(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119604491 A
(43)申请公布日 2025.03.11

(21)申请号 202280091423.1
(22)申请日 2022.12.09
(30)优先权数据
63/287,873 2021.12.09 US
63/393,445 2022.07.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/081242 2022.12.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/108108 EN 2023.06.15
(71)申请人 德西费拉制药有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 D·L·弗林 Y·M·安
L·沃盖蒂 B·勒·布尔多内克
(74)专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688
专利代理师 张红春
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 213/75(2006.01)
C07D 213/81(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

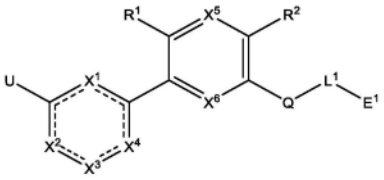
权利要求书63页 说明书498页

(54)发明名称

RAF激酶抑制剂及其使用方法

(57)摘要

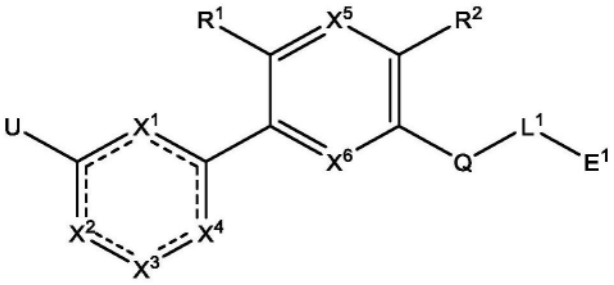
本文描述作为RAF抑制剂的式I的化合物及其在治疗诸如癌症的病症中的用途，



式I。

CN 119604491 A

1.一种由式I表示的化合物：



式I

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1和X^4各自独立地选自：CR^3和N；

X^2选自下组：N、CH、C＝O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2；

X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C＝O、N和N-L^3-E^3；

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N；

当X^2为N时，X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N；

当X^3为N时，X^2选自下组：N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2；

当X^2为C＝O时，X^3为N-L^3-E^3；

当X^3为C＝O时，X^2为N-L^2-E^2；

X^5独立地选自下组：CH、CF和N；

X^6独立地选自下组：CH和CF；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

L^2选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$；

L^3选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

E^1选自下组：H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素，

任选地经取代的烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

U为任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基$(CH_2)_m$NH-;其中该任选地经取代的杂环基或杂环基$(CH_2)_m$NH-在每次出现时独立地任选经一或多次出现的R^9取代;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

p在每次出现时独立地为0、1或2;和

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^1和X^2为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^4为CR^3,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^1和X^4为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;

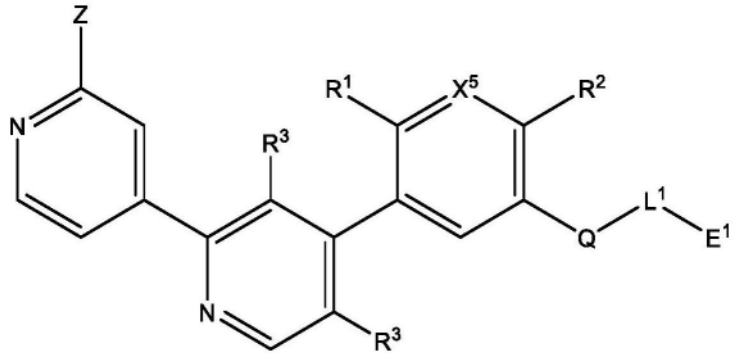
当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^4为CR^3,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,X^1为CH或N,X^4为CH,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

2.一种由式I-AA表示的化合物:



式I-AA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷

基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

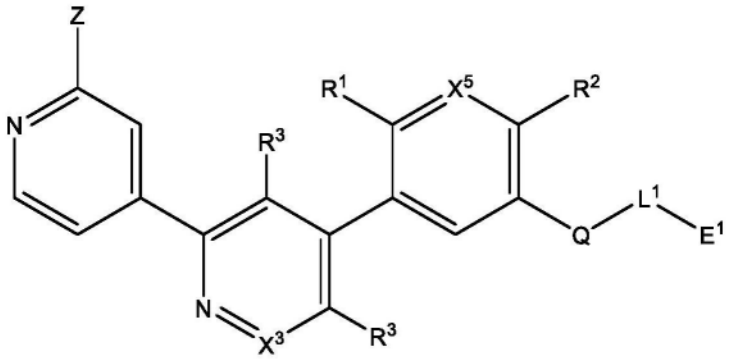
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

3.一种由式I-AB表示的化合物：



式I-AB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^3选自下组：$C-L^3-E^3$、$C-O-L^3-E^3$和$C-N(R^4)-L^3-E^3$；

X^5选自下组：N、CH和CF；

L^3选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、

氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的单环杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷

基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

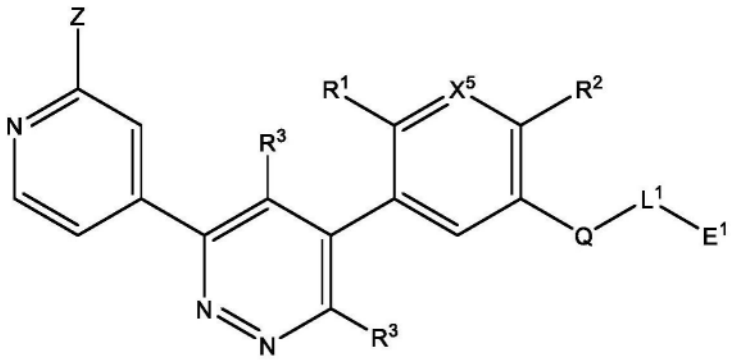
R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

4.一种由式I-AC表示的化合物:



式I-AC

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷

基、烷氧基、胺、砜、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

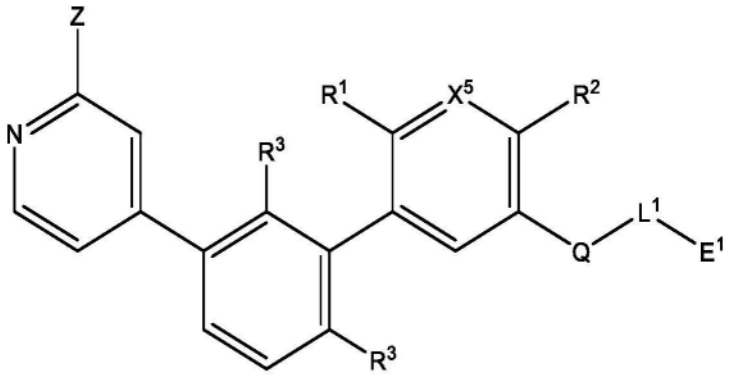
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

5.一种由式I-BA表示的化合物:



式I-BA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

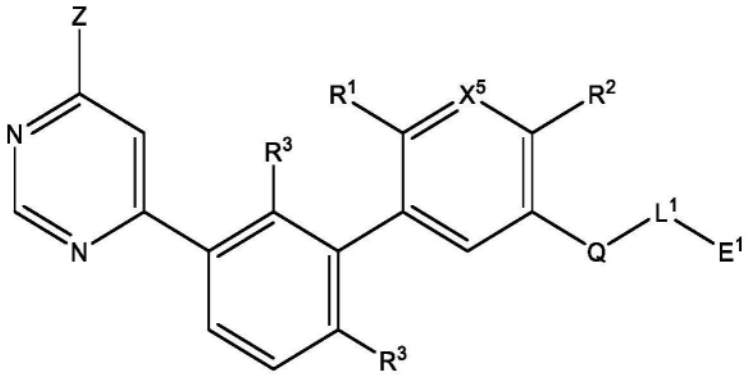
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

6.一种由式I-CA表示的化合物:



式I-CA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷

氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

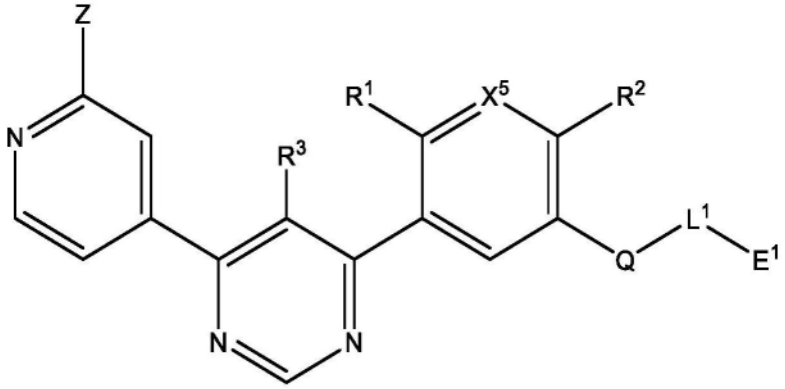
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

7.一种由式I-DA表示的化合物:



式I-DA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

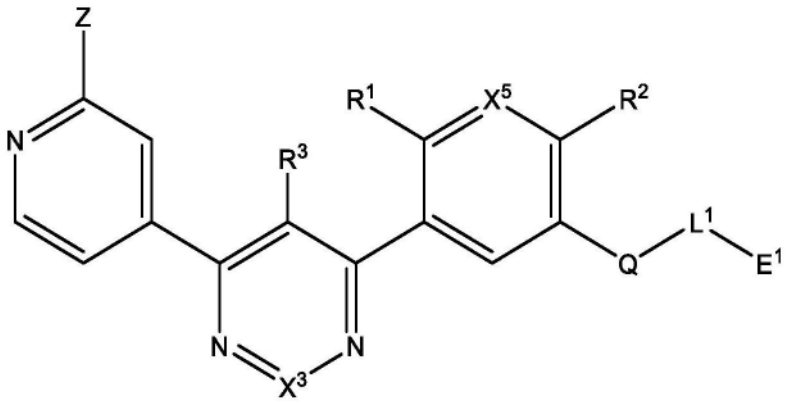
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

8.一种由式I-DB表示的化合物：



式I-DB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^3选自下组：C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3；

X^5选自下组：N、CH和CF；

L^3选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷

氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的单环杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

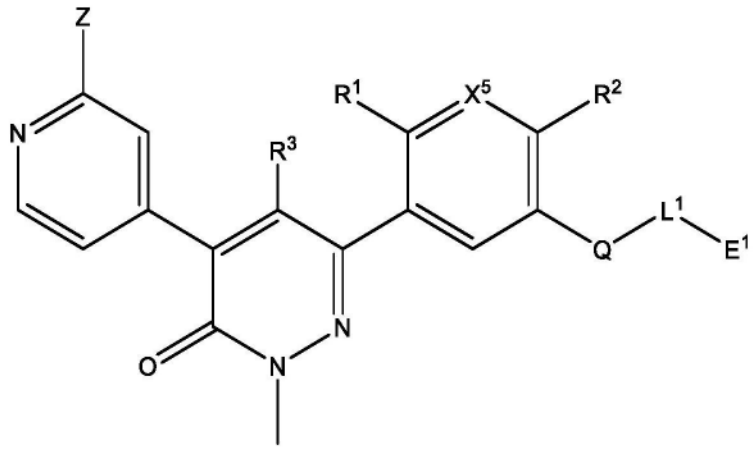
R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

9.一种由式I-EA表示的化合物:



式I-EA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

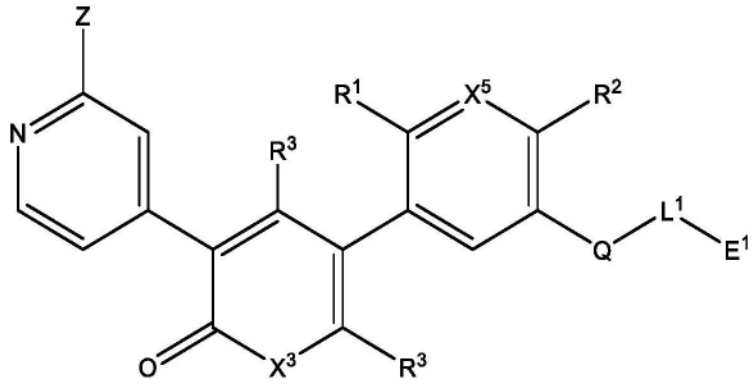
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

10.一种由式I-EB表示的化合物:



式I-EB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3为N-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:

烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，和

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

E^3选自下组：羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜，

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜，和

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基；

E^{31}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

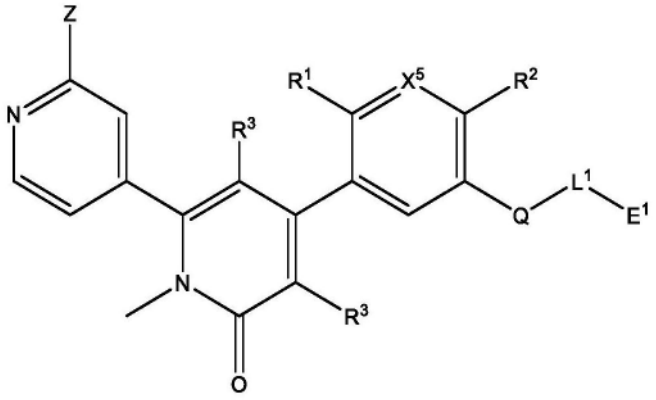
R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

11.一种由式I-FA表示的化合物:



式I-FA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷

氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，和

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

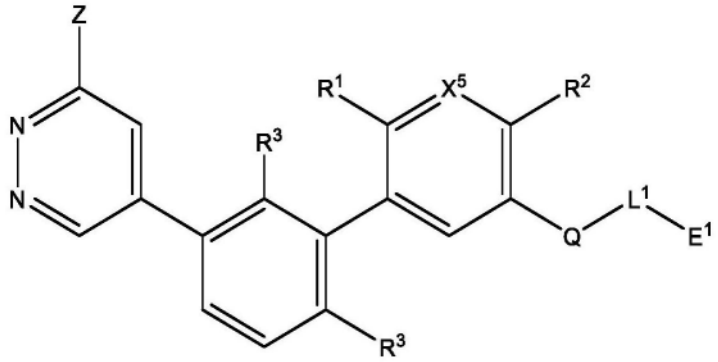
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

12.一种由式I-GA表示的化合物：



式I-GA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷

基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

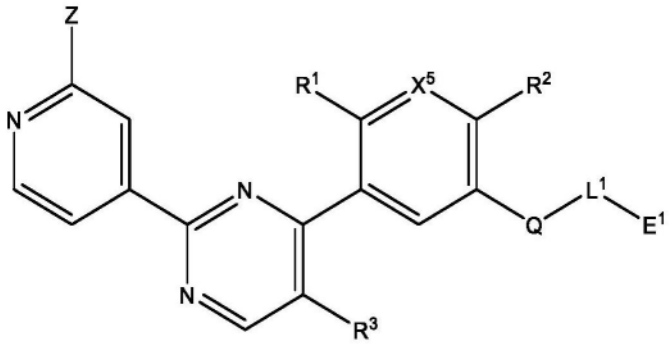
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

13.一种由式I-HA表示的化合物：



式I-HA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5选自下组：N、CH和CF；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

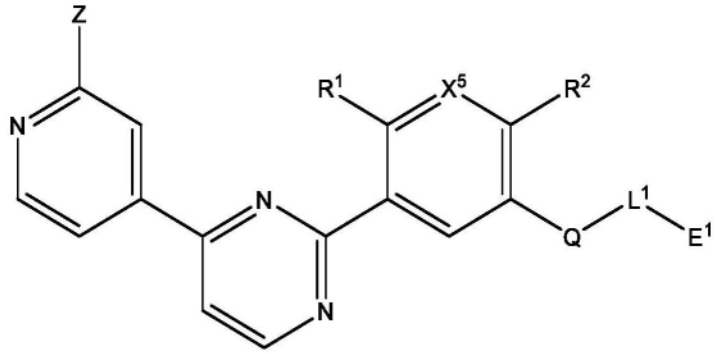
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

14.一种由式I-JA表示的化合物:



式I-JA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷

基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

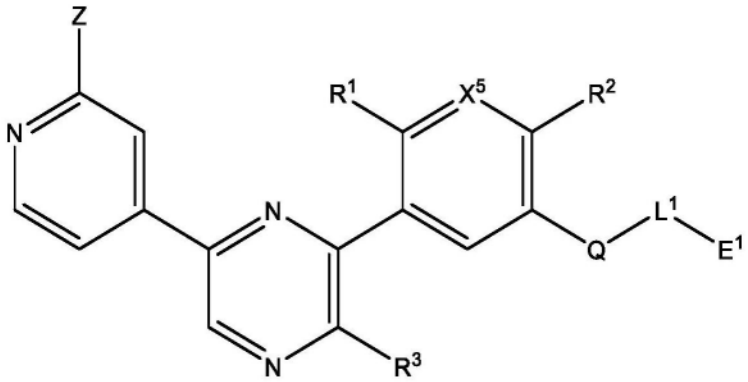
R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

R^2选自下组：H和F；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

15.一种由式I-KA表示的化合物：



式 I-KA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5选自下组：N、CH和CF；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

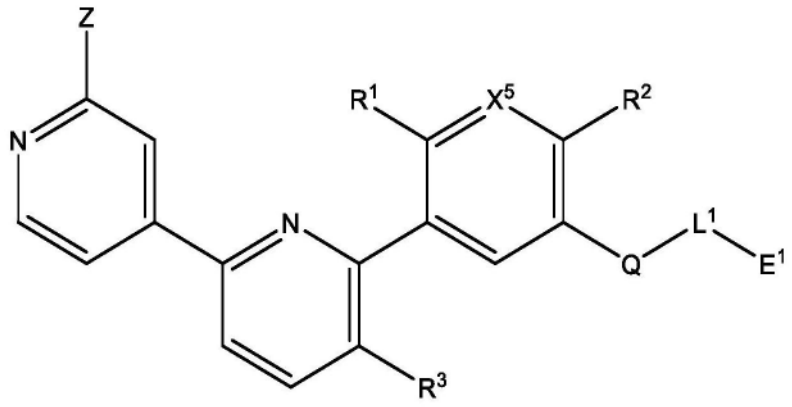
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

16.一种由式I-LA表示的化合物:



式I-LA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:

烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

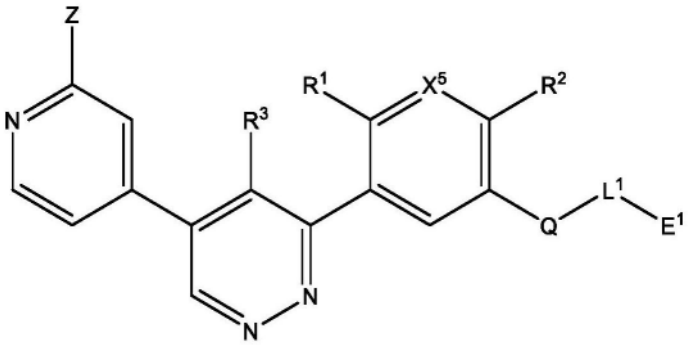
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

17.一种由式I-NA表示的化合物：



式I-NA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5选自下组：N、CH和CF；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧

基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

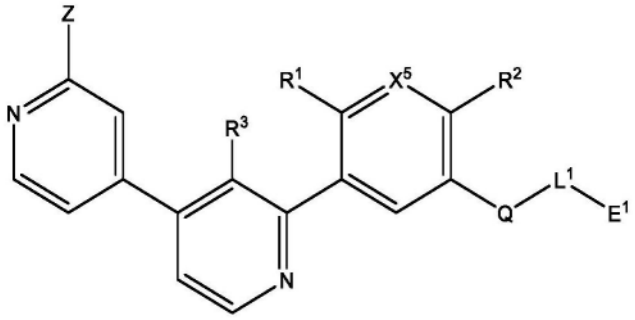
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

18.一种由式I-OA表示的化合物:



式I-OA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

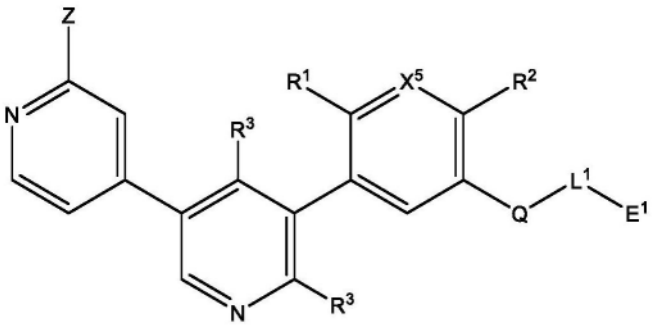
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

19.一种由式I-PA表示的化合物:



式I-PA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰

基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，和

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

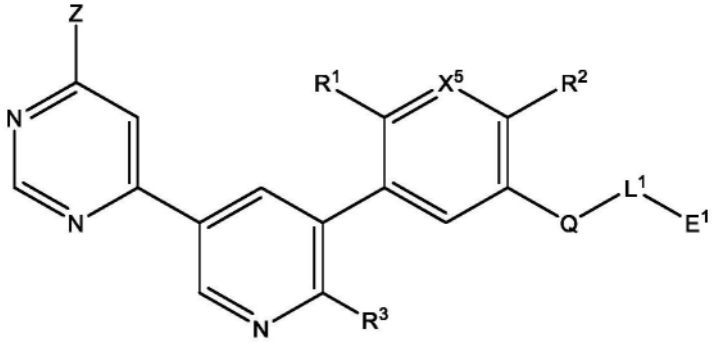
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

20.一种由式I-QA表示的化合物：



式I-Q

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代

的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

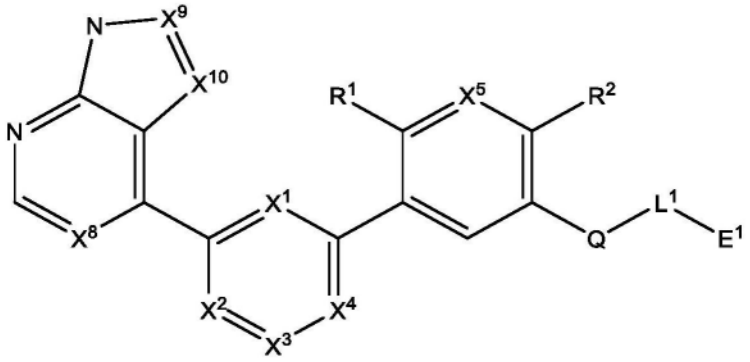
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

21.一种由式I-RA表示的化合物:



式I-RA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自:CR^3和N;

