2-氯-5-氟苯基)-6-氧代哌啶-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(60mg,99.1μmol,68.8%)。Lcms:Rt＝1.334min,m/z＝605.10(M+1)+。

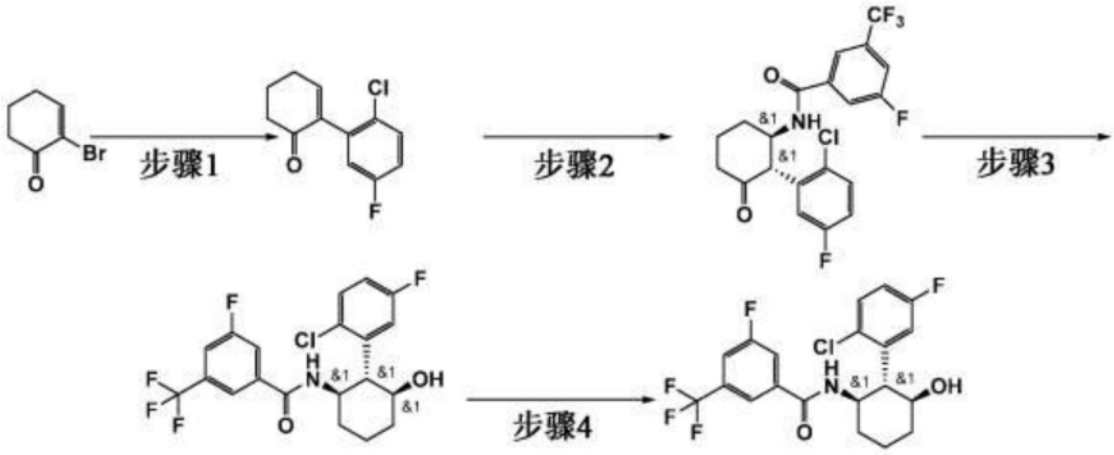
[0984] 步骤7.N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-4-(2-羟乙基)-6-氧代哌啶-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0985] 向5-(氨基甲基)-4-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基}-6-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-2-酮(60mg,144μmol)的搅拌溶液中添加HCl(4M,二噁烷,1mL),且将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物在减压下浓缩。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。使用制备型HPLC在以下条件下纯化所得溶液:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mmoL/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内25% B至50% B;220nm;RT:7.23min。此产生呈白色非晶形固体状的N-{[2-(2-氯-5-氟苯基)-4-(2-羟乙基)-6-氧代哌啶-3-基]甲基}-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(11.7mg,23.8μmol,24.0%)。Lcms:Rt＝0.931min,m/z＝491.10(M+1)+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.63-8.55(1H,m),7.90(2H,d,J＝14.1Hz),7.86-7.76(2H,m),7.46(1H,ddd,J＝29.6,8.8,5.2Hz),

7.30(1H,ddd,J＝31.3,9.8,3.1Hz),7.15(1H,qd,J＝8.4,3.0Hz),4.91(1H,dd,J＝115.9,6.0Hz),4.47(1H,dt,J＝29.1,5.0Hz),3.53(1H,q,J＝6.1Hz),3.46-3.36(1H,m),3.32-3.19(1H,m),2.88-2.80(1H,m),2.67(1H,dd,J＝17.8,6.1Hz),2.46(1H,d,J＝11.5Hz),2.28-2.00(2H,m),1.71-1.50(2H,m).

[0986] 实例11

[0987] N-[(1R,2S,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-823)

[0988] 

[0989] 步骤1.(2E)-5-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]戊-2-烯酸甲酯

[0990] 向2-溴环己-2-烯-1-酮(1g,5.71mmol)、(2-氯-5-氟苯基)硼酸(995mg,1当量)、NaHCO3水溶液(23mL)于EtOH(23mL)和DME(34.5mL)中的搅拌溶液中添加Pd(PPh3)4(660mg,0.1当量),且将所得溶液在85℃下在氮气气氛下搅拌6h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC(PE/EA＝2.5/1)纯化,得到呈白色固体状的2-(2-氯-5-氟苯基)环己-2-烯-1-酮(0.9g,4.00mmol,70.3%)。Lcms:Rt＝1.017min,m/z＝225.00(M+1)+。

[0991] 步骤2.N-[(1R,2S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-氧代环己基1]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0992] 向2-(2-氯-5-氟苯基)环己-2-烯-1-酮(500mg,2.22mmol)和3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(459mg,1当量)于DMF中的搅拌溶液中添加Pd(Ph.CN)2Cl2(8.39mg,0.01当量),且将所得溶液在60℃下在氮气气氛下搅拌48h。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0％ B至100％ B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的N-[(1R,2S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-氧代环己基1]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(200mg,463μmol,20.8%)。Lcms:Rt＝1.120min,m/z＝431.95(M+1)+

[0993] 步骤3.N-[(1R,2S,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0994] 在0℃下向N-[(1R,2S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-氧代环己基1]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(190mg,440μmol)于EtOH(2mL)中的搅拌溶液中添加NaBH4(166mg,10当量)。在室温下搅拌所得混合物1h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。使用制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mmoL/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在

8min内35% B至65% B,在9min内65% B至85% B;220nm;RT:6.92/8.38min。此产生呈白色非晶形固体状的N-[(1R,2S,3S)-2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(100mg,230μmol,52.6%)。Lcms:Rt=1.188min,m/z=434.10(M+1)+。

[0995] 步骤4.N-[2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0996] 使用制备型HPLC在以下条件下纯化N-[2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(100mg,230μmol)的溶液:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内35% B至65% B,在9min内65% B至85% B;220nm;RT:6.92/8.38min。此产生呈白色非晶形固体状的N-[2-(2-氯-5-氟苯基)-3-羟基环己基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(41.8mg,96.3μmol,41.9%)。Lcms:Rt=0.956min,m/z=434.00(M+1)+。1H NMR(氯仿-d,400MHz)δ7.55(1H,s),7.50-7.34(3H,m),7.21(1H,dd,J=9.4,3.0Hz),6.93(1H,ddd,J=8.9,7.4,3.0Hz),6.12(1H,d,J=8.9Hz),4.16(1H,d,J=11.3Hz),3.97(1H,s),3.31(1H,t,J=10.8Hz),2.25(2H,ddt,J=11.7,7.6,3.8Hz),1.97(1H,dp,J=12.6,3.1,2.6Hz),1.66(1H,dt,J=13.2,3.3Hz),1.61-1.51(2H,m),1.50-1.34(1H,m).

[0997] 根据实例11的方法制备的额外化合物列于下表6中。这些化合物的对应^{1}H NMR和质谱表征描述于表1中。下表6中的某些化合物用在本文实例中进一步描述其制备的其它化合物制备。