X^2和X^3各自独立地选自下组:N和CH;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

X^8、X^9和X^{10}各自独立地选自:CR^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

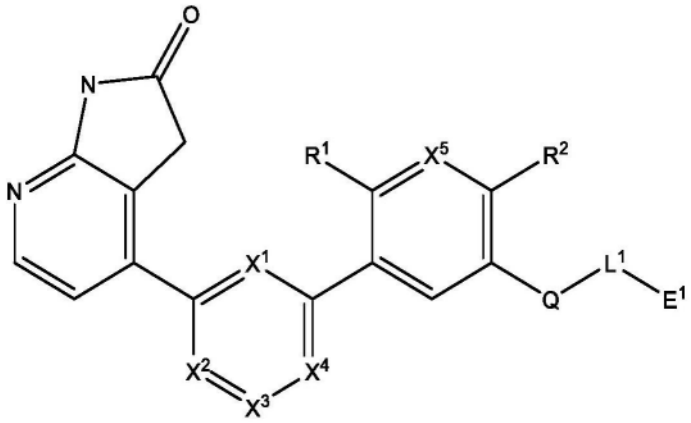
R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

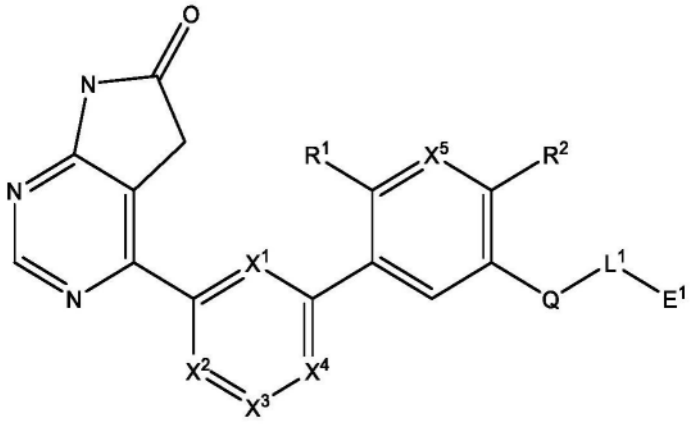
R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

22.一种由式I-SA-i或式I-SA-ii表示的化合物:



式I-SA-i



式I-SA-ii

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自:CR^3和N;

X^2和X^3各自独立地选自下组:N和CH;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

23.如权利要求2-20中任一项的化合物,其中Z为-NHC(O)R^6、-NHC(O)OR^6或-C(O)NHR^7,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

24.如权利要求2-20和23中任一项的化合物,其中Z为-NHC(O)R^6,其中:

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

25.如权利要求2-20和23中任一项的化合物,其中Z为-C(O)NHR^7,其中:

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

26.如权利要求2-20和23中任一项的化合物,其中Z为-NHC(O)OR^6,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

27.如权利要求1-26中任一项的化合物,其中Q为-NH-C(O)-。

28.如权利要求1-26中任一项的化合物,其中Q为-C(O)-NH-。

29.如权利要求1的化合物,其中X^1、X^4、X^5和X^6各自为CH;X^2为N;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N。

30.如权利要求1的化合物,其中X^1、X^4、X^5和X^6各自为CH;X^2为CH;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N。

31.如权利要求21的化合物,其中X^1、X^4和X^5各自为CH;X^2为CH;X^8为N;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N。

32.如权利要求1的化合物,其中X^1为CR^3;X^2和X^4各自为N;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;X^5为CH或N;且X^6为CH。

33.如权利要求21的化合物,其中X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^8为N;且X^2、X^5和X^6为CH。

34.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^5为N;且X^2和X^6为CH。

35.如权利要求21的化合物,其中X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^5和X^8为N;且X^2和X^6为CH。

36.如权利要求1的化合物,其中X^1为CR^3,且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;X^2和X^4为N;且X^5和X^6为CH。

37.如权利要求1的化合物,其中X^1为CR^3;X^4为CR^3或N;X^3为N-L^3-E^3;X^2为C=O;且X^5和X^6为CH。

38.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^4为CR^3;X^3为C=O;X^2为N-L^2-E^2;且X^5和X^6为CH。

39.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^4为CR^3;X^2为N;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;且X^5和X^6为CH。

40.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^2为N;X^4为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;且X^5和X^6为CH。

41.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^4为N;X^5和X^6各自为CH;X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

42.如权利要求1的化合物,其中X^1和X^3为N;X^4为CR^3,X^5和X^6各自为CH;且X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2。

43.如权利要求1的化合物,其中X^1为N;X^4为CR^3;X^5和X^6各自为CH;X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

44.如权利要求1的化合物,其中X^1为CR^3;X^2和X^6为CH;且X^3、X^4和X^5为N。

45.如权利要求1的化合物,其中X^1为CR^3;X^2、X^5和X^6为CH;且X^3和X^4为N。

46.如权利要求21的化合物,其中X^1为CR^3;X^2、X^5和X^6为CH;且X^3、X^4和X^8为N。

47.如权利要求1、3、8、29-37、39-41和43中任一项的化合物,其中E^3选自下组:H、烷基和环烷基,其中环烷基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。

48.如权利要求1、3、8、29-37、39-41和43中任一项的化合物,其中E^3选自下组:羟基、烷氧基和氰基。

49.如权利要求1、3、8、29-37、39-41和43中任一项的化合物,其中E^3为杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰

胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

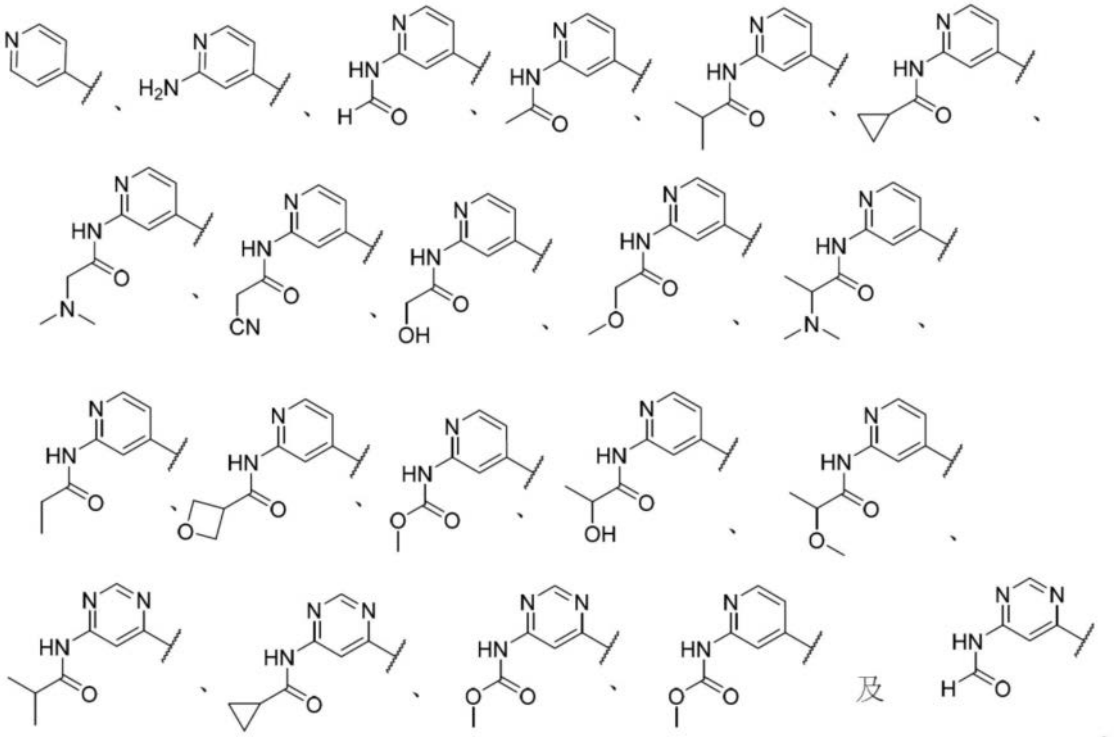
50.如权利要求1、38和41-43中任一项的化合物,其中E^2选自下组:H、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基、烷基、胺、卤烷氧基、卤烷基和磺酰基。

51.如权利要求1-50中任一项的化合物,其中R^1选自下组:H、烷基、卤烷基和卤素。

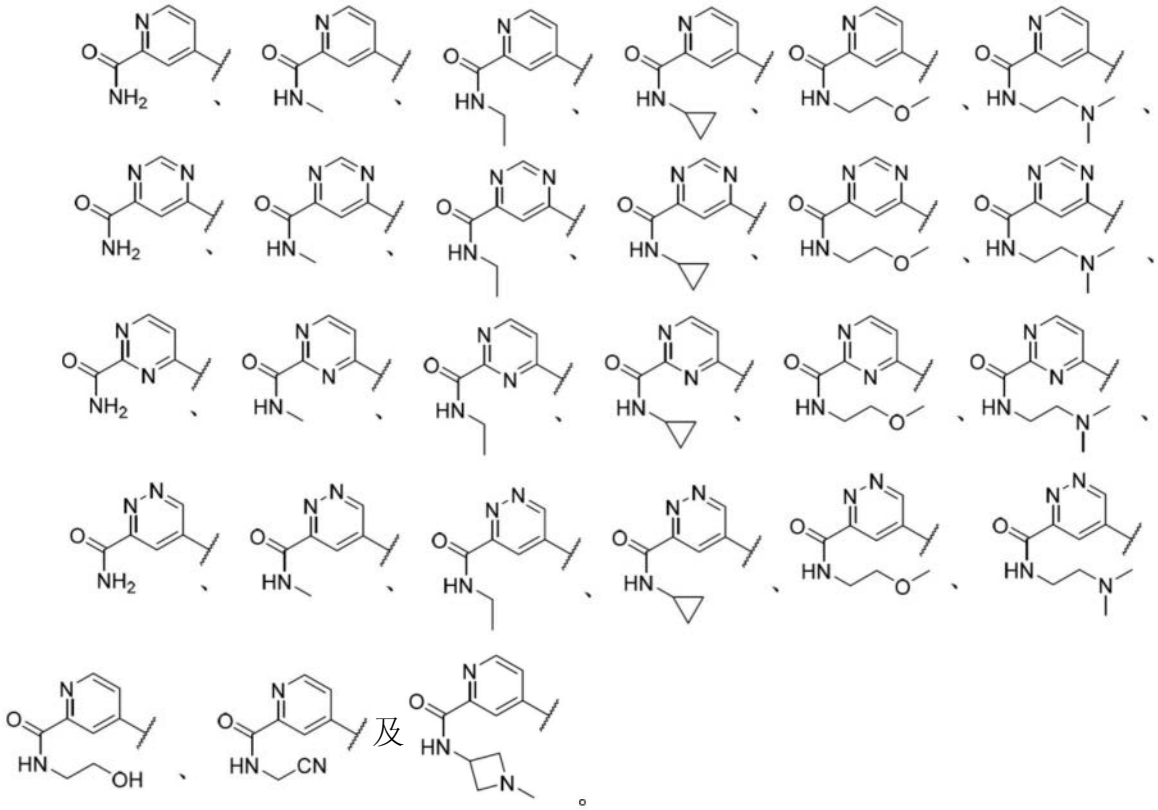
52.如权利要求1-51中任一项的化合物,其中R^1选自下组:甲基和氟。

53.如权利要求1-52中任一项的化合物,其中R^2选自H和F。

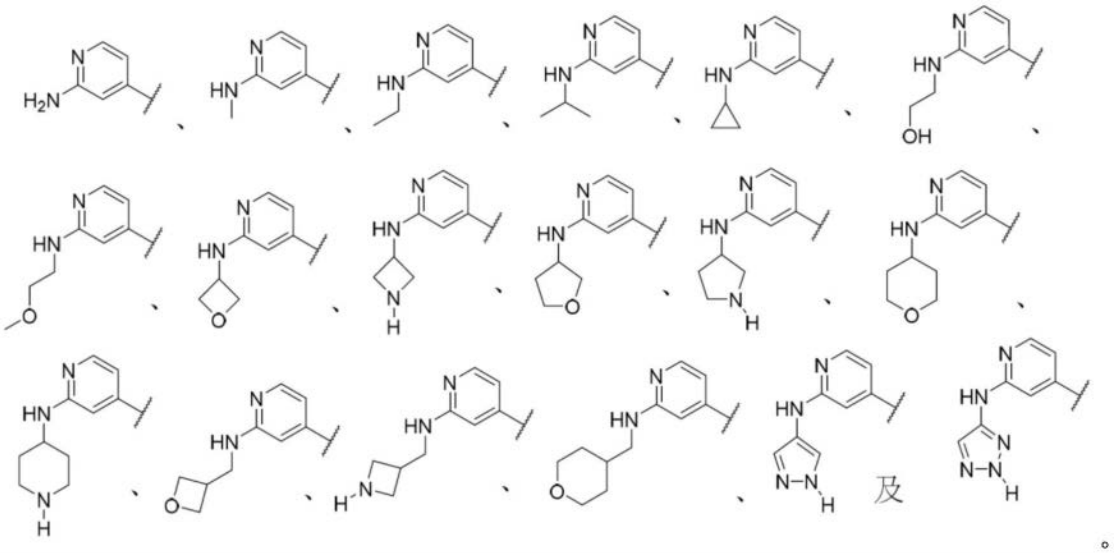
54.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



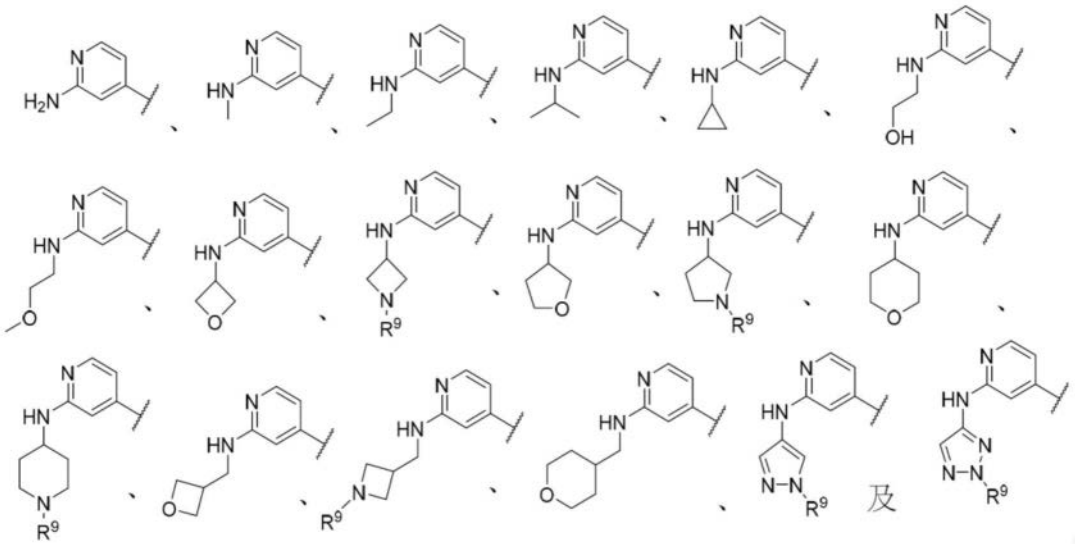
55.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



56.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

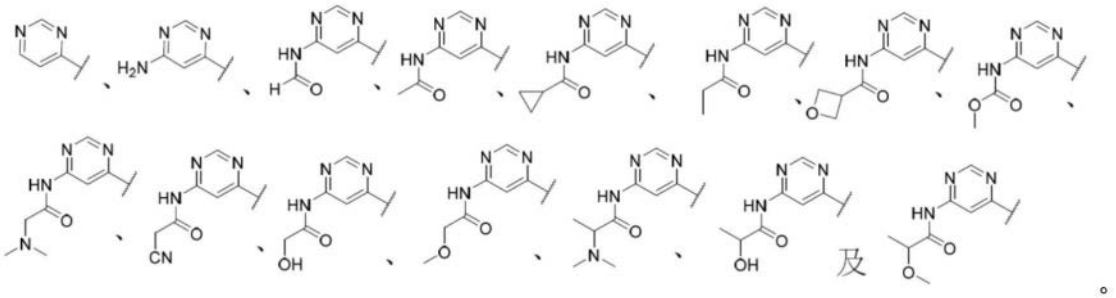


57.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

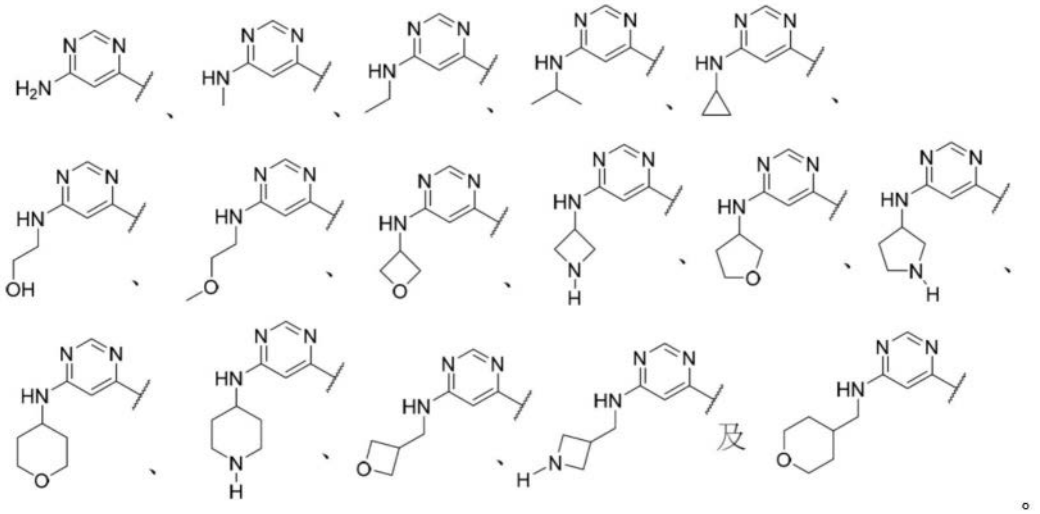


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

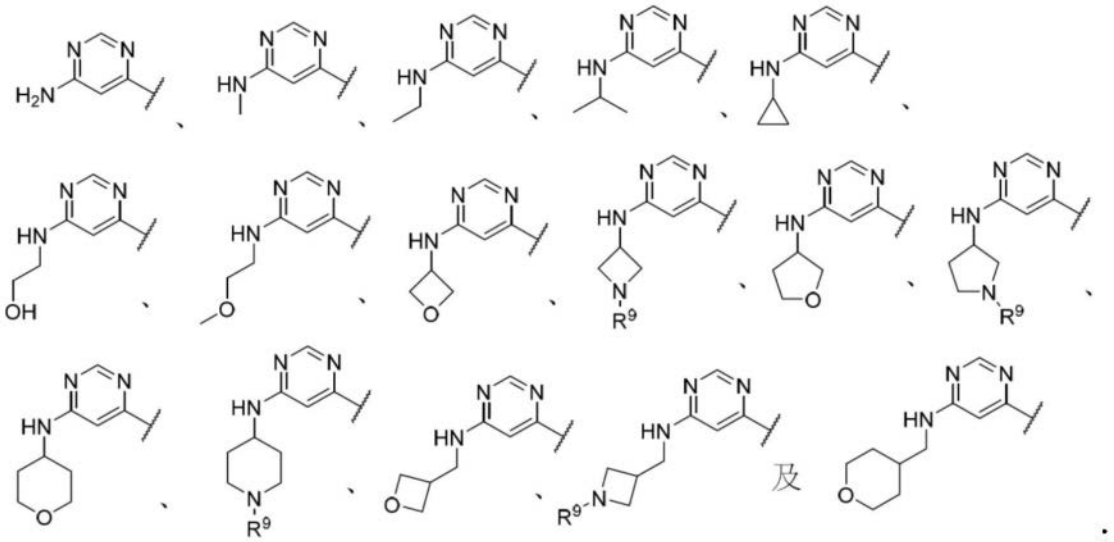
58.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



59.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

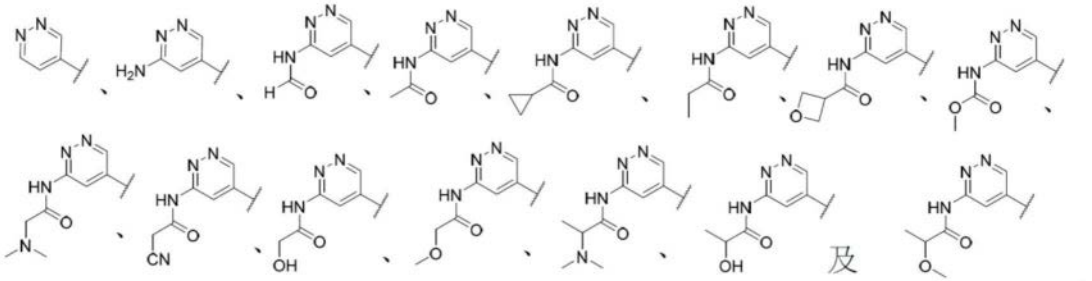


60.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

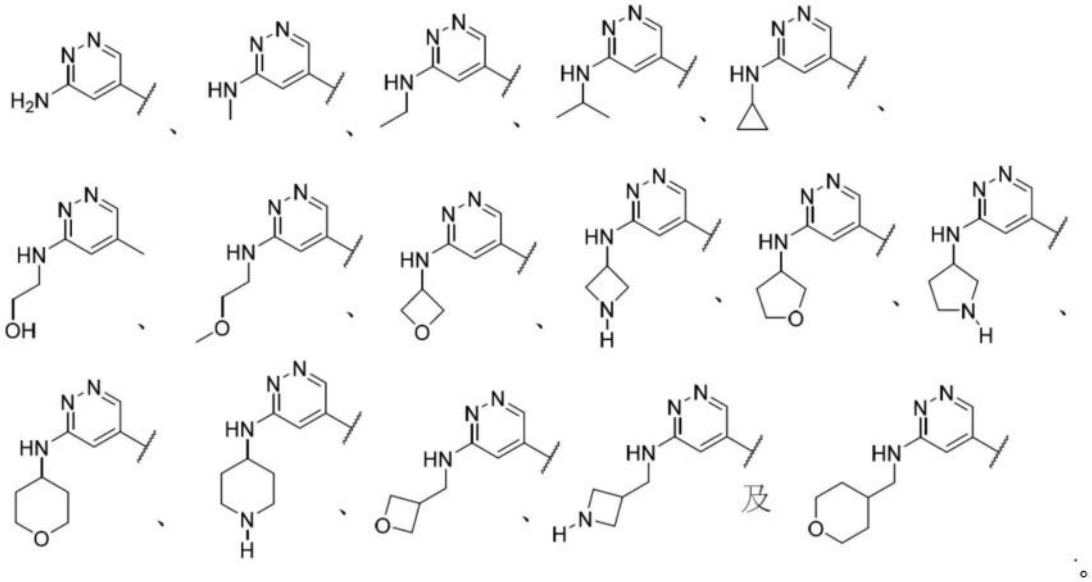


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

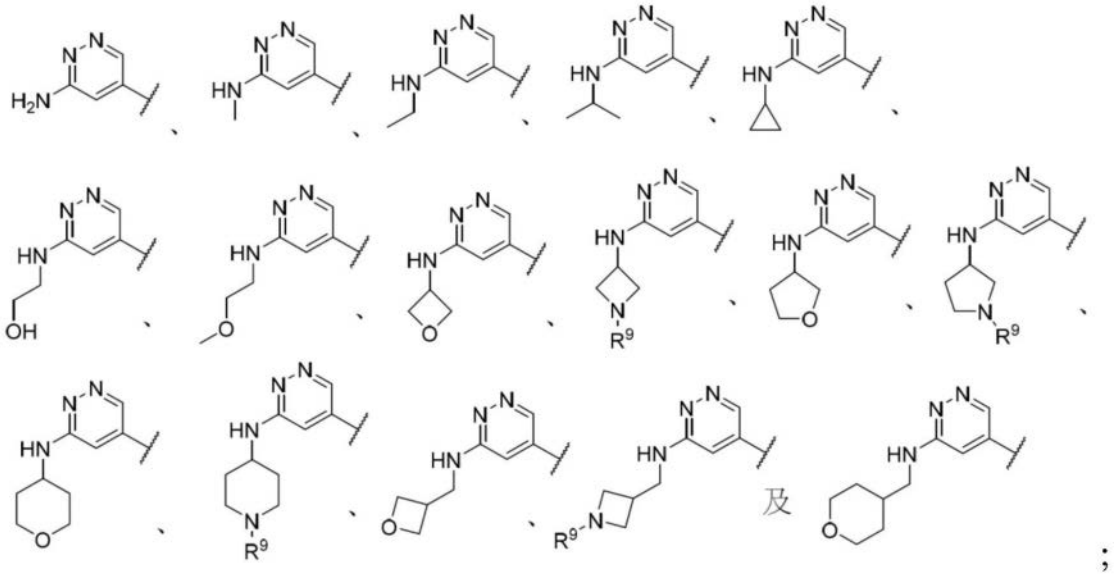
61.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