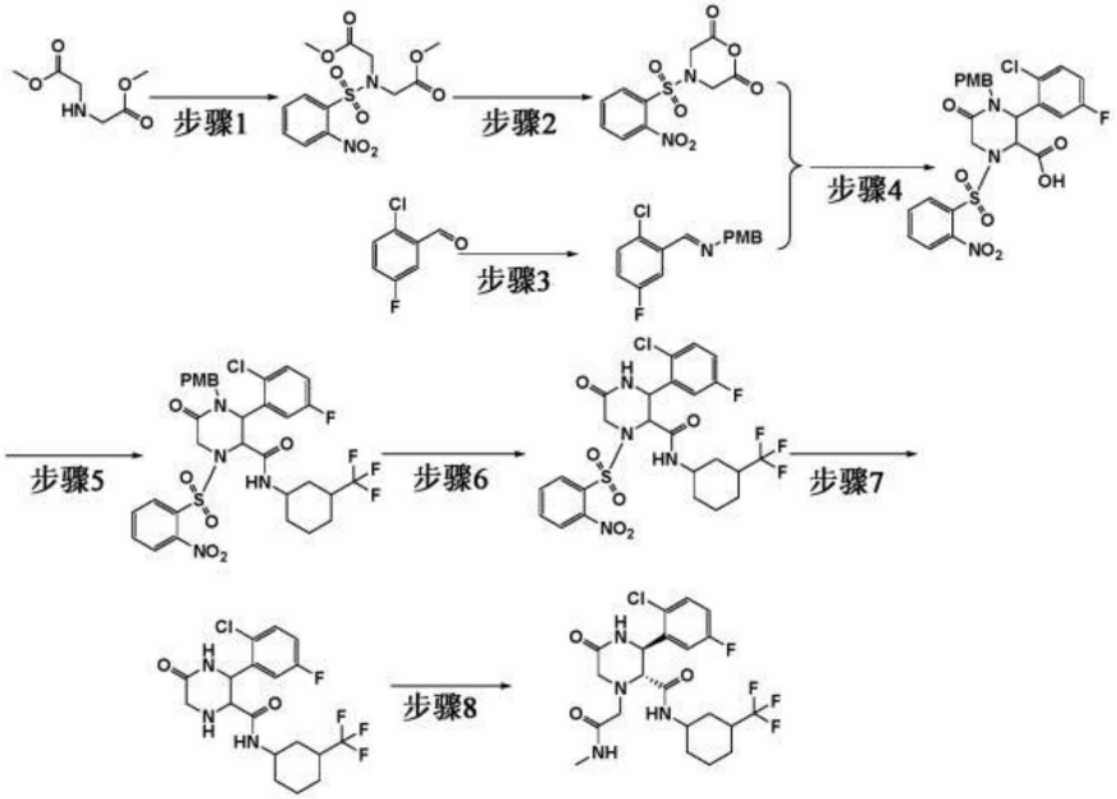
[0998] 表6.额外化合物

[0999]
I-824

[1000] 实例12

[1001] 反式-3-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(甲基氨甲酰基)甲基]-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(I-825)

[1002]



[1003] 步骤1. 2-[N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)2-硝基苯磺酰氨基]乙酸甲酯

[1004] 在0℃下向2-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]乙酸甲酯(2.43g,15.0mmol)和2-硝基苯-1-磺酰氯(4.98g,22.5mmol)于ACN(40mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(1.8mL)。在室温下搅拌所得混合物48h。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的2-[N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)2-硝基苯磺酰氨基]乙酸甲酯(4g,11.5mmol,77.0%)。Lcms:Rt=0.904min,m/z=368.95(M+23)+。

[1005] 步骤2. 4-(2-硝基苯磺酰基)吗啉-2,6-二酮

[1006] 在室温下向2-[N-(羧甲基)2-硝基苯磺酰氨基]乙酸(3g,9.42mmol)于无水EA(75mL)中的搅拌溶液中添加含TFAA(4.93g,2.5当量)的无水EA。在室温下搅拌所得混合物24h。24h后,真空浓缩所得溶液,且残余物用冷石油醚(约50mL)彻底洗涤,得到呈白色固体状的4-(2-硝基苯磺酰基)吗啉-2,6-二酮(2.8g,9.32mmol,99.2%)。Lcms:Rt=0.557min,m/z=301.15(M+1)+

[1007] 步骤3.(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺

[1008] 在室温下向2-氯-5-氟苯甲醛(2g,12.6mmol)和1-(4-甲氧基苯基)甲胺(1.72g,1当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加MgSO4(3.02g,2当量)。在室温下搅拌所得混合物24h。过滤所得混合物,用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。此产生呈白色固体状的(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺(3g,10.8mmol,85.9%)。Lcms:Rt=1.395min,m/z=278.15(M+1)+

[1009] 步骤4. 3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代哌嗪-2-甲酸

[1010] 在室温下向4-(2-硝基苯磺酰基)吗啉-2,6-二酮(2.8g,9.32mmol)于无水甲苯(10mL)中的搅拌溶液中添加(E)-[(2-氯-5-氟苯基)亚甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]胺(2.58g,9.32mmol)。在80℃下搅拌所得混合物2h。在减压下浓缩所得混合物且将其溶解于DMF中。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代哌嗪-2-甲酸(1g,1.73mmol,18.5%)。Lcms:Rt=1.059min,m/z=578.00(M+1)+。

[1011] 步骤5. 3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺

[1012] 在室温下向3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代哌嗪-2-甲酸(500mg,865μmol)、3-(三氟甲基)环己-1-胺(215mg,1.5当量)和NaHCO3(217mg,3当量)于DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加HATU(490mg,1.5当量)。在室温下搅拌所得混合物1h。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(600mg,825μmol,95.5%)。Lcms:Rt=1.225min,m/z=727.05(M+1)+。

[1013] 步骤6. 3-(2-氯-5-氟苯基)-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)

环己基]哌嗪-2-甲酰胺

[1014] 向3-(2-氯-5-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(650mg,893μmol)于ACN(26mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含CAN(1.95g,4当量)的H2O(13mL),且将所得溶液在室温下搅拌3h。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈白色固体状的3-(2-氯-5-氟苯基)-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(370mg,609μmol,68.2%)。Lcms:Rt=1.094min,m/z=607.00(M+1)+。

[1015] 步骤7.N-(2-(2-氯-5-氟苯基氨基)-5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

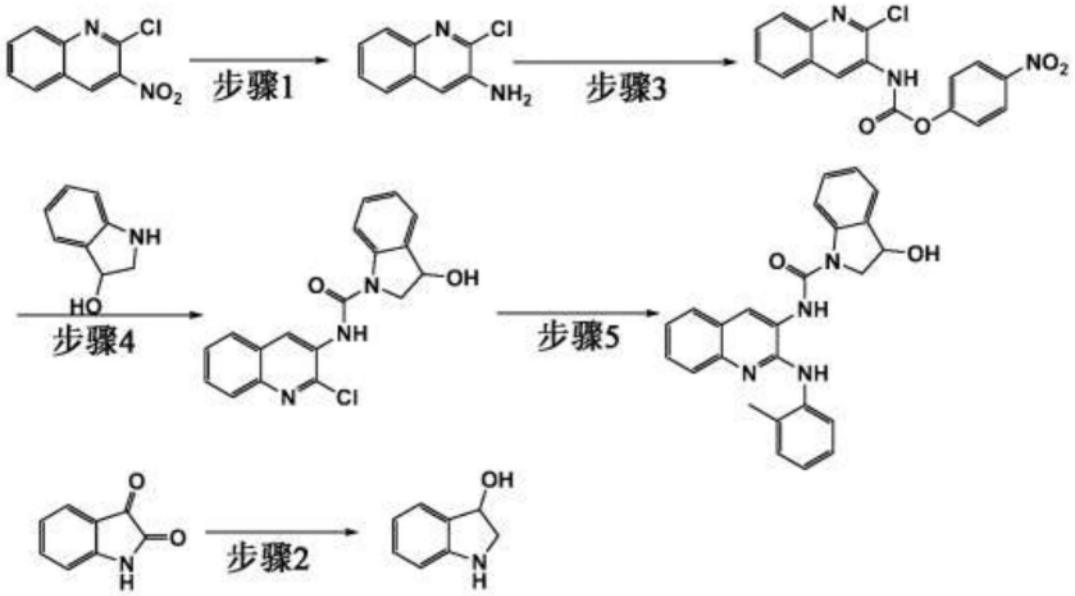
[1016] 向3-(2-氯-5-氟苯基)-1-(2-硝基苯磺酰基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(36mg,59.3μmol)于ACN(0.5mL)中的搅拌溶液中添加(苯硫基)钠(54.8mg,7当量),且将所得溶液在室温下搅拌过夜。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100%B;254/220nm)。此产生呈非晶形固体状的(2R,3S)-3-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(14.4mg,34.1μmol,57.6%)。Lcms:Rt=0.747min,m/z=422.05(M+1)+.

[1017] 步骤8.反式-3-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(甲基氨甲酰基)甲基]-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺

[1018] 向3-(2-氯-5-氟苯基)-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(50mg,118μmol)和2-溴-N-甲基乙酰胺(17.9mg,118μmol)于ACN(1mL)中的搅拌溶液中添加Cs2CO3(22.7mg,1.0当量),且将所得溶液在室温下搅拌1h。所得粗物质通过HPLC纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在11min内25% B至40% B,流动速率:60mL/min;梯度:在8min内20% B至45% B;220nm;RT:11.25min)。此产生呈非晶形固体状的反式-3-(2-氯-5-氟苯基)-1-[(甲基氨甲酰基)甲基]-5-氧代基-N-[3-(三氟甲基)环己基]哌嗪-2-甲酰胺(7.8mg,15.8μmol,13.4%)。Lcms:Rt=0.785min,m/z=493.15(M+1)+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.45(2H,dd,J=8.8,5.0Hz),7.21(1H,d,J=8.2Hz),7.14-7.05(1H,m),6.84(1H,dd,J=8.7,2.9Hz),5.65(1H,s),4.81(1H,d,J=16.8Hz),3.92(1H,dd,J=12.0,3.8Hz),3.76(1H,s),3.61(2H,d,J=6.5Hz),3.06(1H,d,J=16.8Hz),2.89(3H,d,J=4.7Hz),2.26(2H,d,J=12.3Hz),2.11-1.93(3H,m),1.47(1H,t,J=13.4Hz),1.38-1.16(4H,m).