62.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

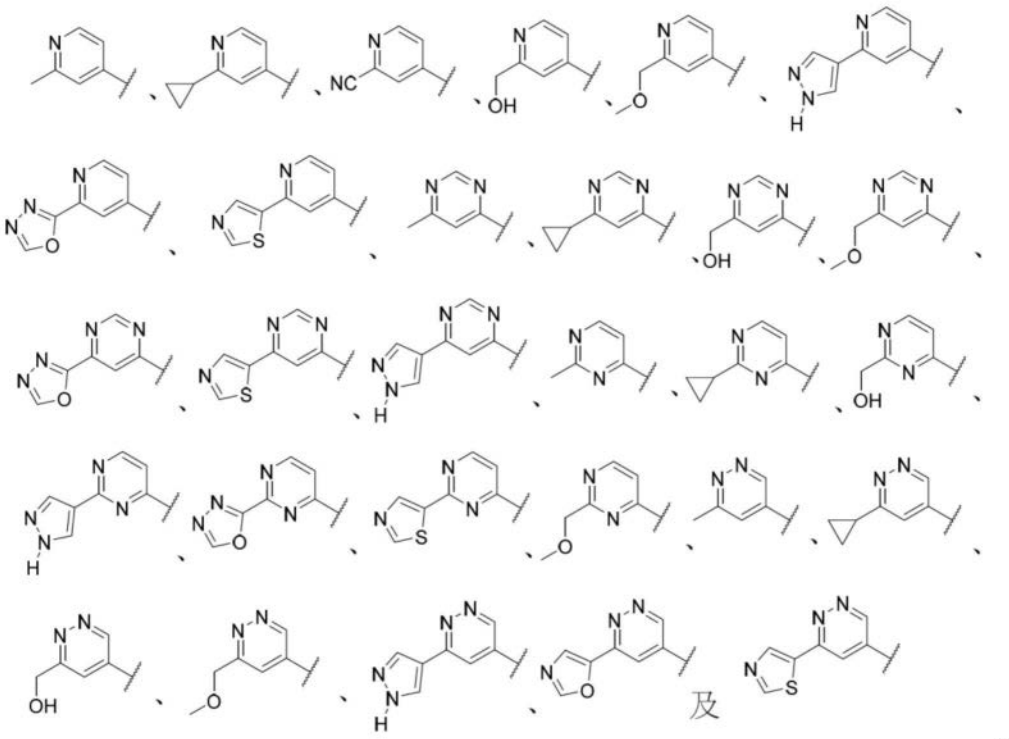


63.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:

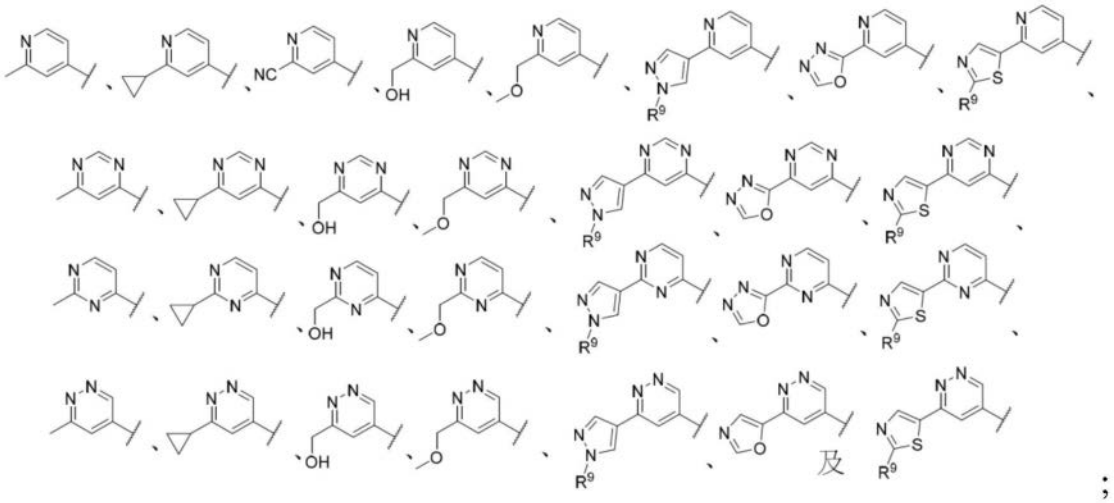


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

64.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



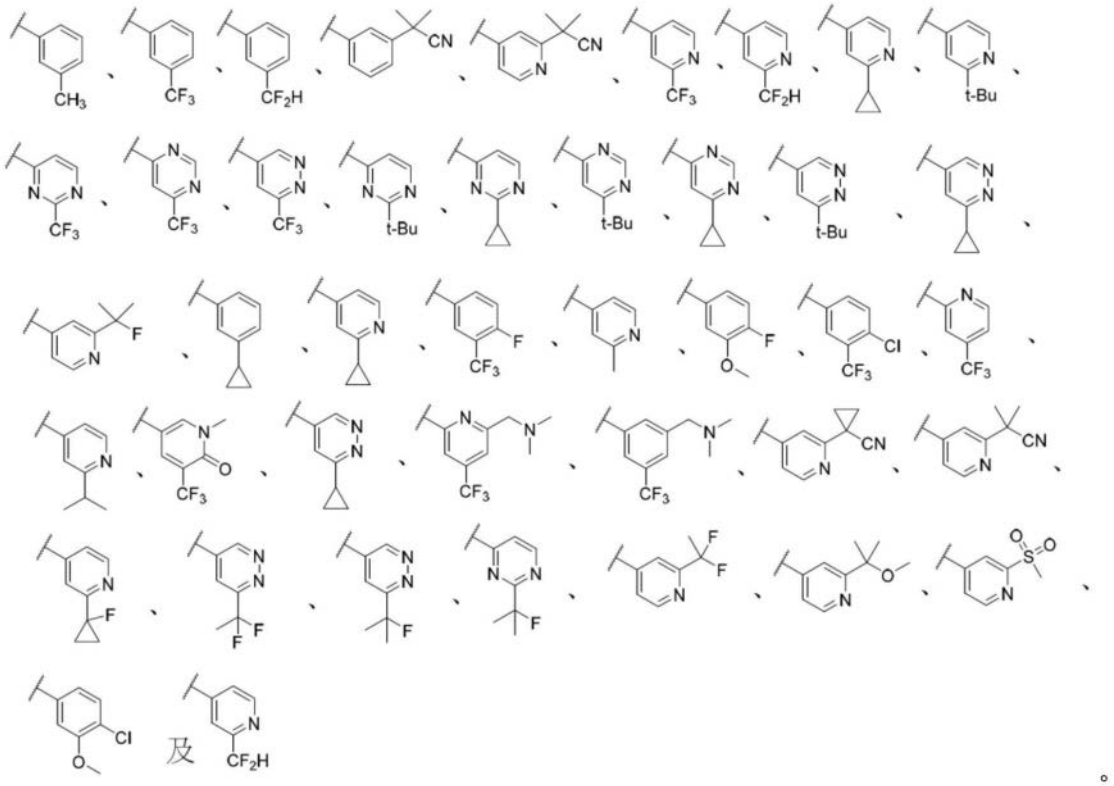
65.如权利要求2-20和23-53中任一项的化合物,其中经Z取代的环选自下组:



;

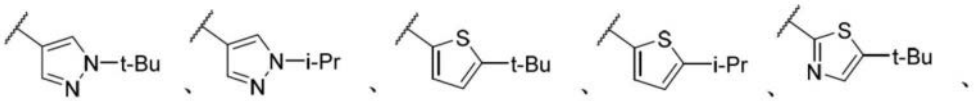
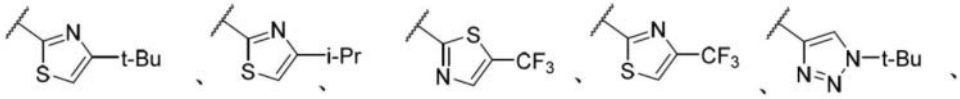
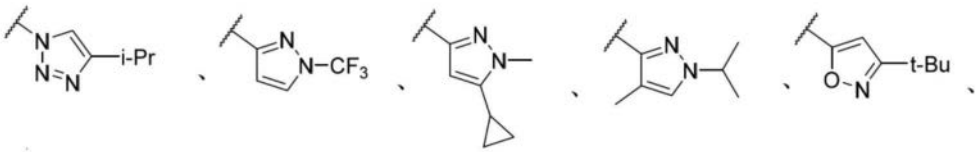
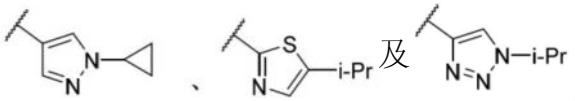
其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

66.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中E^1选自下组:

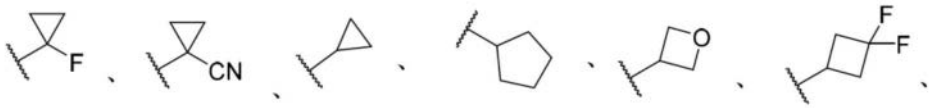
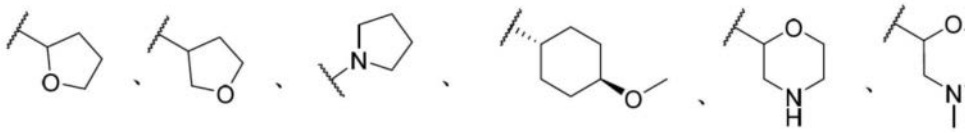
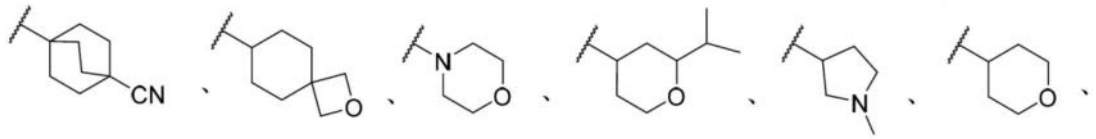
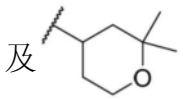


。

67.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中E^1选自下组:

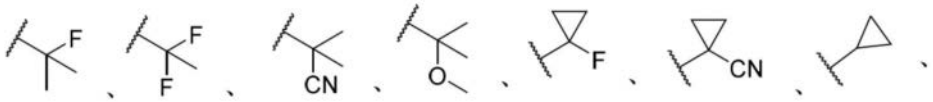
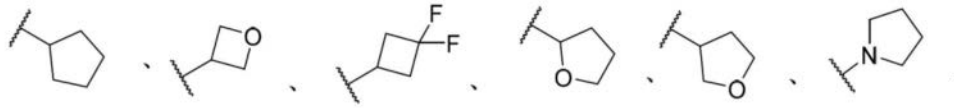
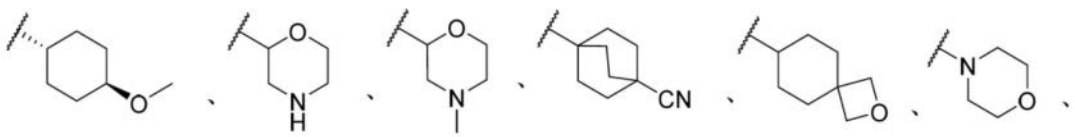
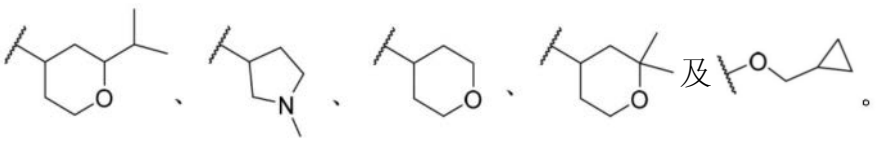





68.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中E^1选自下组:

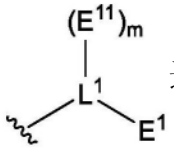





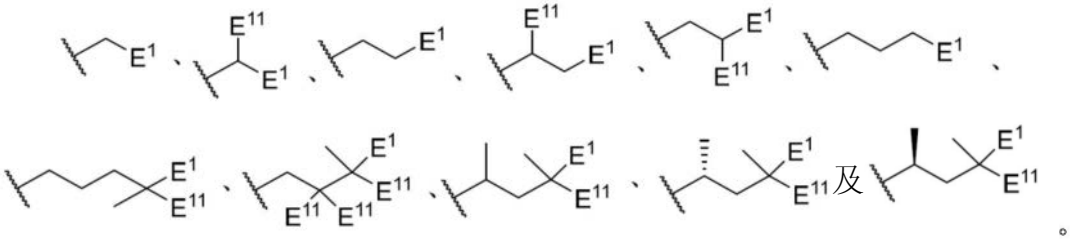
。

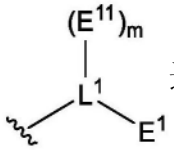
69.如权利要求1的化合物,其中E^1选自下组:

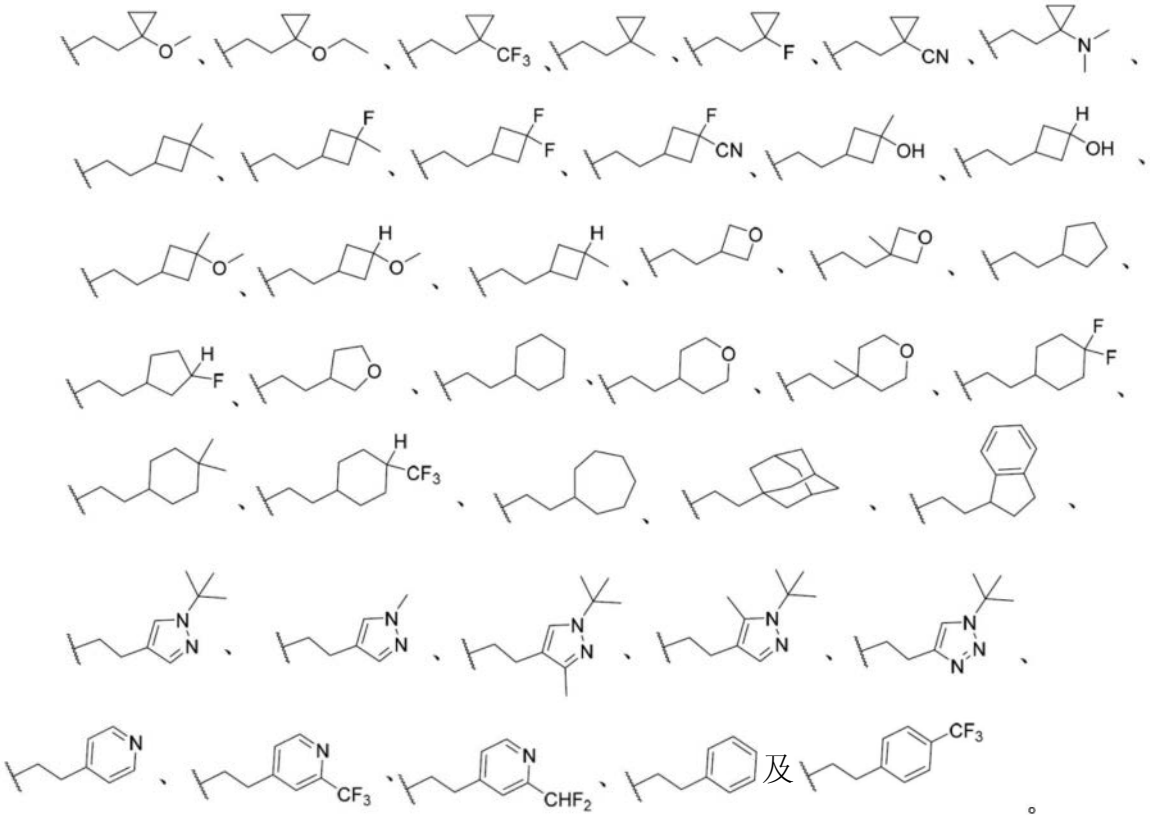





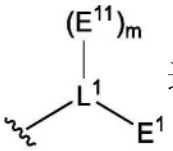
。

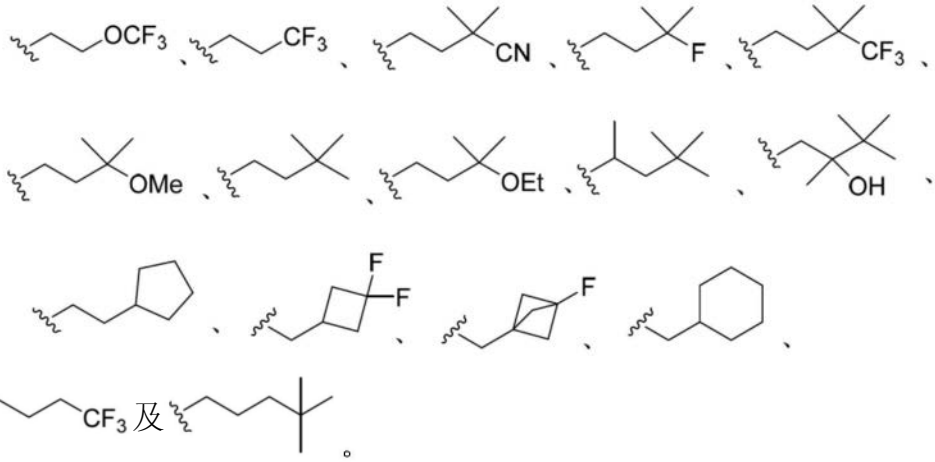
70.如权利要求1-69中任一项的化合物,其中  选自下组:

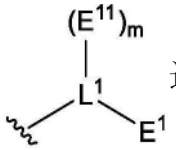


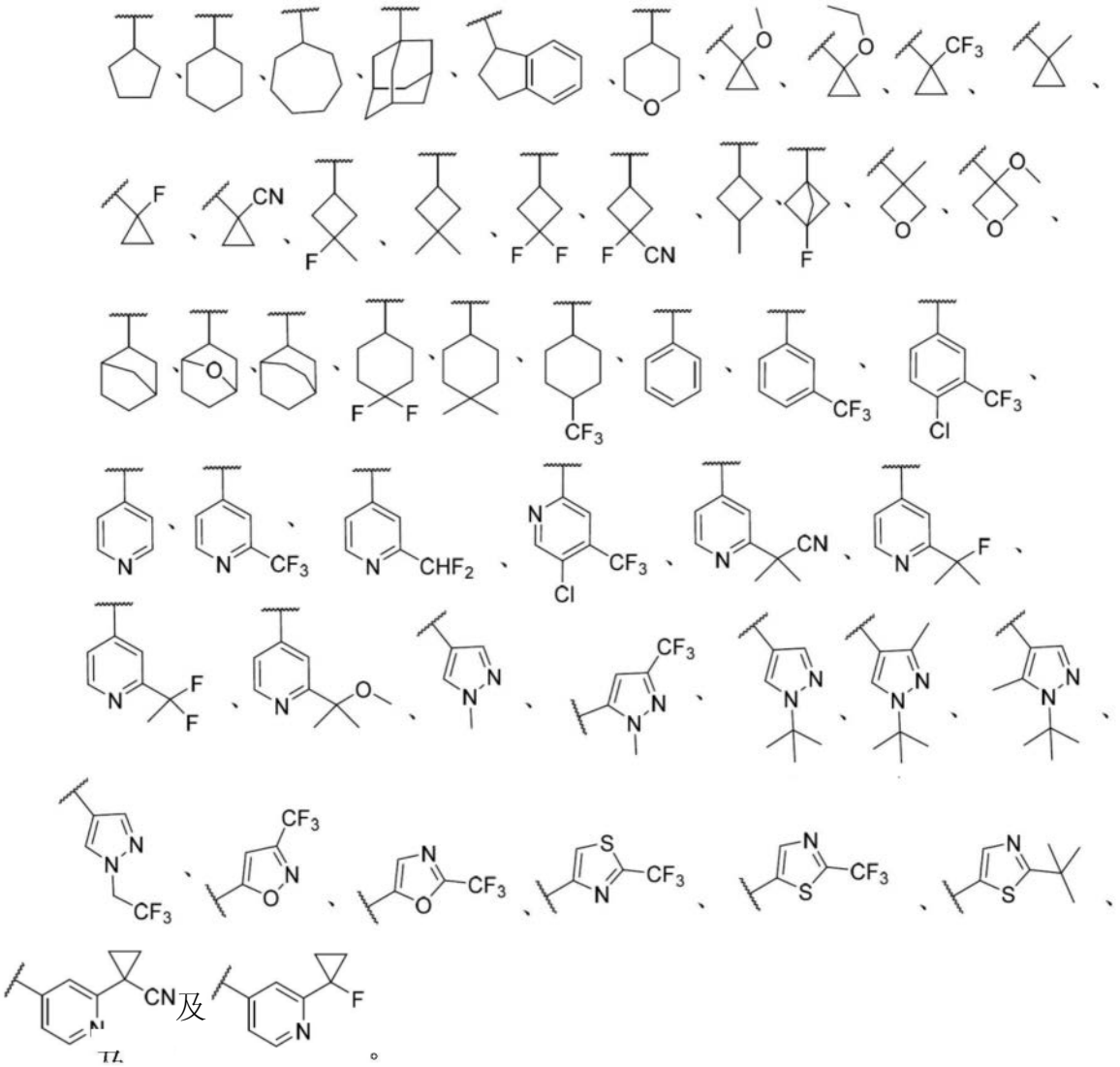
71.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中  选自下组:

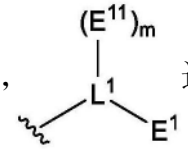


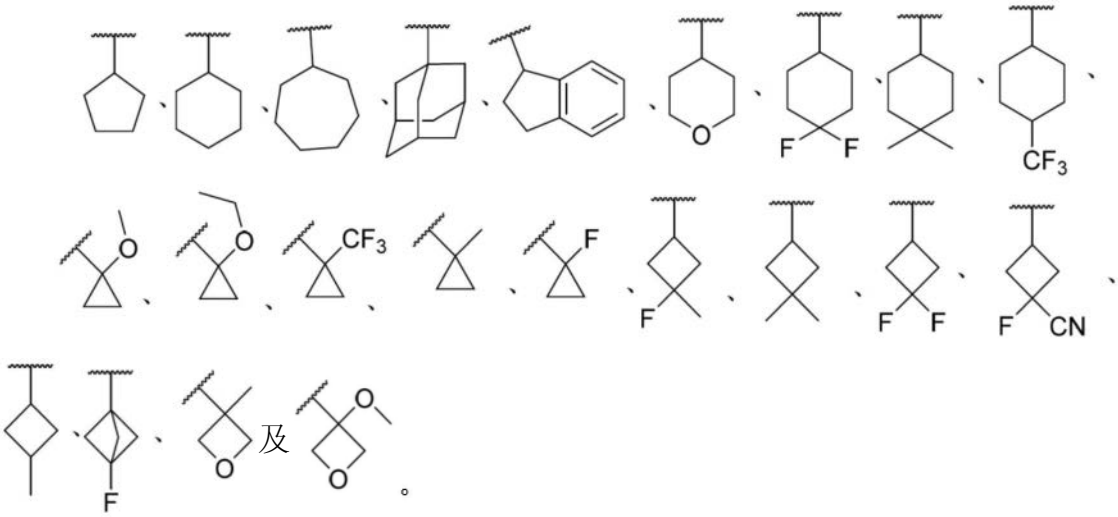
72.如权利要求1的化合物,其中  选自下组:

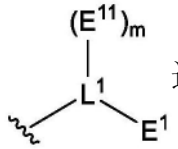


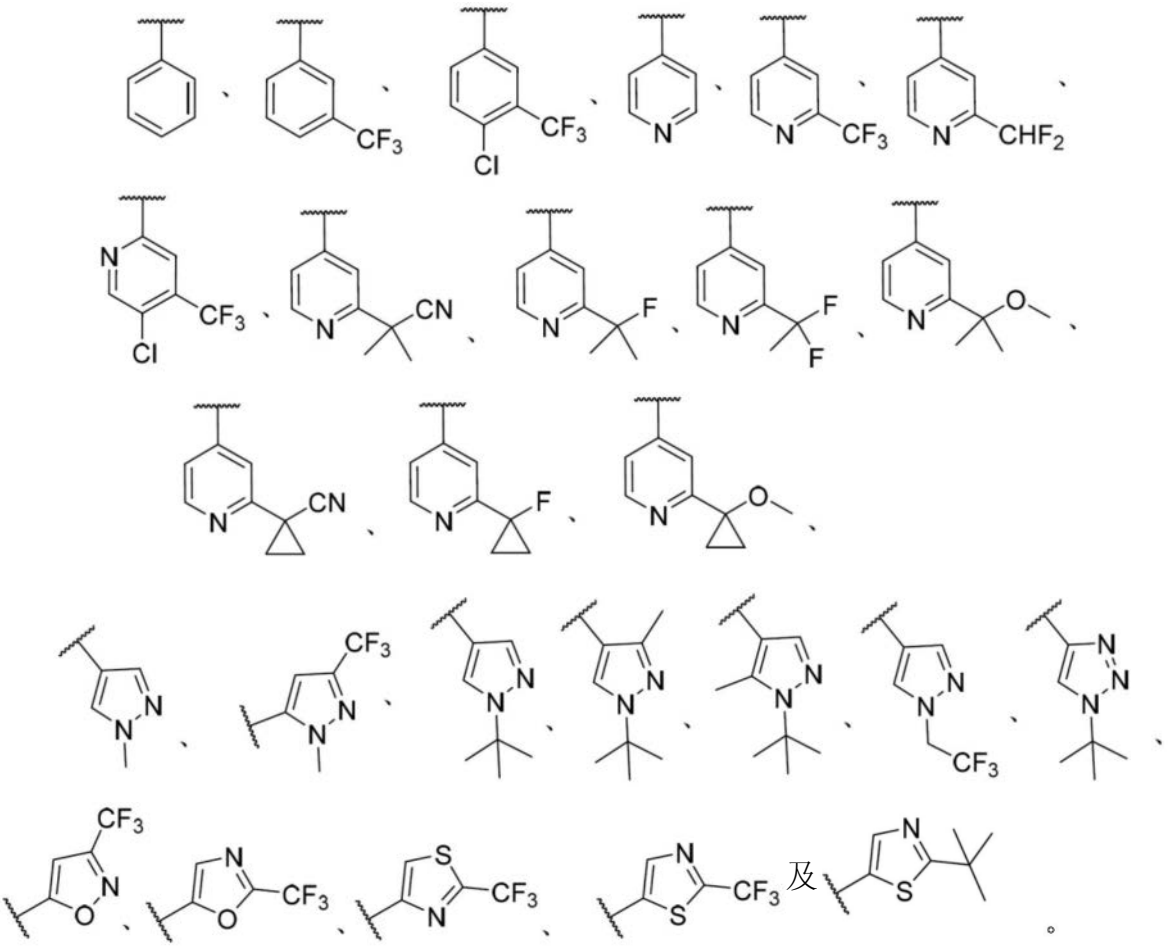
73.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中当L^1为直接键时,  选自下组:

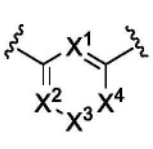
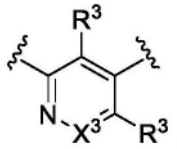


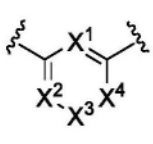
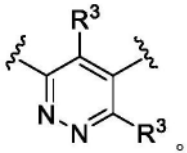
74.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中当L^1为直接键时,  选自下组:

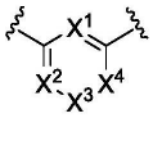
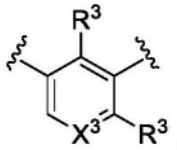


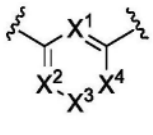
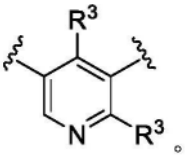
75.如权利要求1-65中任一项的化合物,其中当L^1为直接键时,  选自下组:

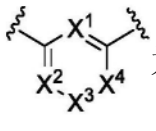
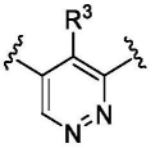


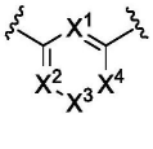
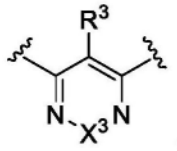
76.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

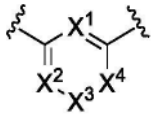
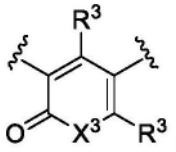
77.如权利要求1的化合物,其中  为  。

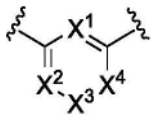
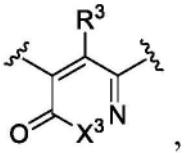
78.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

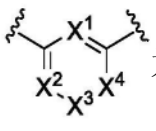
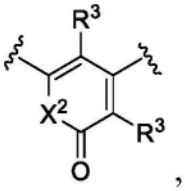
79.如权利要求1的化合物,其中  为  。

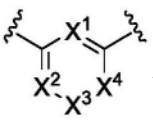
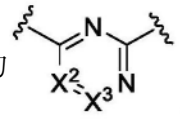
80.如权利要求1的化合物,其中  为  。

81.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

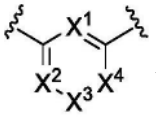
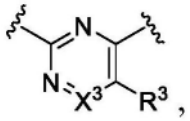
82.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^3为N-L^3-E^3。

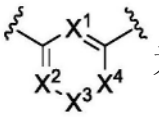
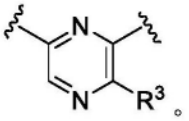
83.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^3为N-L^3-E^3。

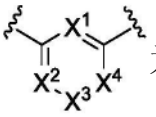
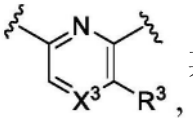
84.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^2为N-L^2-E^2。

85.如权利要求1的化合物,其中  为  其中X^2选自下组:CH、C-O-,

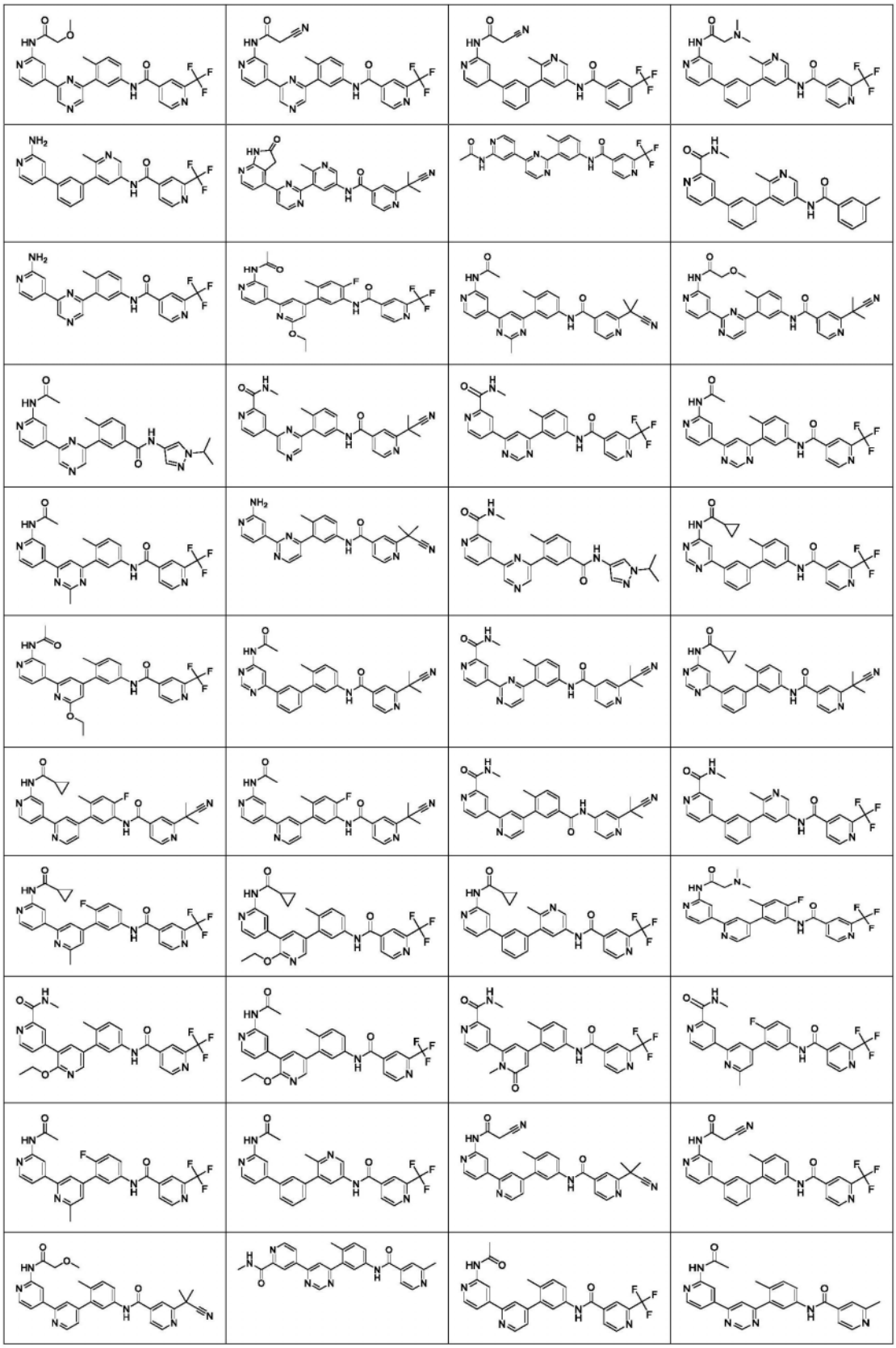
L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;且其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

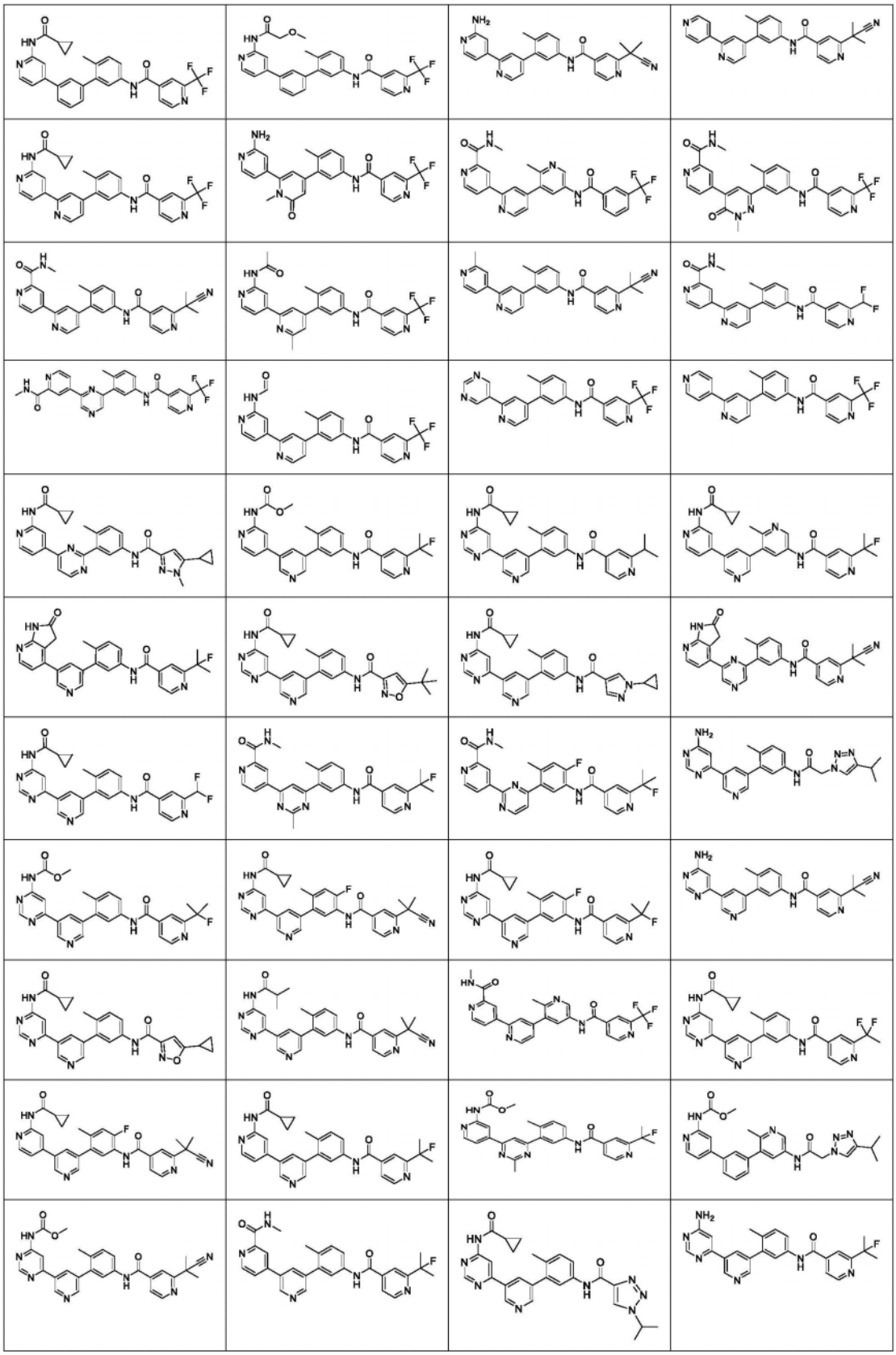
86.如权利要求1的化合物,其中  为  ,其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

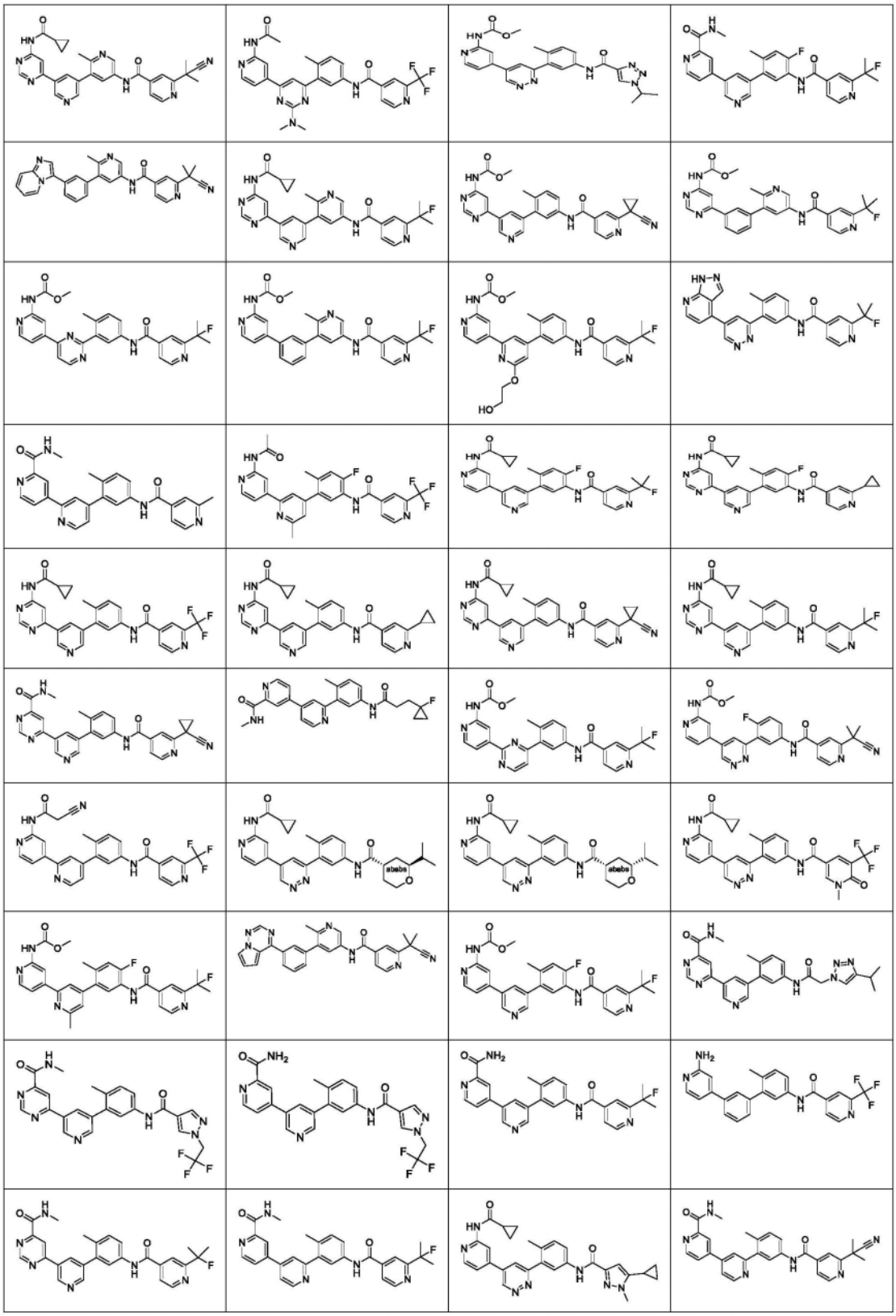
87.如权利要求1的化合物,其中  为  。

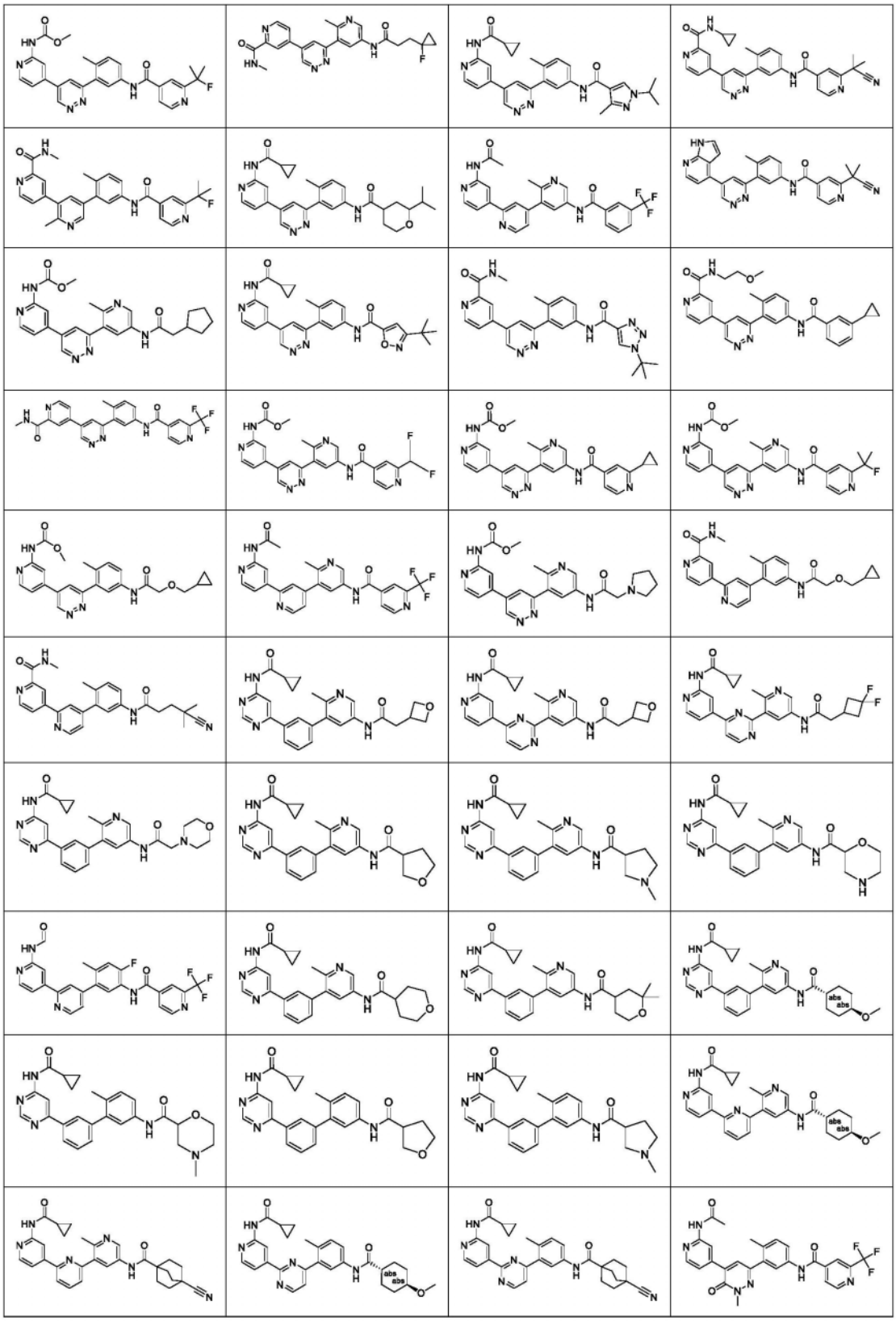
88.如权利要求1的化合物,其中  为  ,其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