[1019] 实例13

[1020] 3-羟基-N-(2-(邻甲苯氨基)喹啉-3-基)吲哚啉-1-甲酰胺(I-828)

[1021] 

[1022] 步骤1. 2-氯喹啉-3-胺

[1023] 向圆底烧瓶中装入2-氯-3-硝基喹啉(208mg,997μmol)、铁(278mg,4.98mmol)、氯化铵(212mg,3.98mmol)和搅拌棒。添加EtOH(3mL)和水(2mL),且在80℃下搅拌溶液1.5h。过滤混合物,且用EA萃取滤液。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。此产生呈黄色固体状的2-氯喹啉-3-胺(150mg,839μmol,84.2%)。m/z(ES+)[M+Na]+=178.95;HPLC tR=0.747min。

[1024] 步骤2.吲哚啉-3-醇

[1025] 向圆底烧瓶中装入含2,3-二氢-1H-吲哚-2,3-二酮(1.3g,8.83mmol)的四氢呋喃(30mL)。在0℃下添加氢化锂铝(1.67g,44.1mmol),且在室温下搅拌溶液1h。溶液用乙醚稀释且冷却至0℃。缓慢添加水(1.67ml),接着添加NaOH(c=15%,1.67ml)和水(5.01ml)。将混合物升温至室温,且在室温下搅拌混合物15min。混合物经MgSO4干燥且搅拌15min。将所得溶液蒸发并使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:10mmol/L NH4HCO3,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈灰白色固体状的2,3-二氢-1H-吲哚-3-醇(300mg,2.21mmol,25.2%)。m/z(ES+)[M+H]+=118.25;HPLC tR=0.498min。

[1026] 步骤3.(2-氯喹啉-3-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯

[1027] 向圆底烧瓶中装入2-氯喹啉-3-胺(100mg,559μmol)、氯甲酸4-硝基苯基酯(168mg,838μmol)和搅拌棒。添加四氢呋喃(3mL),且在70℃下搅拌溶液1h。混合物直接用于下一步骤。m/z(ES+)[M+H]+=344.00;HPLC tR=0.997min。

[1028] 步骤4.N-(2-氯喹啉-3-基)-3-羟基吲哚啉-1-甲酰胺

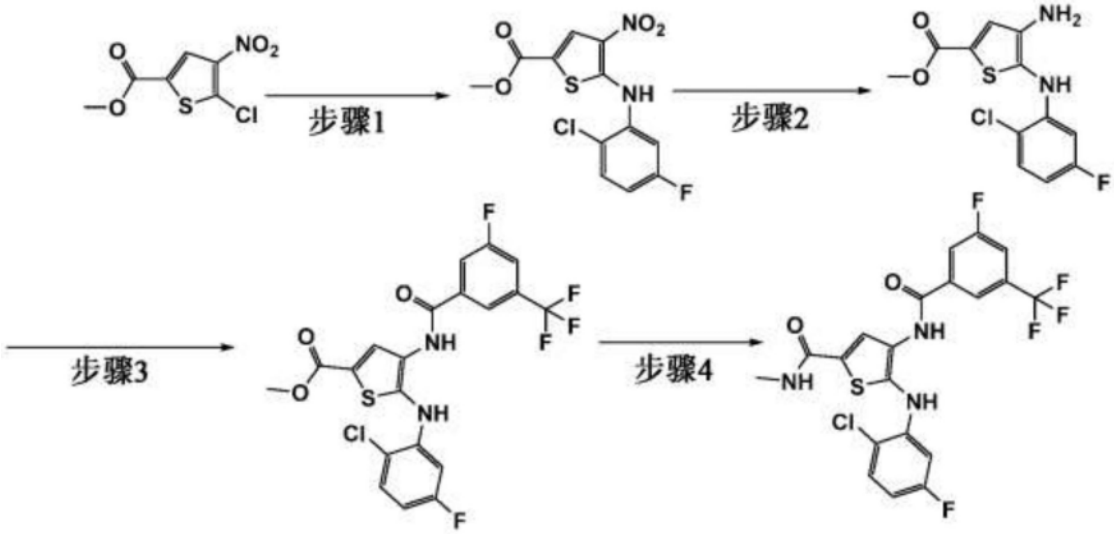
[1029] 向圆底烧瓶中装入N-(2-氯喹啉-3-基)氨基甲酸4-硝基苯基酯(160mg,465μmol)、2,3-二氢-1H-吲哚-3-醇(156mg,1.16mmol)、三乙胺(140mg,3当量)和搅拌棒。添加四氢呋喃(4mL),且在70℃下搅拌溶液1h。将所得溶液蒸发并使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0% B至100% B;254/220nm)。此产生呈灰白色固体状的N-(2-氯喹啉-3-基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-1-甲酰胺(150mg,441μmol,95.5%)。m/z(ES+)[M+H]+=340.05;HPLC tR=0.813min。

[1030] 步骤5. 3-羟基-N-(2-(邻甲苯氨基)喹啉-3-基)吲哚啉-1-甲酰胺

[1031] 向圆底烧瓶中装入N-(2-氯喹啉-3-基)-3-羟基吲哚啉-1-甲酰胺(65mg,1Eq,0.19mmol)、邻甲苯胺(31mg,1.5Eq,0.29mmol)、Brettphos Pd G3(17mg,0.1Eq,19μmol)、LiHMDS(0.19g,6Eq,1.1mmol)和搅拌棒。添加甲苯(4mL),且在100℃下在N2下搅拌溶液2小时。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。接着通过制备型TLC(EA:PE＝1:1)纯化粗产物。使用制备型HPLC在以下条件下纯化所得物质:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH4HCO3),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内35％ B至60％ B,60％ B;波长:254nm;RT1:7.67min。冻干产生呈灰白色非晶形固体状的3-羟基-N-(2-(邻甲苯氨基)喹啉-3-基)吲哚啉-1-甲酰胺(9.2mg,22μmol,12％)。m/z＝411.30(M+1)+。^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)8.57-8.53(1H,m),8.11(1H,s),8.05(1H,s),7.93(2H,dd,J＝16.1,8.0Hz),7.80-7.73(1H,m),7.59-7.46(2H,m),7.39(1H,d,J＝7.3Hz),7.33-7.19(4H,m),7.02(2H,dtd,J＝18.9,7.4,1.2Hz),5.73(1H,d,J＝6.0Hz),5.29(1H,ddd,J＝9.0,6.0,3.3Hz),4.35(1H,dd,J＝11.1,7.9Hz),4.04(1H,dd,J＝11.1,3.4Hz),2.25(3H,s).

[1032] 实例14

[1033] 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-N-甲基噻吩-2-甲酰胺(I-827)

[1034] 

[1035] 步骤1. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯

[1036] 向圆底烧瓶中装入5-氯-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(500mg,2.25mmol)、2-氯-5-氟苯胺(327mg,2.25mmol)、碳酸钾(630mg,2当量)和搅拌棒。添加NMP(2.5mL),且在140℃下搅拌溶液过夜。所得溶液使用C18快速色谱在以下条件下纯化(流动相A:水,流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:40分钟内0％ B至100％ B;254/220nm)。此产生呈黄色固体状的5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(70mg,211μmol,9.40％)。m/z(ES+)[M+H]+＝330.90;HPLC tR＝1.240min。

[1037] 步骤2. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯

[1038] 向圆底烧瓶中装入5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-4-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(55mg,166mg mol)、Pd/C(10mg)和搅拌棒。添加EA(10mL),且在室温下在H2下搅拌溶液2天。过滤混

合物。蒸发滤液,得到呈黄色固体状的产物4-氨基-5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]嘧吩-2-甲酸甲酯(35mg,116μmol,70.1%)。m/z(ES+)[M+H]+=300.90;HPLC tR=0.938min。