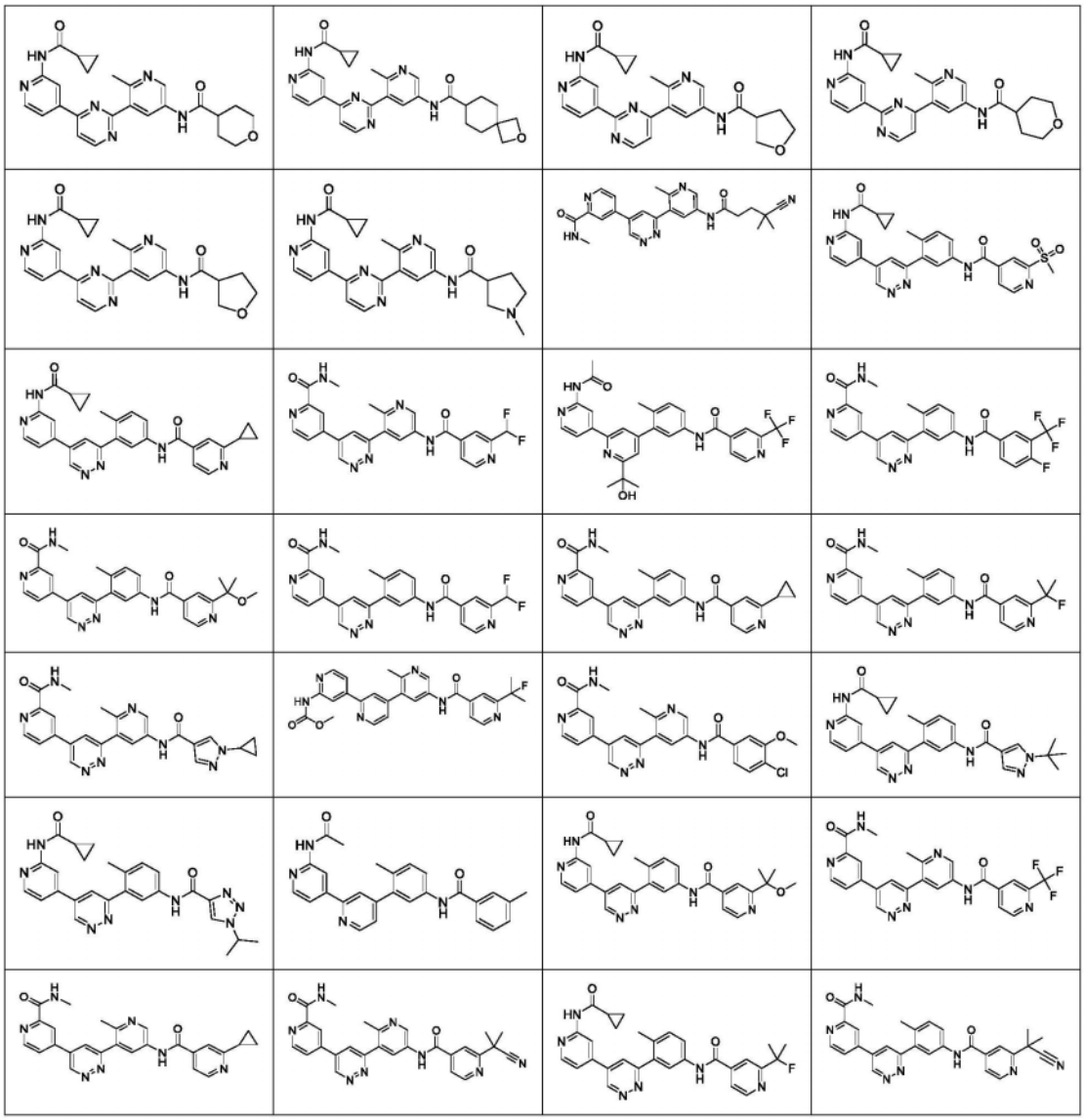
89.一种化合物,其选自下组:

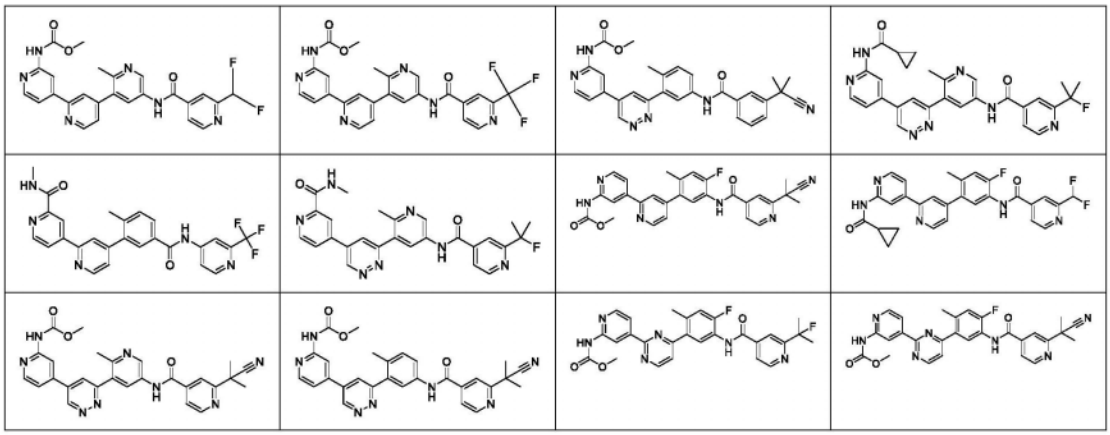


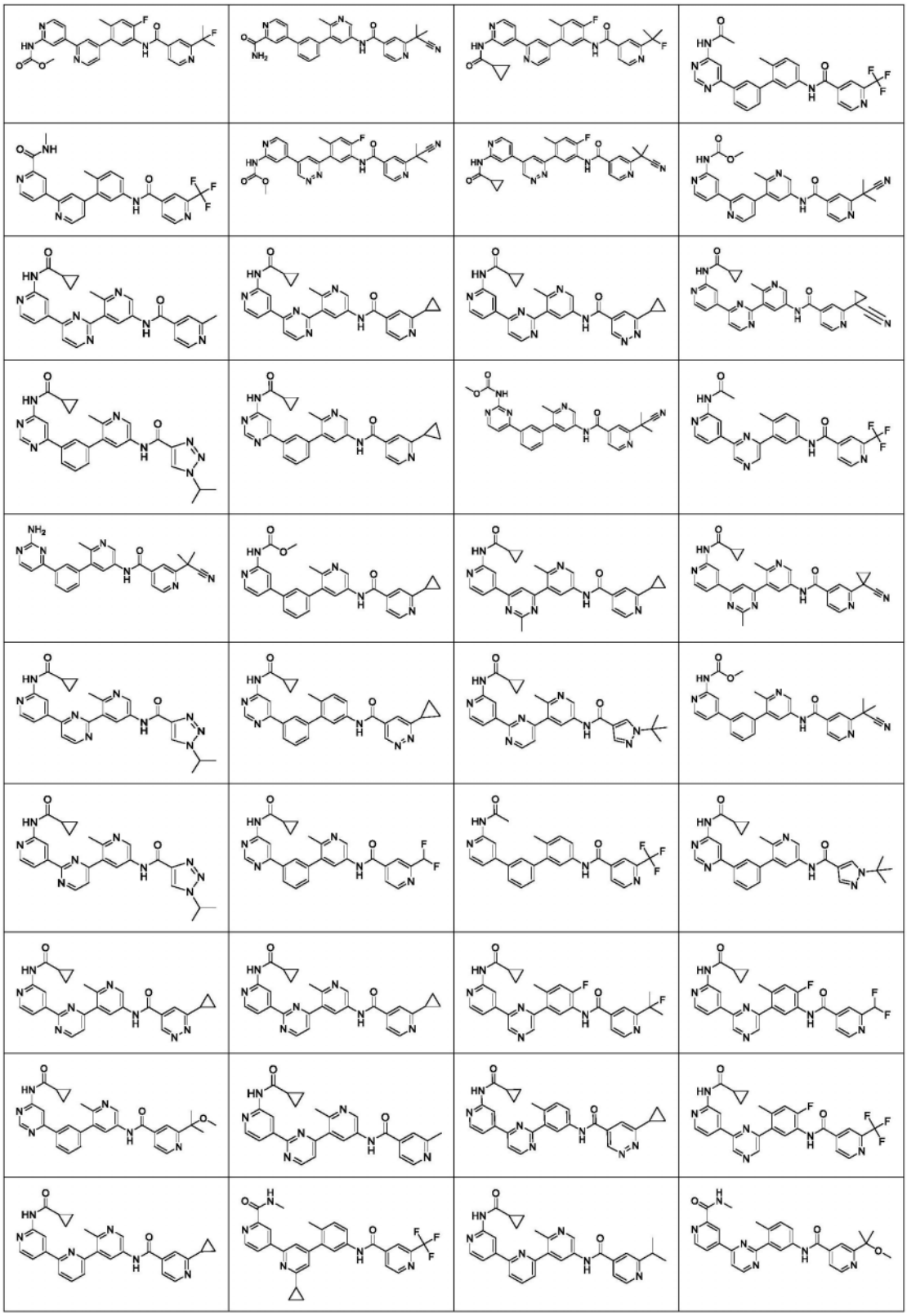


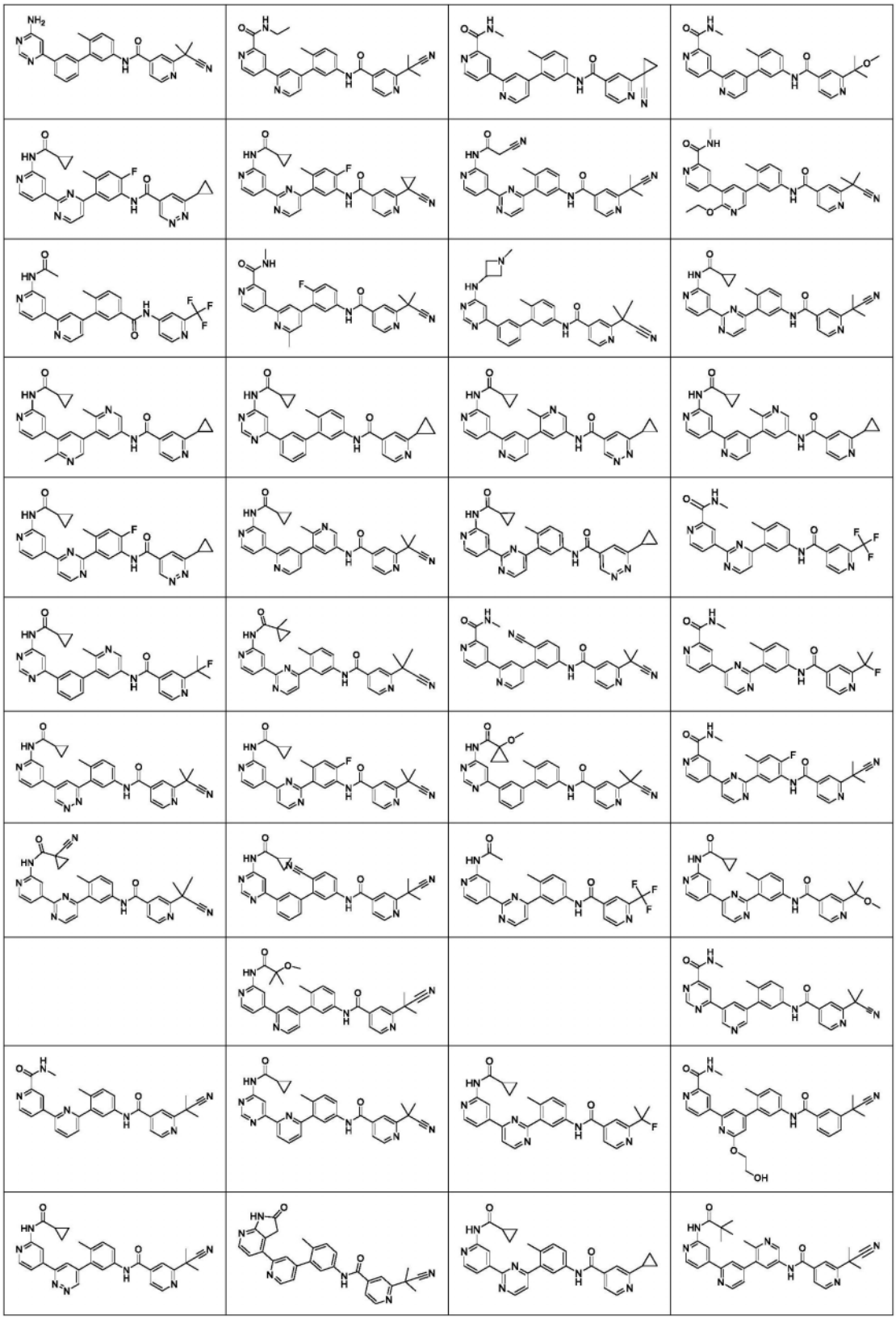


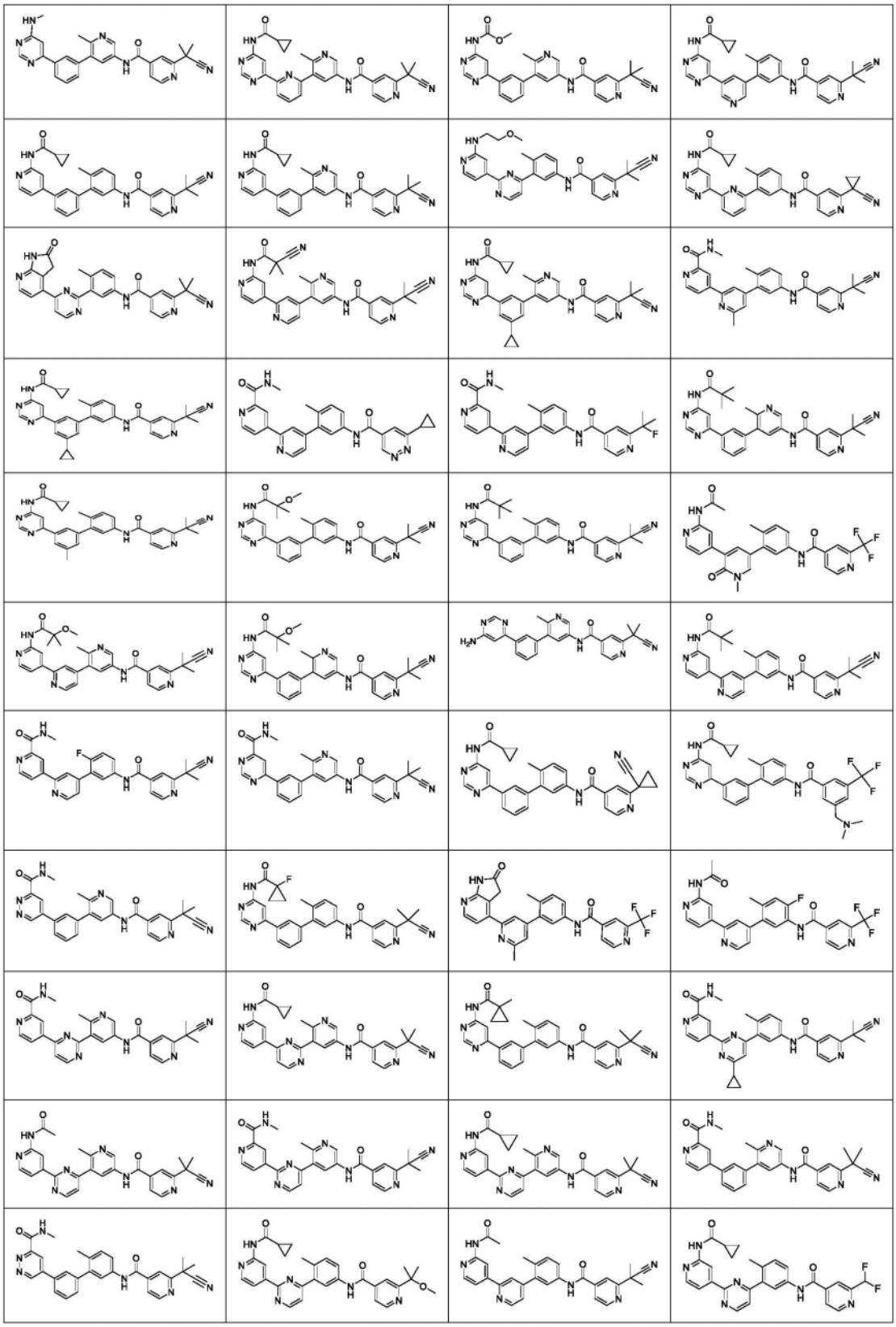


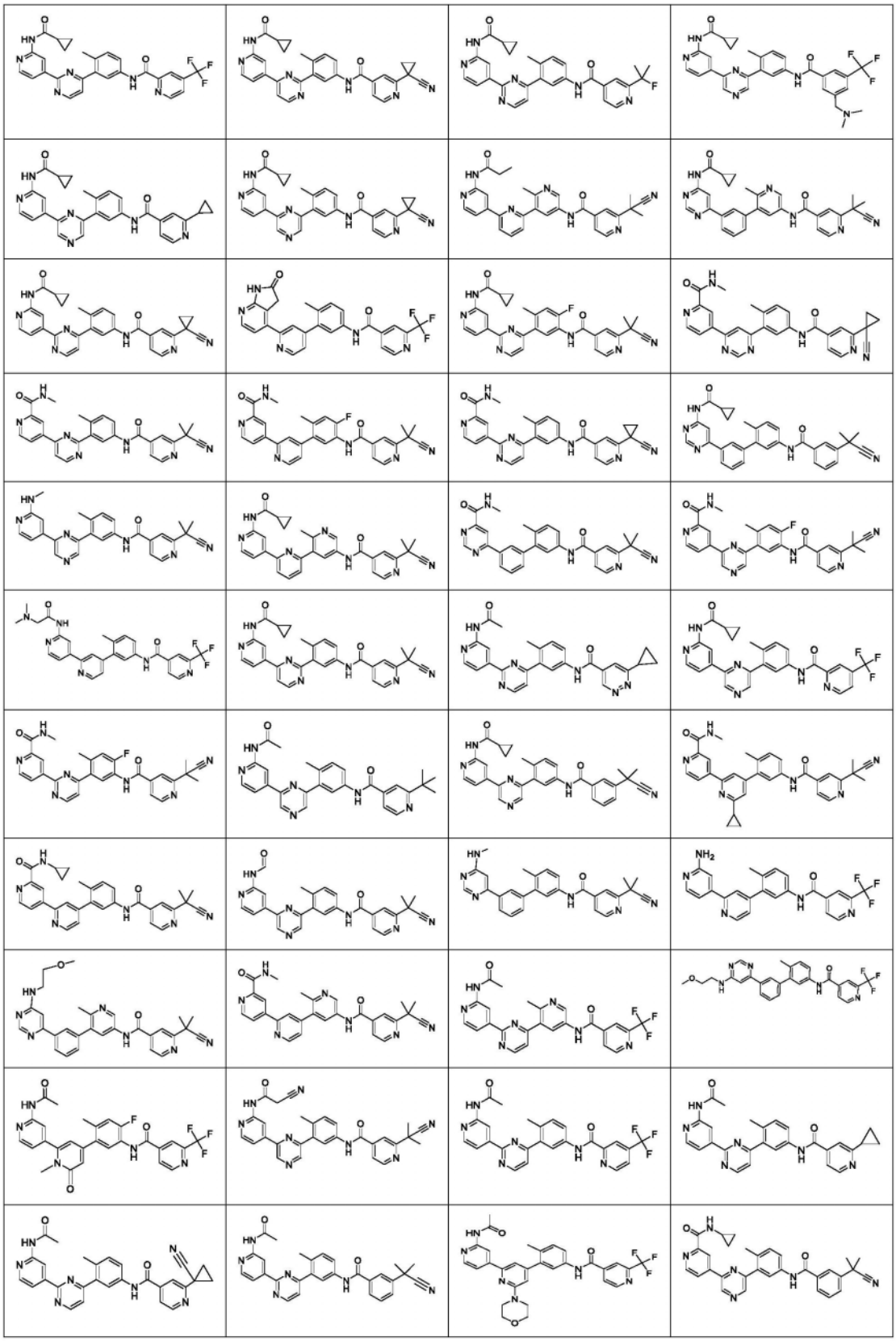


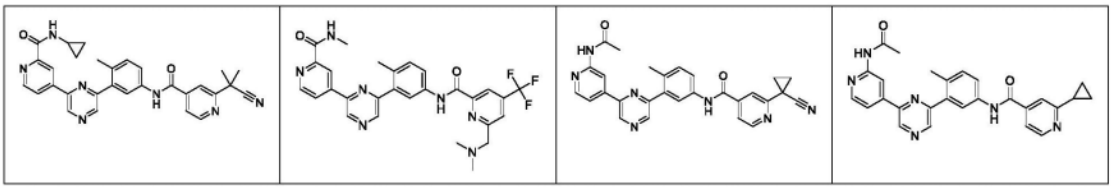


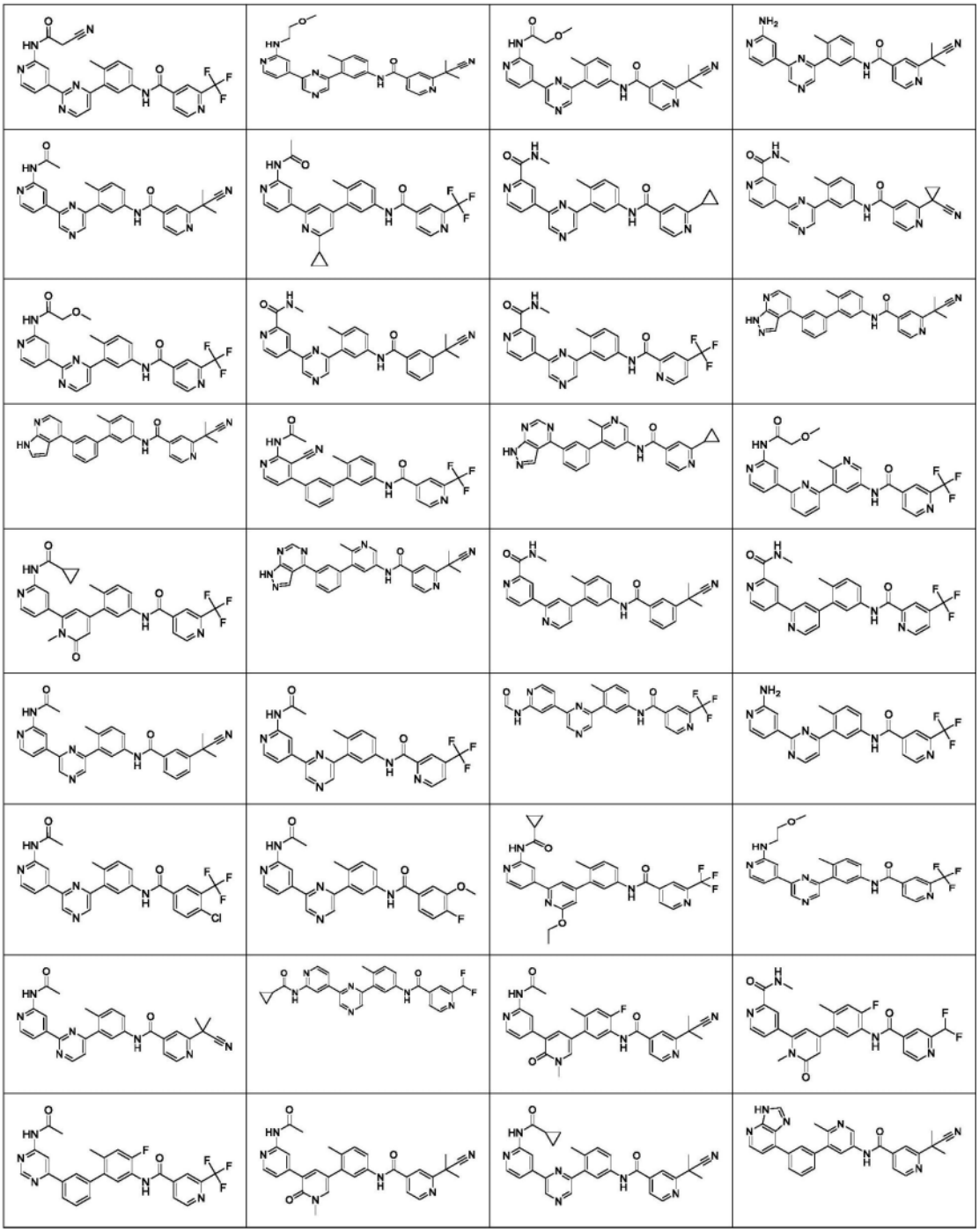


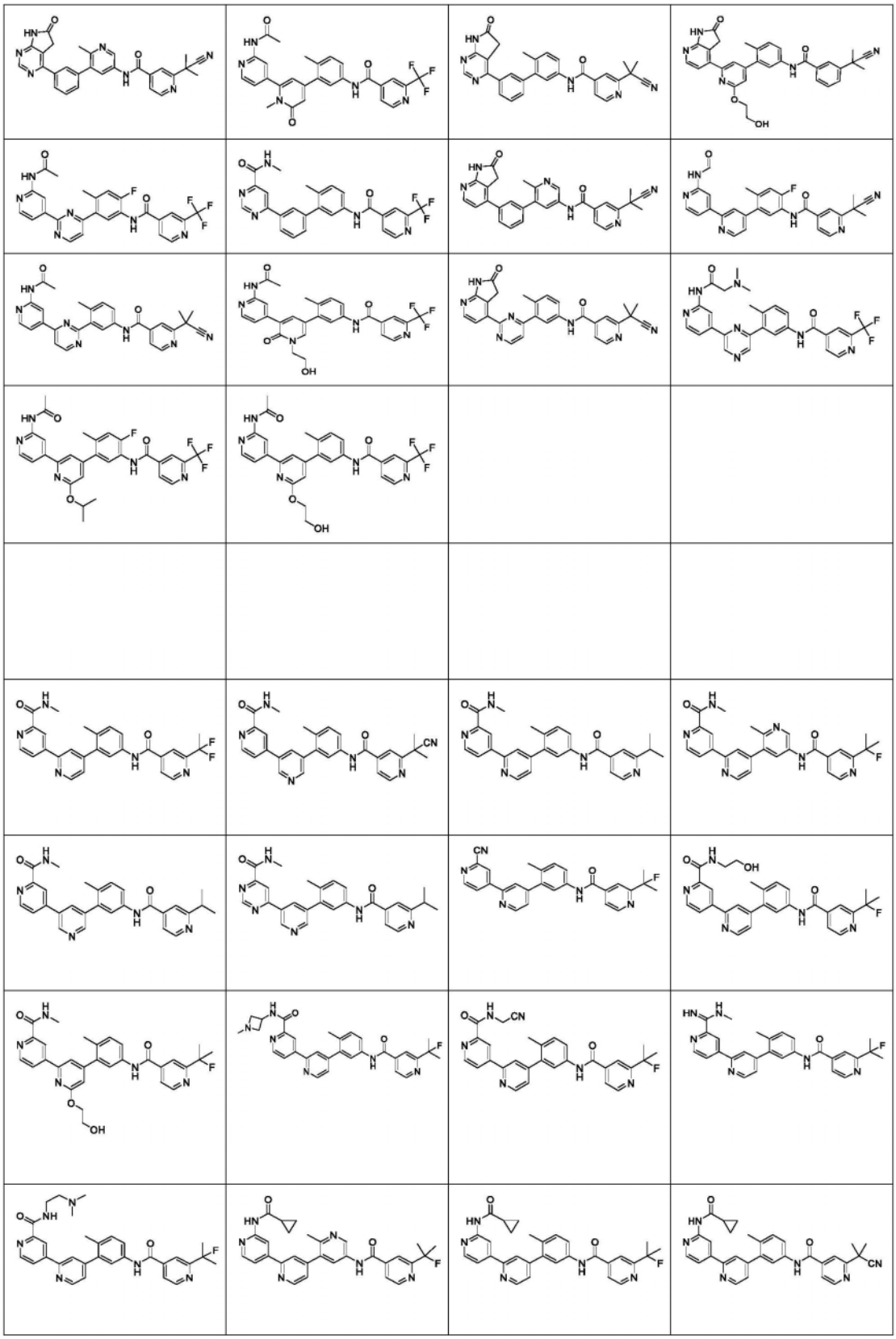


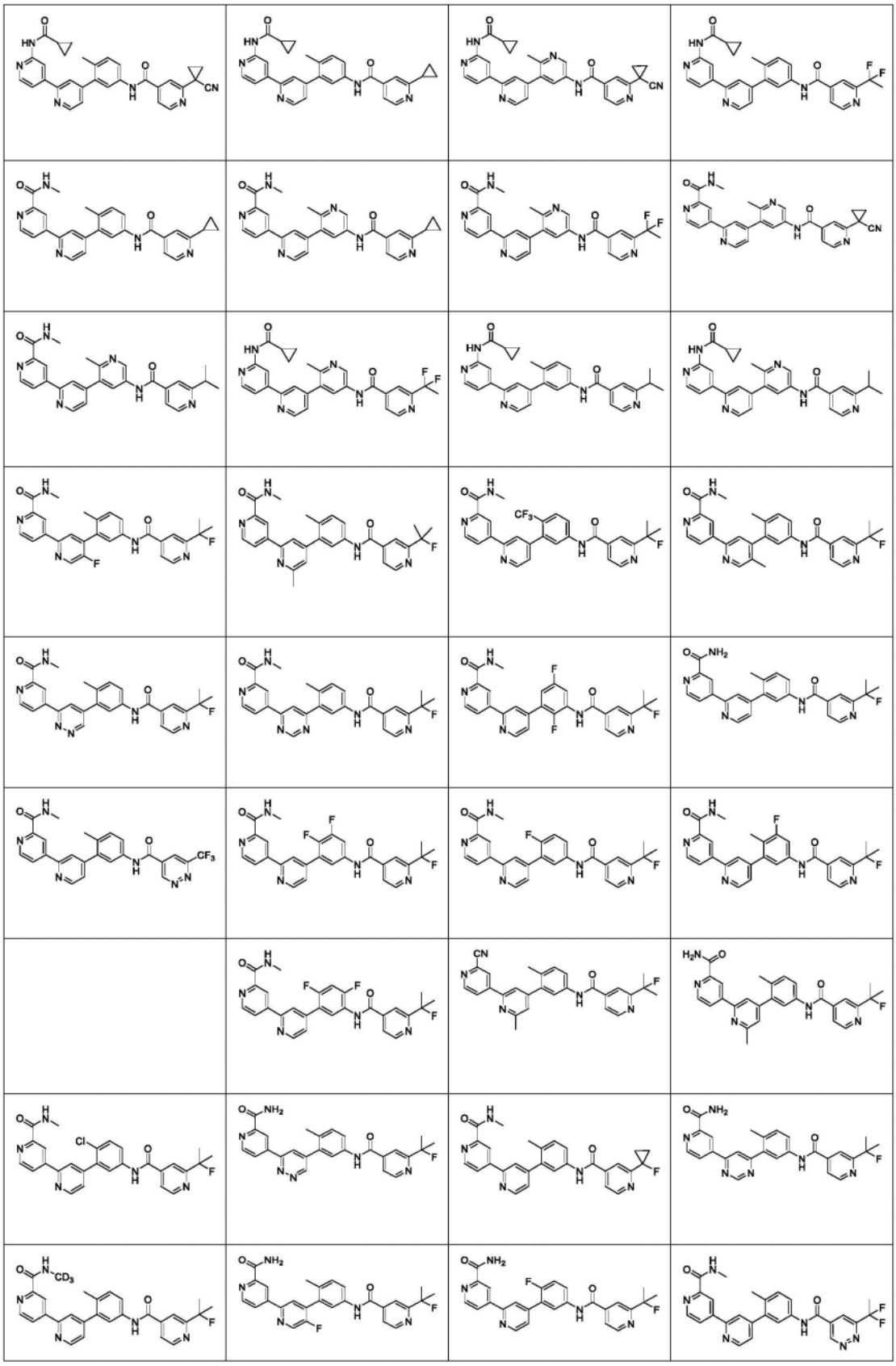


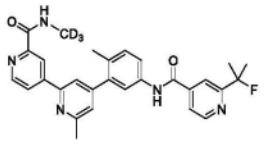
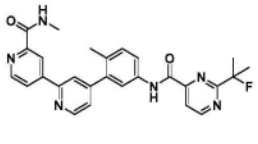
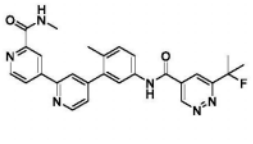
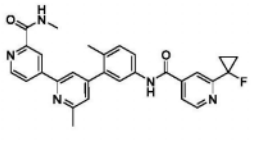
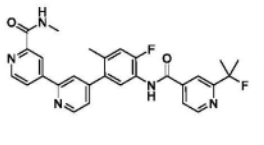
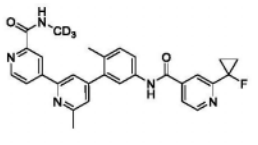
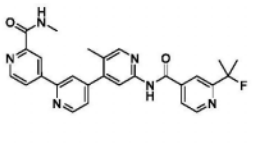
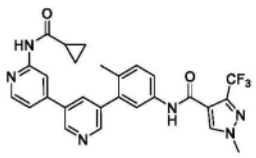
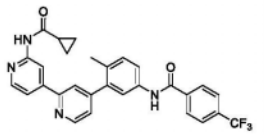
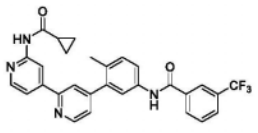
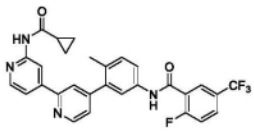










以及其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体和互变异构体。

90.一种药物组合物,其包含如权利要求1至89中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或赋形剂。

91.一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的如权利要求1-89中任一项的化合物,或者如权利要求90的药物组合物。

92.如权利要求91的方法,其中该癌症选自下组:黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)或其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号转导通路活化引起的癌症。

93.如权利要求91或92的方法,其中该癌症具有BRAF致癌突变。

94.如权利要求91-93中任一项的方法,其中该癌症具有RAS致癌突变。

95.如权利要求94的方法,其中该RAS致癌突变为RAS Q61R或Q61K突变。

96.如权利要求91至95中任一项的方法,其中该癌症具有NF1致癌突变。

97.一种治疗有需要的患者的病症的方法,该病症选自下组:黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)、其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号转导通路活化引起的癌症,该方法包括向该患者施用治疗有效量的如权利要求1-89中任一项的化合物或者如权利要求90的药物组合物。

RAF激酶抑制剂及其使用方法

交叉引用

[0001] 本申请要求2021年12月9日申请的美国临时申请US63/287,873和2022年7月29日申请的美国临时申请US63/393,445的优先权,所述临时申请均以全文引用的方式并入本文。

背景技术

[0002] 已知BRAF的BRAF V600X(也即V600E)突变形式为致癌的,且现在有多种BRAF抑制剂市售,以抑制黑色素瘤及其他癌症中致癌BRAF V600E的信号转导。BRAF V600E作为单体来传导信号,且具有不依赖于RAS的上游控制的组成型活性。市售的BRAF V600E抑制剂,包括维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)和康奈非尼(encorafenib)。

[0003] 除BRAF V600X突变体以外,BRAF的几乎所有其他致癌形式通过形成同二聚体(BRAF-BRAF二聚体)或异二聚体(例如BRAF-CRAF二聚体)来传导信号,难以用BRAF抑制剂(如维罗非尼、达拉非尼和康奈非尼)治疗。这类二聚体在由BRAF融合物、非典型BRAF突变驱动的癌症或RAS突变癌症中形成。

[0004] 致癌BRAF融合物来源于基因体重排,将编码激酶域的BRAF基因的3'部分置于另一基因的5'位置之后。重排的结果为表达致癌蛋白,由于基因体重排导致BRAF的N端自抑制域缺失,所述致癌蛋白表现出组成性激酶活性。这些BRAF融合物由于自发性二聚化而展现组成性激酶活性,且因此能够在癌细胞中进行异常信号转导,而与上游效应子或调节机制无关。此外,一些5'易位重排基因促使N端域能够进一步诱导二聚化,从而增强BRAF融合蛋白激酶域的活化二聚化。由于这些基因体重排的表达受5'-伴侣的启动子控制,因此通常会由于高效或过度的启动子活性而导致BRAF融合转录本的过度表达。BRAF融合物是实体肿瘤中最常见的激酶易位之一。自2005年首次描述为乳头状甲状腺癌的致癌基因以来,已在至少15种不同的肿瘤类型中鉴别出数百种肿瘤,其中BRAF激酶域与110多种不同的5'-伴侣基因中的一个融合。BRAF融合物在乳头状甲状腺癌、星形细胞瘤、黑色素瘤中被发现,且也在耐药性EGFR突变型肺癌中鉴别出。BRAF融合蛋白以RAS非依赖性方式通过二聚化传导信号,且对许多BRAF抑制剂(如维罗非尼和达拉非尼)具有抗性,所述抑制剂不能抑制信号转导同二聚体BRAF融合物的两个原聚体。罕见的CRAF融合蛋白也已证明为肿瘤驱动因素。这类CRAF融合蛋白作为CRAF-CRAF同二聚体来传导信号。

[0005] 其他所谓的非典型BRAF突变,也导致自发性二聚化和与RAS控制无关的信号转导。与BRAF融合物一样,这些非典型BRAF突变体作为异常同二聚体来传导信号。

[0006] RAS突变型癌症占所有人类癌症的大约26-30%。RAS突变型癌症通过RAS→RAF→MEK→ERKMAPK信号转导通路传导信号。在该信号级联中,激酶失活的RAF单体(包含ARAF、BRAF、CRAF同功型)被募集至致癌RAS,其中RAS诱导激酶活性信号转导RAF二聚体的形成。被募集至突变型RAS的主要RAF异二聚体,为BRAF/CRAF异二聚体。

[0007] 组合型siRNA筛选方法将RAF鉴别为RAS突变型癌症中的显性节点,且BRAF和CRAF的共耗尽以及自噬基因ATG7的耗尽给出RAS突变型信号转导的最佳合成致死性抑制,且另

外提供抑制RAS突变型细胞与正常RAS野生型细胞中的信号转导的最佳治疗窗口。此外,已报导,抑制RAF→MEK→ERK路径与自噬抑制剂组合,有效地阻断了RAS突变型癌症的活体外和活体内生长。

[0008] 通过泛抑制RAF(特别是BRAF+CRAF)和ERK激酶活性来垂直抑制RAF→MEK→ERK路径,显示出在KRAS突变型胰腺癌细胞、类器官研究以及KRAS突变型胰腺癌的鼠类模型中在阻断MAPK路径信号转导方面的违背常规的高度协同作用。对RAF(BRAF+CRAF)和MEK激酶活性的垂直抑制,也显示在KRAS突变型肿瘤中具有协同作用。

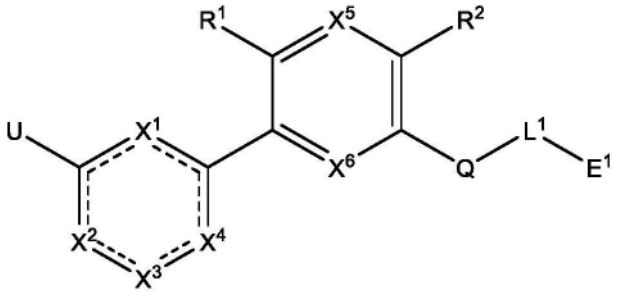
[0009] 抑制BRAF和CRAF同功型的重要性,以及抑制剂成功结合且抑制信号转导RAF二聚体的两个原聚体的要求,已得到充分证明。RAF抑制剂(尤其BRAF抑制剂)未能成功结合且抑制RAS突变型癌症中信号转导RAF二聚体的两个原聚体,导致矛盾的路径刺激,而非所需路径抑制。这类BRAF抑制剂为治疗RAS突变型癌症的禁忌。

[0010] 需要鉴别可抑制多种RAF同功型的RAF抑制剂。特别是,需要鉴别可抑制BRAF和CRAF同功型的RAF抑制剂。尤其,需要鉴别可抑制信号转导BRAF/BRAF同二聚体中存在的RAF原聚体和BRAF/CRAF异二聚体中的两种原聚体的RAF抑制剂。这类泛RAF抑制剂,在治疗BRAF V600X驱动的癌症、非典型BRAF突变的癌症、BRAF融合癌症、CRAF融合癌症和RAS突变型癌症中发现了其效用。

发明概述

[0011] 本文描述作为RAF抑制剂的化合物及其使用方法。在一些实施方案中,所述化合物为BRAF或CRAF抑制剂。在一些实施方案中,所述化合物可用于治疗由RAS或BRAF的致癌形式驱动的癌症。在一些实施方案中,所述化合物抑制BRAF和CRAF同功型。在一些其他实施方案中,所述化合物抑制在信号转导BRAF/BRAF同二聚体中存在的RAF原聚体和在信号转导BRAF/CRAF异二聚体中存在的两种原聚体。在一些其他实施方案中,所述化合物抑制在信号转导同二聚体或异二聚体中存在的ARAF、BRAF和CRAF。

[0012] 在一实施方案中,本发明提供由式I表示的化合物:



式I

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3;其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

当X^2为N时,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

当X^3为N时,X^2选自下组:N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

X^5独立地选自下组:CH、CF和N;

X^6独立地选自下组:CH和CF;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

U为任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基$(CH_2)_m NH-$;其中该任选地经取代的杂环基或杂环基$(CH_2)_m NH-$在每次出现时独立地任选经一或多次出现的R^{9}取代;

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

p在每次出现时独立地为0、1或2;和

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

其限制条件为

当X^1和X^2为N，X^5和X^6各自独立地选自CH和CF，X^4为CR^3，R^3选自H和烷基，X^3为C-L^3-E^3，且L^3为直接键时，E^3不为吗啉基；或

当X^1和X^4为N，X^5和X^6各自独立地选自CH和CF，X^2为C-L^2-E^2，L^2为直接键，E^2选自H和烷基，X^3为C-L^3-E^3，且L^3为直接键时，E^3不为吗啉基；或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2，R^4为H，且各L^2为直接键时，各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环；或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3，R^4为H，且各L^3为直接键时，各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环；或

当L^1为直接键时，则E^1不为N-键合的杂环基；

当X^6为CH，X^5为CH或CF，X^4为CR^3，X^3为N，Q为-C(O)NH-，L^1为直接键，且E^1选自下组：C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时，X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2；或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时，E^1不为H；或

当Q为-NH-C(O)-时，L^1-E^1不为未经取代的甲基；或

当X^3为N，X^1为CH或N，X^4为CH，X^5和X^6为CH，X^2为CH或C-NH_2，且Q为-C(O)-NH-时，则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0013] 在另一实施方案中，本文描述一种药物组合物，其包含本文所述的化合物(例如，如本文所述的本发明化合物)和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0014] 在另一实施方案中，本文描述一种治疗有需要的患者的癌症的方法，其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如，如本文所述的本发明化合物)。

[0015] 在另一实施方案中，本文描述一种治疗有需要的患者的病症的方法，该病症选自下组：组织细胞增多症、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)及其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号转导通路活化引起的癌症，该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如，如本文所述的本发明化合物)。

发明详述

[0016] 本发明的特点及其他细节现将加以更明确的描述。本说明书、实施例和所附权利要求书中所采用的特定术语在此处汇集。这些定义应依据本发明的剩余部分且如本领域技术人员所理解来阅读。除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语具有如本领域技术人员通常所理解的含义相同的含义。