[1039] 步骤3. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

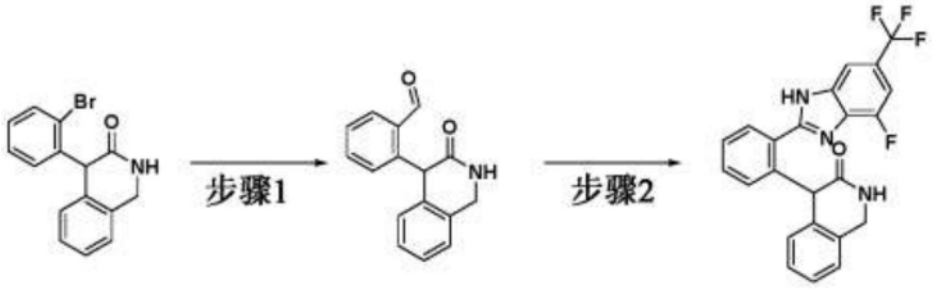
[1040] 向圆底烧瓶中装入3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(22.6mg,109μmol)、((1-氯-2-甲基丙-1-烯-1-基)二甲胺(17.2mg,129μmol)和搅拌棒。添加二氯甲烷(4mL),且在室温下搅拌溶液1h。接着添加三乙胺(30.2mg,299mmol mol)和4-氨基-5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(30mg,99.7μmol),且在室温下搅拌溶液1h。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。此产生呈棕色油状的粗产物5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(70mg,60%)。m/z(ES+)[M+H]+=490.90;HPLC tR=1.365min。

[1041] 步骤4. 5-((2-氯-5-氟苯基)氨基)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-N-甲基噻吩-2-甲酰胺

[1042] 向圆底烧瓶中装入含5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(65mg,132μmol)的MeOH(5mL)和搅拌棒。添加甲胺(40%水溶液,20mL),且在室温下搅拌溶液过夜。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。使用制备型HPLC纯化所得粗物质。冻干产生呈灰白色固体状的5-[(2-氯-5-氟苯基)氨基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基]-N-甲基噻吩-2-甲酰胺(3.3mg,6.73μmol,5.10%)。m/z(ES+)[M+H]+=490.05.^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz)10.30(1H,s),8.50(1H,d,J=4.9Hz),8.10(1H,s),8.00-7.92(3H,m),7.82(1H,s),7.41(1H,dd,J=8.8,5.8Hz),6.72(1H,dd,J=11.1,2.9Hz),6.66(1H,td,J=8.3,2.9Hz),2.77(3H,d,J=4.5Hz)。

[1043] 实例15

[1044] 4-{2-[4-氟-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]苯基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-酮(I-820)

[1045] 

[1046] 步骤1. 2-(3-氧代基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲醛

[1047] 在-78℃下在氮气气氛下向4-(2-溴苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-酮(70mg,231μmol)于THF(1mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,0.19mL,2.0eg)。在-78℃下搅拌混合物1h之后,逐滴添加DMF(67.4mg,4当量),并且在氮气氛围下在-78℃下搅拌混合物1h。将反应物用NH4Cl水溶液淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体状的2-(3-氧代基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲醛(20mg,79.5μmol,34.4%)。Lcms:Rt=0.984min,m/z=252.00(M+1)+。

[1048] 步骤2. 4-{2-[4-氟-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]苯基}-1,2,3,4-四

氢异喹啉-3-酮

[1049] 在0℃下在氮气气氛下向2-(3-氧代基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲醛(15mg,59.6μmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(11.5mg,1当量)于DMF(1.0mL)和H2O(0.1mL)中的搅拌溶液中添加KHSO5(5.88mg,0.65当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应物用水淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na2SO4干燥且蒸发。残余物通过制备型TLC(PE/EA=1/2)纯化且蒸发。使用制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流动速率:60mL/min;梯度:在8min内45% B至70% B;220nm;RT:7.83min。此产生呈无定形固体状的4-{2-[4-氟-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]苯基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-酮(2.9mg,6.81μmol,11.4%)。Lcms:Rt=0.959min,m/z=426.10(M+1)+。^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz):14.48(1H,s),8.17(1H,d,J=7.7Hz),7.61-7.89(1H,m),7.44(1H,t,J=7.5Hz),7.38(2H,d,J=8.0Hz),7.34(2H,dd,J=8.9,1.9Hz),7.24(1H,t,J=7.0Hz),6.91-6.83(2H,m),6.58(1H,s),5.29(1H,s),5.08(1H,d,J=16.3Hz),4.79-4.70(1H,m).