定义

[0017] 本申请中所阐述的定义旨在阐明本申请全文所用的术语。

[0018] 除非另有定义，否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与熟知本申请主题的本领域技术人员通常所了解相同的含义。除非相反地说明，否则如说明书和随附权利要求书中所用，以下术语具有为了促进了解本发明而指定的含义。

[0019] 当展示连至取代基的键与连接环中的两个原子的键交叉时，则这类取代基可键合至该环上的任何原子。若所列取代基未指示这类取代基经由其键合至指定式的化合物的其

余部分的原子,则这类取代基可经这类取代基中的任何原子键合。仅当取代基、取代基位置和/或变量的组合产生稳定化合物时,可允许这类组合。

[0020] 如本文所用,除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一(a/an)”和“该/所述(the)”涵盖复数个指代物。

[0021] 如本文所用,术语“本文”是指整个申请。

[0022] 如本文所用,“氘化”是指至少一个氢原子经氘取代。在氘化的化合物的任何样品中,化合物的一些离散分子在指定位置可能具有氢而非氘。然而,在指定位置具有氘的氘化化合物的分子百分比将远大于天然存在的化合物。氘化位置处的氘是富集的。

[0023] 如本文所用,术语“任选的(optional)”或“任选地(optionally)”是指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,且该描述包括其中该事件或情形发生的情况以及不发生的情况。例如,“任选地经取代的烷基”是指烷基可经取代以及烷基未经取代的情况。

[0024] 应了解,本领域技术人员可对所公开化合物的取代基和取代模式进行选择,以产生可易于通过本领域中已知的技术以及下文阐述的那些方法从容易获得的起始物质合成的化学稳定化合物。若取代基其自身经超过一个基团取代,则应理解,这些多个基团可在同一碳上或不同碳上,只要产生稳定结构即可。

[0025] 如本文所用,术语“任选地经取代”是指既定结构中的一至六个氢原子经指定取代基的基团取代,该取代基包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、卤素、烷基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤烷基、卤烷氧基、-OC(=O)-CH_2-O烷基。优选地,“任选地经取代”是指既定结构中的一至四个氢原子经上文所提及的取代基取代。更优选地,一至三个氢原子经如上文所提及的取代基取代。应理解,取代基可进一步经取代。

[0026] 如本文所用,术语“经取代”是指主链的一或多个碳上具有取代氢的取代基的部分。应了解“取代”或“经取代”包括暗示的限制条件,即这类取代根据经取代原子和取代基的准许价数,且取代产生稳定化合物,例如其不自发地经历转换(如通过重组、环化、消除等)。如本文所用,涵盖术语“经取代”以包括有机化合物的所有可容许取代基。在一广泛方面中,准许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支和未分支、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当的有机化合物,可容许的取代基可为一个或多个且相同或不同的。出于本申请的目的,诸如氮的杂原子可具有氢取代基,和/或本文所描述的满足杂原子价数的有机化合物的任何容许取代基。

[0027] 取代基可包括本文所述的任何取代基,例如这类取代基,若未另外规定,可包括例如卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应理解,取代基本身在适当时可经取代。例如,经取代烷基的取代基可包括经取代和未经取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸酯和亚膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、磺酰胺基、胺磺酰基和磺酸酯)和硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、-CF_3、-CN及其类似基团。除非特别陈述为“未经取代”,否则在本文中提及化学部分应理解为包括经取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含地包括经取代的变体与未经取代的变体。

[0028] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链非芳族烃。通常,除非另外定

义,否则直链或支链烷基具有1至约20个碳原子,优选1至约10个,例如可为C_1-C_{10}烷基,或例如C_1-C_6烷基。直链和支链烷基的实例包括(但不限于):甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基及其类似基团。此外,如贯穿说明书、实施例和权利要求书所用的,术语"烷基"旨在包括"未经取代的烷基"和"经取代的烷基"两者,后者是指具有取代基取代烃主链的一或多个碳上的氢的烷基部分。"烷基"可任选地经取代。

[0029] 术语"C_x-C_y"当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分结合使用时,旨在包括链中含有x至y个碳的基团。例如,术语"C_x-C_y"是指链中含有x至y个碳的经取代或未经取代的饱和烃基,包括直链烷基和支链烷基,包括卤烷基,如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。C_0烷基在基团位于末端位置时指示氢,若位于内部则指示一键。

[0030] 如本文所用,术语"烃基"是指通过碳原子键合的基团,该基团不具有=O或=S取代基,且通常具有至少一个碳-氢键和主要碳主链,但可任选包括杂原子。因此,就本申请而言,诸如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基的基团视为烃基,但诸如乙酰基(其连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而非碳连接)的取代基则不是。烃基包括但不限于:芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。"烃基"可任选地经取代。

[0031] 如本文所述,Q可为酰胺键-NH-C(O)-或逆酰胺键-C(O)-NH-。酰胺键-NH-C(O)-,出现在酰胺键的-NH直接连接至如本文所述的含有R^1和R^2的环时(例如,在式I、I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物中)。逆酰胺键-C(O)-NH-定义为,其中逆酰胺键的-NH直接连接至如本文所述的E^1(例如,在式I、I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物中)。

[0032] 如本文所用,术语"烷氧基"是指与附接至核心结构的氧原子键合的直链或支链、饱和脂族(烷基)烃基。优选地,烷氧基具有一至六个碳原子,也即可为C_1-C_6烷氧基。烷氧基的实例包含(但不限于):甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基及其类似基团。"烷氧基"可任选地经取代。

[0033] 如本文所用,术语"烷氧基烷基"是指经烷氧基取代的烷基(如上文所定义),且可由通式烷基-O-烷基表示。烷氧基烷基的实例包括但不限于:甲基-O-亚乙基-、乙基-O-亚乙基-。"烷氧基烷基"可任选地经取代。

[0034] 如本文所用,术语"卤烷基"是指烷基(如上文所定义)经一或多个卤素取代。例如,单卤烷基可具有氯、溴、碘或氟原子。二卤和多卤烷基可具有两个或更多个相同或不同的卤素原子。卤烷基的实例包括但不限于:氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基及其类似基团。"卤烷基"可任选地经取代。

[0035] 如本文所用,术语"卤烷氧基"是指烷氧基的一或多个氢原子经一或多个卤素取代的基团。"卤烷氧基"的代表性实例包括但不限于:二氟甲氧基(-$OCHF_2$)、三氟甲氧基(-OCF_3)

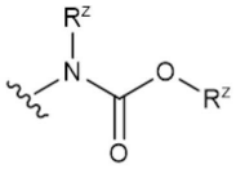
或三氟乙氧基(-OCH_2CF_3)。“卤烷氧基”可任选地经取代。

[0036] 如本文所用,术语“芳基”包括经取代或未经取代的单环芳族基,其中环上的每一原子为碳。环优选为5元至7元环,更优选为6元环。术语“芳基”也包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个邻接环(稠合环)所共享,所述两个邻接环中至少一个环为芳族,例如另一环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。术语“稠合”是指通过与第一环共享两个相邻原子而附接或形成第二环。术语“稠合”等效于术语“缩合”。芳基的实例包括但不限于:苯基、萘基、菲基、苯酚、苯胺或二氢茚基及其类似基团。除非另外规定,否则本文所述的所有芳基可任选地经取代。

[0037] 如本文所用,术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中一或多个原子为两个邻接环所共享,例如所述环为“稠环”。多环中的每个环可经取代或未经取代。在某些实施方案中,多环中的每个环在环中含有3至10个,优选5至7个原子。

[0038] 如本文所用,术语“酰基”是指基团-C(=O)-R^w,其中R^w为任选地经取代的烷基。“酰基”的实例包括但不限于,其中R^w为C_1-C_{10}烷基(C_1-C_{10}酰基),或C_1-C_6-烷基(C_1-C_6酰基)的情形。在一些实施方案中,任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:H、OH、烷氧基、氰基、F和氨基。“酰基”的其他实例包括:-C(=O)-CH_3、-C(=O)-CH_2-CH_3、-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3或-C(=O)-$CH(CH_3)_2$。

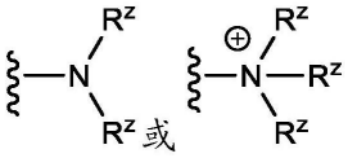
[0039] 如本文所用,术语“氨甲酰基”是指由以下表示的基团:



[0040] 其中R^z独立地表示氢或任选地经取代的烃基,或R^z基团与其所连接的-N-C(=O)-O-部分一起完成环结构中具有5至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

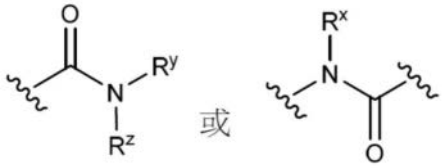
[0041] 如本文所用,术语“甲酰基”是指基团-C(=O)H。

[0042] 如本文所用,术语“胺”和“氨基”是指未经取代和经取代的胺及其盐,例如可由下式表示的部分:



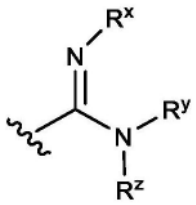
其中R^z独立地表示氢或任选地经取代的烃基,或R^z基团与其所连接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

[0043] 如本文所用,术语“酰胺”和“酰胺基”各是指由以下表示的基团:



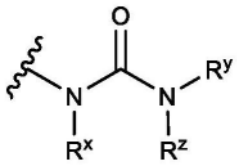
其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选地经取代的烃基,或R^y和R^z与其所连接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

[0044] 如本文所用,术语“脒”是指由以下表示的基团:



其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选地经取代的烃基,或R^y和R^z基团与其所连接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

[0045] 如本文所用,术语“脲”是指由以下表示的基团:



其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选地经取代的烃基,或R^y和R^z与其所连接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

[0046] 如本文所用,“烷基氨基”和“烷基胺”是指经至少一个烷基取代的如上文所定义的氨基。

[0047] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指经氨基取代的烷基。

[0048] 如本文所用,术语“酰胺基烷基”是指经酰胺基取代的烷基。

[0049] 如本文所用,术语“氰基烷基”是指经氰基取代的烷基。

[0050] 如本文所用,术语“烷硫基”是指经烷基取代的硫醇基且可由通式烷基-S-表示。

[0051] 如本文所用,术语“硫烷基”是指经硫醇基取代的烷基。

[0052] 如本文所用,术语“羟烷基”是指经羟基取代的烷基。

[0053] 如本文所用,单独或与其他术语组合的术语“环烷基”是指完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环、双环和三环。一般而言,除非另外定义,否则单环环烷基具有3至约10个碳原子,更典型地具有3至8个碳原子(例如C_3-C_{10}环烷基,或例如C_3-C_6环烷基)。单环环烷基的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及其类似基团。双环环烷基的第二环,或三环环烷基的第二环或第三环,可选自饱和、不饱和和芳族环。环烷基包括双环和三环分子,其中两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合环烷基”是指双环或三环环烷基,其中环各自与另一环共享两个相邻原子。稠合双环环烷基的第二环,或稠合三环环烷基的第二或第三环,可选自饱和、不饱和和芳族环。“环烯基”为含有一或多个双键的环烃。环烷基可进一步经烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、经羰基取代的烷基、-CF_3、-CN及其类似基团取代。环烷基可替代地为具有多于两个环的多环。多环环烷基的实例包括:桥联、稠合和螺环碳环基。

[0054] 如本文所用,术语“环烷基烷基”是指经环烷基取代的烷基。

[0055] 如本文所用,术语“碳环”或“碳环的”包括双环分子,其中两个环之间共享一、二或三个或更多个原子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中各环与另一环共享两个相邻原子。稠合碳环的各环可选自饱和、不饱和和芳族环。在一示例性实施方案中,芳环(例如苯基)可与饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。饱和、不饱和和芳族双环的任何组合,在价数准许时包括于碳环的定义中。示例性“碳环”包括:环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]

庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性稠合碳环包括:十氢萘、4,5-萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可在任何一或多个能够携带氢原子的位置经取代。

[0056] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN基团。

[0057] 如本文所用,术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指-OH基团。

[0058] 如本文所用,单独或与其他术语组合的术语“卤基”或“卤素”是指氯、氟、溴和碘。

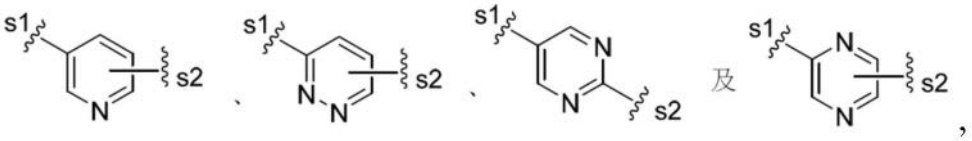
[0059] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢的外的任何元素的原子。示例性杂原子为氮(N)、氧(O)、硫(S)和硅(Si)。

[0060] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”和“杂环的”是指非芳族、饱和或部分饱和,包括单环、多环(例如双环、三环)桥联或稠合的3至15个成员的环系统,所述成员具有至少一个选自O、N、S、S(O)、$S(O)_2$、NH或C(O)的杂原子或杂基团,其余环原子独立地选自下组:碳、氧、氮和硫。“杂环基”的实例包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、恶唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二恶烷基、二氧硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吲哚啉基、吲哚啉基甲基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、吖辛因基、色烷基、氧杂蒽基及其N-氧化物。杂环烷基取代基的附接可通过碳原子或通过杂原子发生。杂环烷基可任选通过一或多个前述基团经一或多个适合基团取代。优选地,“杂环基”是指选自下组的5元至6元环:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、恶唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二恶烷基及其N-氧化物。更优选地,“杂环基”包括:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基和哌啶基。所有杂环基任选地经一或多个前述基团取代。

[0061] 如本文所用,术语“杂芳基”是指括经取代或未经取代的芳族单环结构,优选地5元至7元环,更优选地5元至6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选地一至四个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂芳基”也是指含有至少一个杂原子且具有两个或更多个环状环(双环、三环或多环)的经取代或未经取代芳族或部分芳族环系统,其含有8至20个环原子,合适地5至10个环原子,其可共价连接或稠合,其中两个或更多个原子为两个邻接环所共享,其中所述环中的至少一个为杂芳族的,例如,另一环状环可为:环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。所述环可含有N或S原子,其中该N或S原子任选地经氧化,或该N原子任选地经季铵化。所有杂芳基任选地经取代。杂芳基部分的任何适合环位置,可与所定义的化学结构共价连接。杂芳基的实例包括但不限于:呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、噌啉基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、恶二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、酞嗪基、噻蒽、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噁呤基、喋啶基、9H-咔唑基、α-咔啉、吲哚嗪基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噁呤基、苯并噻二唑基、苯并恶二唑基、苯并三唑基、苯并三氮唑基(benzotriadiazolyl)、7-氮杂吲哚基、7-氮杂吲唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、恶唑酮吡啶基、恶唑酮嘧啶基、咪唑啉酮吡啶基、咪唑啉酮嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、四氢萘啶基、四氢吡啶酚嘧啶基、二氢萘啶酮基、萘啶酮基、恶嗪酮吡啶基、恶嗪酮嘧啶基、咔唑基、二苯并噻吩

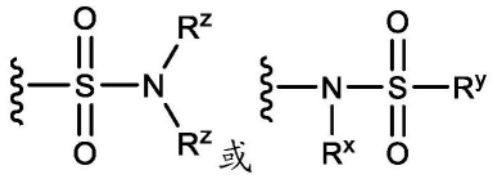
基、吖啶基及其类似基团。

[0062] 关于如本文所述的E^1,E^1并非选自下组的环:



其中s1为与L^1共价连接的位点;且s2为与H或任选地经取代的取代基共价连接的位点。

[0063] 如本文所用,术语“磺酰胺(sulfonamide)”由以下表示:



其中R^x、R^y和R^z在每次出现时独立地表示氢、任选地经取代的烃基,或R^z基团与其所连接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环,其可任选地经取代。

[0064] 如本文所用,术语“砜”或“磺酰基”是指基团-$S(O)_2$-R^{6d},其中R^{6d}表示任选地经取代的烃基。

[0065] “组合疗法”为包括向有需要的患者施用两种或更多种治疗剂,例如本发明化合物和MAPK路径抑制剂的治疗。

[0066] “疾病”、“病症”和“病况”在本文中可互换使用。

[0067] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选人类。本文所描述的化合物不仅可施用至诸如人类的哺乳动物,且也可施用至其他哺乳动物,诸如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如狗、猫及其类似动物)、农畜(例如母牛、绵羊、猪、马及其类似动物)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其类似动物)。

[0068] 如本文所用,MAPK路径为包含RAS→RAF→MEK→ERK的信号转导路径。

[0069] “MAPK路径抑制剂”为MAP激酶信号转导通路的抑制剂。该路径的抑制剂包括:RAS抑制剂(例如AMG-510、MRTX 849)、RAF抑制剂(例如达拉非尼、维罗非尼、LY3009120、康奈非尼)、MEK抑制剂(例如曲美替尼(trametinib)、贝美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib))和ERK抑制剂(例如优立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、ERAS-007)。术语“MAPK路径抑制剂”和“MAPK激酶抑制剂”在本文中可互换使用。

[0070] “药学上或药理学上可接受”包括当适当地向动物或人类施用时不产生不良、过敏或其他不当反应的分子实体和组合物。对于人类施用,制剂应满足如FDA生物制剂标准办公室(FDAOffice of Biologics standards)所要求的无菌性、发热性和通用安全和纯度标准。

[0071] 如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物施用兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等张剂和吸收延迟剂以及其类似物。所述介质和药剂用于药物活性物质的用途,在本技术领域中众所周知。组合物也可含有提供补充、额外或增强型治疗功能的其他活性化合物。

[0072] 如本文所用,术语“药物组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载剂一起

配制的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0073] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐(pharmaceutically acceptable salt(s))”是指具有可存在于组合物中所使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本质上为碱性的本发明组合物中所包括的化合物,能够与各种无机酸和有机酸一起形成广泛多种的盐。可用于制备所述碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸,为形成无毒酸加成盐的酸;所述无毒酸加成盐,也即含有药理学上可接受的阴离子的盐,其包括但不限于:苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水扬酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡萄糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(也即1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本质上为酸性的本发明组合物中所包括的化合物,能够与各种药理学上可接受的阳离子一起形成碱盐。所述盐的实例包括:碱金属盐或者碱土金属盐,具体地钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐和铁盐。包括碱性或者酸性部分的本发明组合物中所包括的化合物,也可与各种氨基酸一起形成药学上可接受的盐。本发明化合物可含有酸性基团和碱性基团;例如,一个氨基和一个羧酸基。在这类情况下,化合物可以酸加成盐、两性离子或碱盐的形式存在。

[0074] 本发明化合物可含有一或多个手性中心,且因此以立体异构体的形式存在。术语“立体异构体”当在本文中使用时,由所有对映异构体或非对映异构体组成。根据立体生成碳原子周围的取代基的构型,这些化合物可由符号“R”或“S”指定,但本领域技术人员将认识到结构可隐含地表示手性中心。这些化合物也可基于其光学旋转性质,由“(+)”和“(-)”指定。本发明所描述的化合物涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。对映异构体或非对映异构体的混合物在命名法中可指定为符号“(±)”,但本领域技术人员应认识到,结构可隐含地表示手性中心。

[0075] 在本说明书中,术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医学医生或其他临床师正寻求的,将引起组织、系统或动物(例如,哺乳动物或人类)发生生物学或医学反应的本发明化合物的量。本文所描述的化合物以治疗有效量施用以治疗病症。

[0076] “治疗”包括引起病况、疾病、病症等改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或消除。

[0077] 本发明也涵盖与本文所叙述的化合物一致的经同位素标记的化合物,不同的处在于:一或多个原子经原子质量或质量数不同于自然界中通常所见的原子质量或质量数的原子取代。可掺入至所公开化合物中的同位素的实例包括:氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。例如,本发明化合物可具有一或多个经氘取代的H原子。

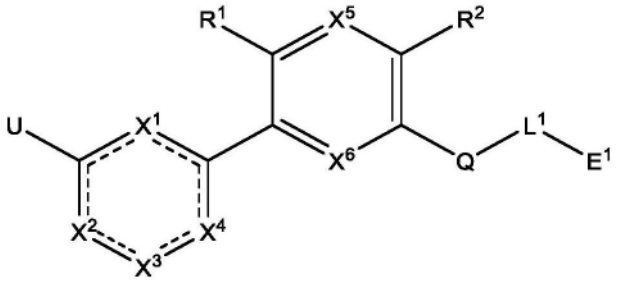
[0078] 所公开化合物的单个对映异构体和非对映异构体,可由含有不对称或立体对称中心的市售起始材料以合成方式制备,或通过制备外消旋混合物,随后通过本领域技术人员熟知的解析方法来制备。这些解析方法是通过以下例示:(1)将对映异构体的混合物附接至手性助剂,通过再结晶或者层析分离非对映异构体的所得混合物,且从所述助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性解析剂形成盐,(3)在手性液相层析管柱上,直接分离光学对映异构体的混合物,或者(4)使用立体选择性化学或者酶试剂进行动力学解析。外消旋混合物也

可通过熟知的方法(如手性相液相层析或在手性溶剂中结晶化合物)来解析成其成分对映异构体。作为在产生新立构中心期间,或者在转化预先存在的立构中心期间,单一反应物形成立体异构体的不等混合物的化学或者酶反应的立体选择性合成,在本技术领域中众所周知。立体选择性合成涵盖对映和非对映立体选择性变换,且可涉和手性助剂的使用。例如,参见Carreira和Kvaerno,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

[0079] 如本文所用,"本发明化合物"包含式I、式I-A、式I-AA、式I-AB、式I-AC、式I-B、式I-BA、式I-C、式I-CA、式I-D、式I-DA、式I-DB、式I-E、式I-EA、式I-EB、式I-F、式I-FA、式I-G、式I-GA、式I-H、式I-HA、式I-J、式I-JA、式I-K、式I-KA、式I-L、式I-LA、式I-M、式I-N、式I-NA、式I-O、式I-OA、式I-P、式I-PA、式I-Q、式I-QA、式I-R、式I-RA、式I-S、式I-SA-i、式I-SA-ii和式I-T的化合物,或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体。

化合物

[0080] 在一个实施方案中,本文提供一种由式I表示的化合物:



式I

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

当X^2为N时,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

当X^3为N时,X^2选自下组:N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

X^5独立地选自下组:CH、CF和N;

X^6独立地选自下组:CH和CF;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

U为任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-;其中该任选地经取代的杂环基或杂环基$(CH_2)_mNH$-在每次出现时独立地任选经一或多次出现的R^9取代;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

p在每次出现时独立地为0、1或2;和

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^1和X^2为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^4为CR^3,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^1和X^4为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;