[1050] 实例16

[1051] 在ADP-Glo Biochemical PIK3CA激酶分析中测试本公开的所选化合物。将待分析的化合物以16个剂量的1:2系列稀释液(每孔20nL体积)涂铺在1536孔板上,并将板温热至室温。添加PIK3CA酶(例如H1047R、E542K、E545K或野生型)(1μL于酶分析缓冲液(包含50mM HEPES pH 7.4、50mM NaCl、6mM $MgCl_2$、5mM DTT和0.03% CHAPS)中之2nM溶液)并摇动10秒,并预培育30分钟。向孔中添加含1μL 200μM ATP和20μM diC8-PIP2的底物分析缓冲液(50mM HEPES pH7.4、50mM NaCl、5mM DTT和0.03%CHAPS)以起始反应,且摇动板10秒,接着以1500rpm短暂旋转,且接着在室温下培育60分钟。通过添加2μL ADP-Glo试剂(普洛麦格(Promega))并以1500rpm短暂旋转,且接着培育40分钟来停止反应。添加ADP-Glo检测试剂(Promega)并将板以1500rpm短暂旋转,接着培育30分钟。在Envision 2105(珀金埃尔默(Perkin Elmer))上读取板,并使用Genedata软件计算IC_{50}值。

[1052] 使用H1047R PIK3CA酶的ADP-Glo生物化学PIK3CA激酶分析的结果呈现于表1中。IC_{50}小于或等于100nM的化合物表示为“A”;IC_{50}大于100nM但小于或等于500nM的化合物表示为“B”;IC_{50}大于500nM但小于或等于1μM的化合物表示为“C”;IC_{50}大于1μM但小于或等于10μM的化合物表示为“D”;且IC_{50}大于10μM但小于或等于100μM的化合物表示为“E”。

[1053] 实例17

[1054] 在基于MCF10A细胞的PIK3CA激酶分析(即西斯拜欧(CisBio)Phospho-AKT(Ser473)HTRF分析)中测试本公开的所选化合物,以测量PIK3CA介导的AKT磷酸化的程度。使用过表达热点PIK3CA突变(包括H1047R、E542K和E545K突变)的MCF10A细胞(永生化非转化乳腺细胞系)。将细胞以每孔5,000个细胞接种于补充有0.5mg/mL氢化可的松、100ng/mL霍乱毒素、10μg/mL胰岛素和0.5%马血清的DMEM/F12(赛默飞世尔科技(Thermo Fisher Scientific))中。涂铺后,将细胞置于5% CO_2、37℃培育箱中粘附过夜。

[1055] 第二天,将化合物以1:3系列稀释液的12个剂量添加至细胞板中。剂量反应曲线重复运行两次。使用Echo 55Liquid Handler声学分配器(拉伯赛特公司(Labcyte))进行化合物添加。将细胞板在5% CO_2、37℃培育箱中培育2小时。化合物培育后,将细胞在室温下裂解60分钟。最后,在室温下与HTRF抗体一起培育4小时。所有试剂(裂解缓冲液和抗体)均根

据制造商方案从西斯拜欧pAKT S473 HTRF分析试剂盒使用。在Envision2105(珀金埃尔默)上读取板,并使用Genedata软件计算IC_{50}值。

[1056] 基于MCF10A细胞的PIK3CA激酶分析的结果呈现于表1中。IC_{50}小于或等于1μM的化合物表示为“A”;IC_{50}大于1μM但小于或等于5μM的化合物表示为“B”;IC_{50}大于5μM但小于或等于10μM的化合物表示为“C”;IC_{50}大于10μM但小于或等于36μM的化合物表示为“D”;且IC_{50}大于36μM但小于或等于100μM的化合物表示为“E”。

[1057] 以引用的方式并入

[1058] 出于所有目的,本文中所提及的所有出版物和专利特此以全文引用的方式并入,如同每个单独的出版物或专利通过引用明确且单独地并入一般。在冲突的情况下,以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[1059] 等效形式

[1060] 虽然已经讨论了本公开的具体实施例,但是上述说明是说明性的而非限制性的。在审阅本说明书时,本公开的许多变化将对所属领域的技术人员变得显而易知。本公开的全部范围应参考权利要求书连同其等效物的全部范围以及说明书连同此类变化来确定。

[1061] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求书中所用的表示成分的量、反应条件等的所有数值应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,除非相反地指示,否则本说明书和所附权利要求书中所阐述的数值参数是可以取决于试图通过本公开获得的所需特性而变化的近似值。