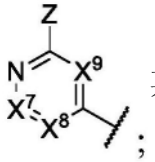
当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^4为CR^3,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,X^1为CH或N,X^4为CH,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0081] 在一些实施方案中,U为任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基-$(CH_2)_m$NH-;其中该任选地经取代的杂环基或杂环基-$(CH_2)_m$NH-在每次出现时独立地任选经一或多次出现的R^9取代。

[0082] 在一些实施方案中,U为  其中X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N,其限制条件为X^7、X^8和X^9中不超过一个为N;Z为-NHC(O)R^6、-NHC(O)OR^6或-C(O)NHR^7,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

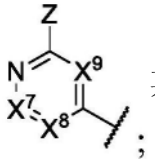
烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0083] 在一些实施方案中,U为  其中X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N,其限制条件为X^7、X^8和X^9中不超过一个为N;Z为-NHC(O)R^6,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

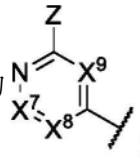
烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

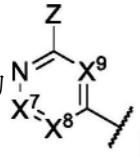
该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0084] 在一些实施方案中,U为  其中X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N,其限制条件为X^7、X^8和X^9中不超过一个为N;Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为甲基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为环丙基或环丁基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为环丙基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为H。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为$CH_2N(R^4)_2$。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-CN。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-OH。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-OMe。

[0085] 在一些实施方案中,U为  其中X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N,其限制条件为X^7、X^8和X^9中不超过一个为N;Z为-C(O)NHR^7,其中

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

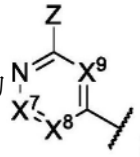
烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0086] 在一些实施方案中,Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基$(CH_2)_m$NH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9。

[0087] 在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为H。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为烷基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为甲基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为乙基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为异丙基。在一些实施方案中,Z为-NH_2。在一些实施方案中,Z为氨甲酰基。在一

些实施方案中,Z为甲酰基。在一些实施方案中,Z为甲氨基。在一些实施方案中,Z为乙氨基。在一些实施方案中,Z为β-羟基乙氨基。在一些实施方案中,Z为β-甲氧基乙氨基。在一些实施方案中,Z为杂环基。在一些实施方案中,Z为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在一些实施方案中,Z为吗啉基。在一些实施方案中,Z为杂环基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为氧杂环丁烷基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为氮杂环丁烷基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为四氢吡喃基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为杂芳基。在一些实施方案中,Z为吡唑基。在一些实施方案中,Z为恶唑基。在一些实施方案中,Z为恶二唑基。在一些实施方案中,Z为噻唑基。在一些实施方案中,Z选自下组:H、烷基和环烷基。在一些实施方案中,Z为H。在一些实施方案中,Z为甲基。在一些实施方案中,Z为乙基。在一些实施方案中,Z为异丙基。在一些实施方案中,Z为环丙基。

[0088] 在一些实施方案中,U为  ;其中X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N,其限制条件为X^7、X^8和X^9中不超过一个为N;Z为-NHC(O)OR^6,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

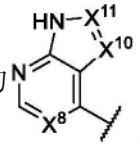
烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

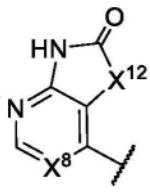
该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

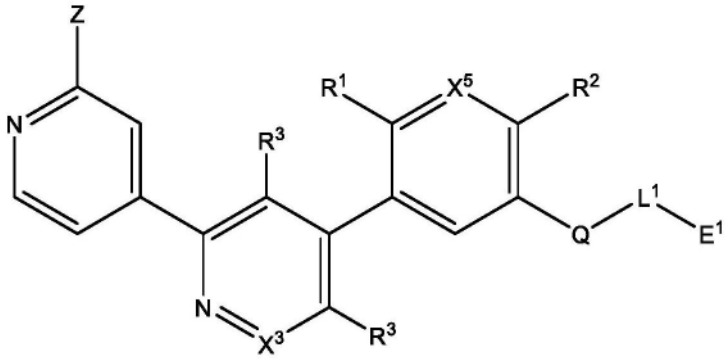
烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0089] 在一些实施方案中,U为  ,其中X^8、X^{10}和X^{11}各自独立地选自CH和N。

[0090] 在一些实施方案中,U为  ,其中X^8独立地选自CH和N;X^{12}为CH_2、CHF、CF_2、$CH(CH_3)$、$C(CH_3)_2$、NR^6或O。

[0091] 在一些实施方案中,化合物由式I-A表示:



式I-A

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰

基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^3选自$C-O-L^3-E^3$和$C-N(R^4)-L^3-E^3$,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、

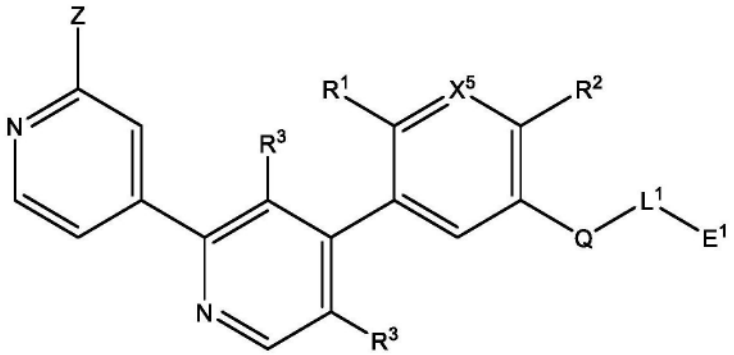
2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0092] 在一些实施方案中,化合物由式I-AA表示:



式I-AA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

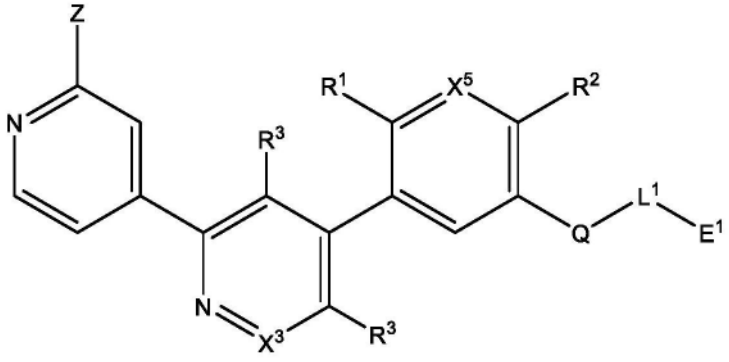
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0093] 在一些实施方案中,化合物由式I-AB表示:



式I-AB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:$C-L^3-E^3$、$C-O-L^3-E^3$和$C-N(R^4)-L^3-E^3$;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的单环杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

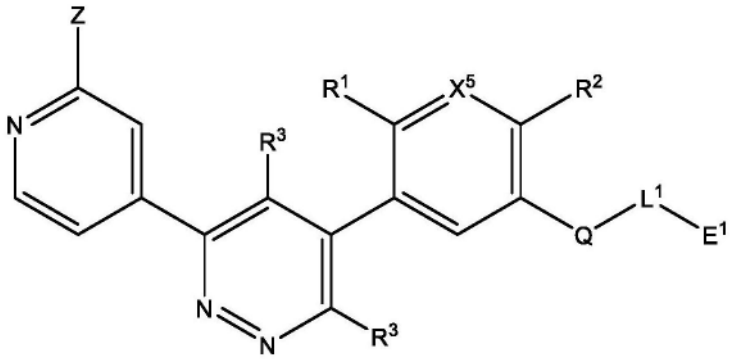
R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0094] 在一些实施方案中,化合物由式I-AC表示:



式I-AC

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷

基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、砜、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

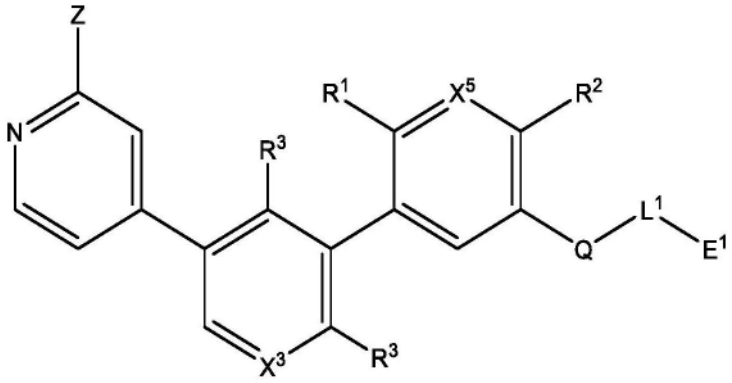
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0095] 在一些实施方案中,化合物由式I-B表示:



式I-B

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰

基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^{3}选自C-O-L^{3}-E^{3}和C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3},R^{4}为H,且各L^{3}为直接键时,各E^{3}不为含有0、1、

2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

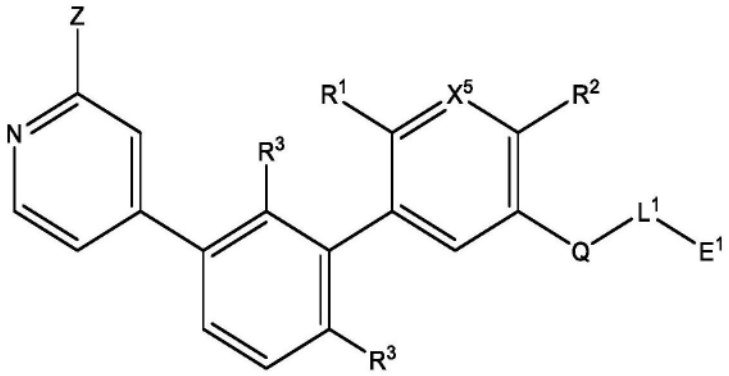
当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,R^3为H,X^5和X^6为CH,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0096] 在一些实施方案中,化合物由式I-BA表示:



式I-BA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

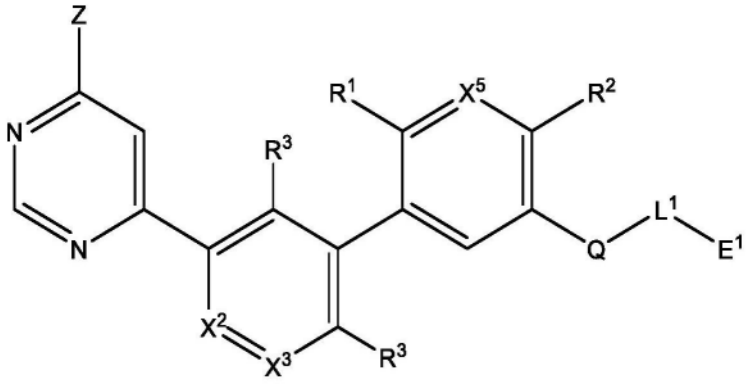
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0097] 在一些实施方案中,化合物由式I-C表示:



式I-C

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH_2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

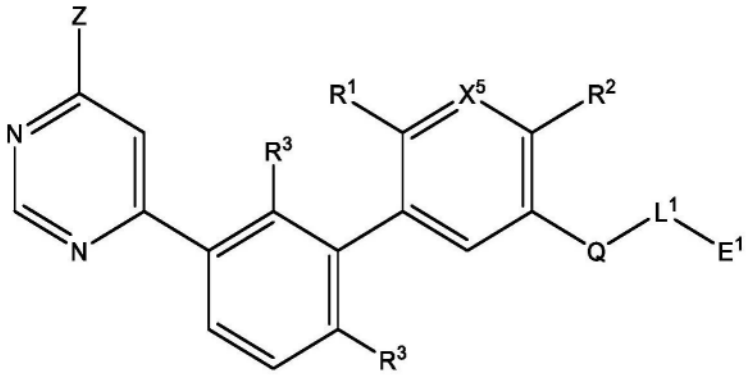
当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,R^3为H,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0098] 在一些实施方案中,化合物由式I-CA表示:



式I-CA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

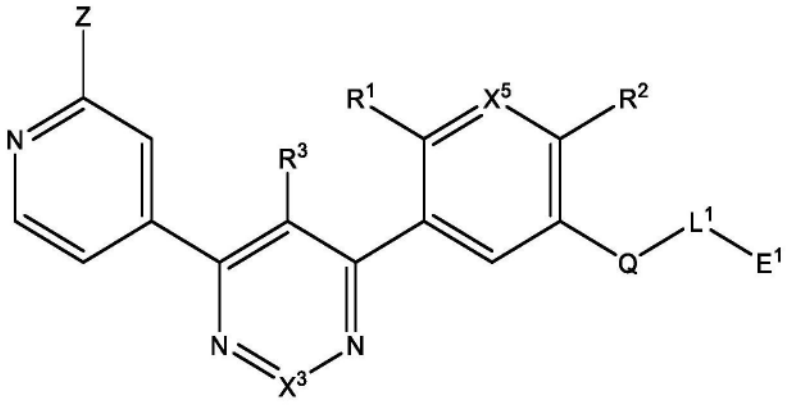
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0099] 在一些实施方案中,化合物由式I-D表示:



式I-D

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:CH、$C-L^3-E^3$、$C-O-L^3-E^3$和$C-N(R^4)-L^3-E^3$;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、

胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜，

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基，和

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基；

E^{31}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；

各p独立地为0、1或2；和

各m独立地为0、1、2、3或4；

其限制条件为

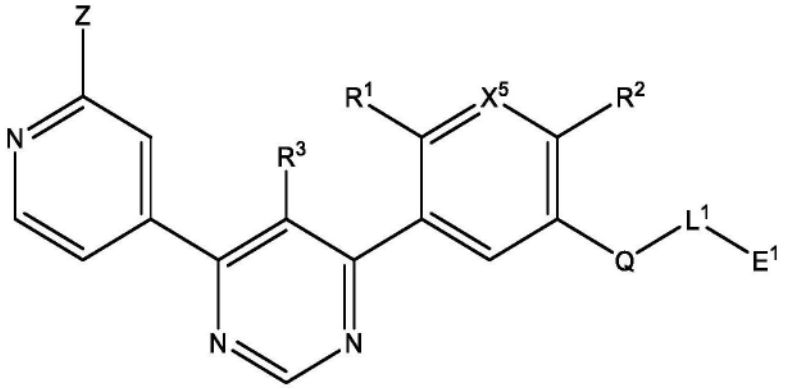
当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3，R^4为H，且各L^3为直接键时，各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环；或

当L^1为直接键时，则E^1不为N-键合的杂环基；或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时，E^1不为H；或

当Q为-NH-C(O)-时，L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0100] 在一些实施方案中，化合物由式I-DA表示：



式I-DA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

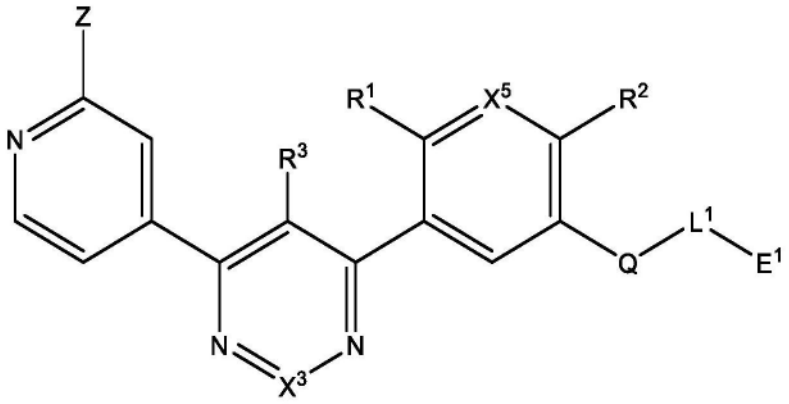
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0101] 在一些实施方案中,化合物由式I-DB表示:



式I-DB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的单环杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

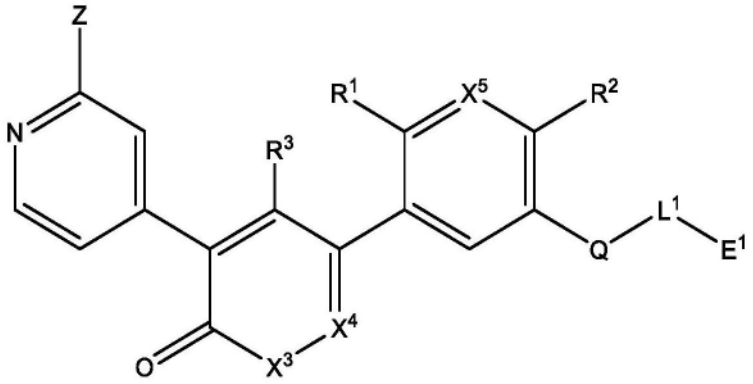
R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0102] 在一些实施方案中,化合物由式I-E表示:



式I-E

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3为$N-L^3-E^3$;

X^4选自CR^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

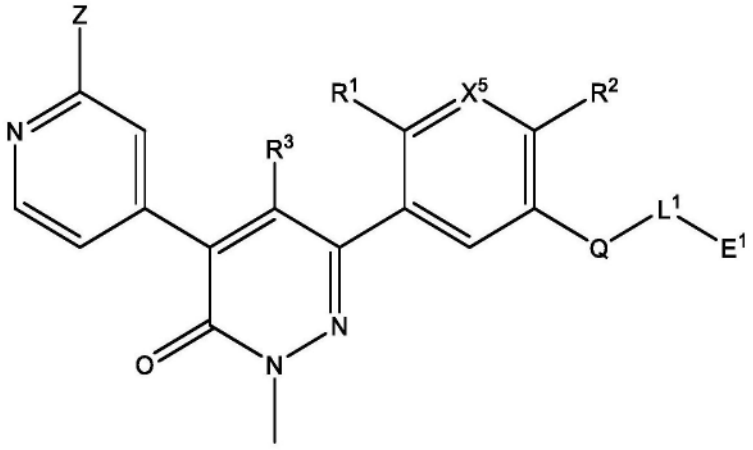
R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基。

[0103] 在一些实施方案中,化合物由式I-EA表示:



式I-EA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

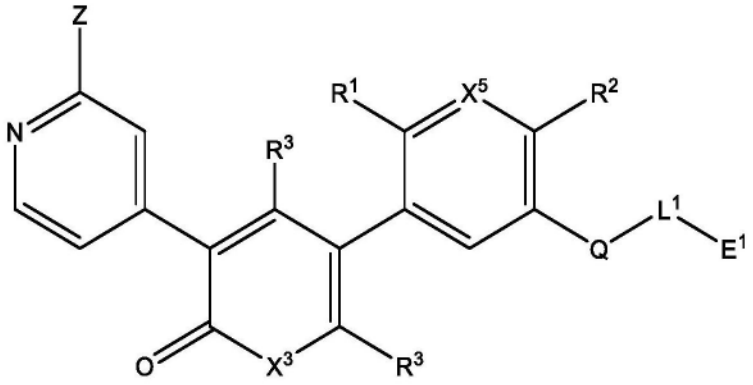
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0104] 在一些实施方案中,化合物由式I-EB表示:



式I-EB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3为N-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧

基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

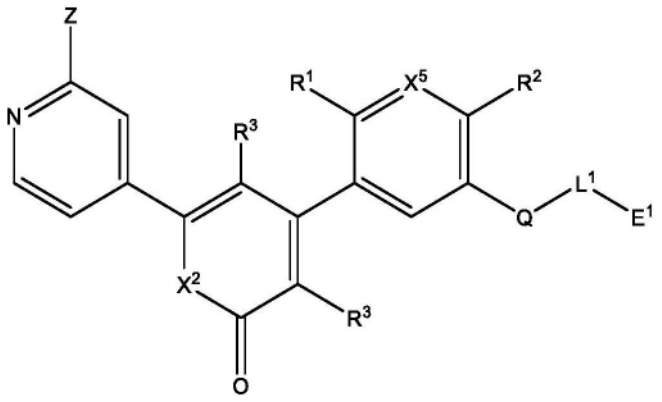
R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0105] 在一些实施方案中,化合物由式I-F表示:



式I-F

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2为N-L^2-E^2;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰

基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

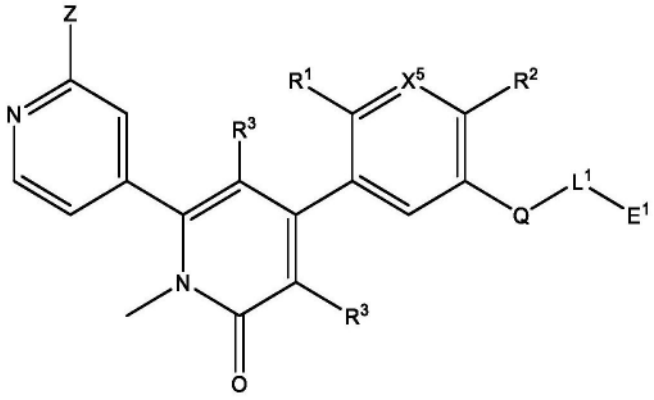
R^{9}选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为当L^{1}为直接键时,则E^{1}不为N-键合的杂环基。

[0106] 在一些实施方案中,化合物由式I-FA表示:



式I-FA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

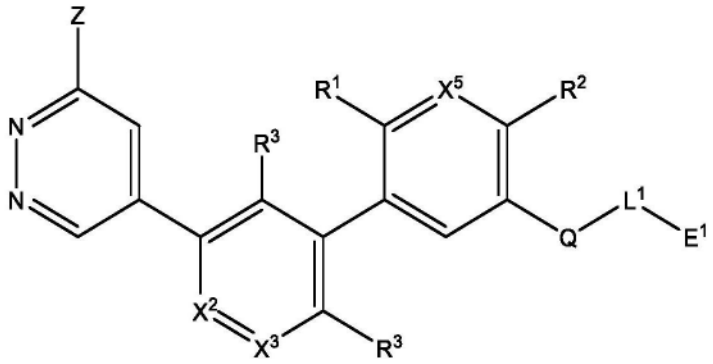
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0107] 在一些实施方案中,化合物由式I-G表示:



式I-G

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

X^3选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的

环烷基或杂环基环;

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

X^2和X^3均不为N;

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

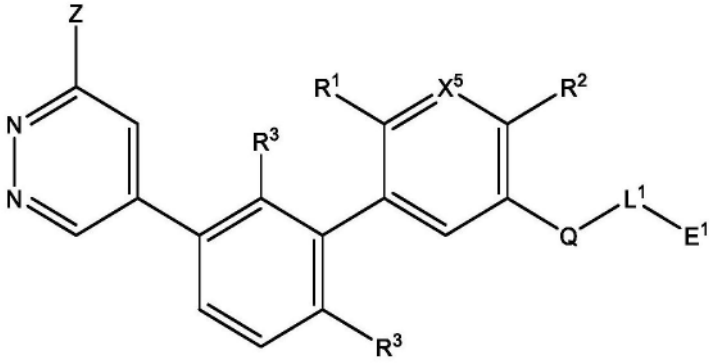
当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,R^3为H,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH时,则L^1-E^1不为经胺取

代的烷基。

[0108] 在一些实施方案中,化合物由式I-GA表示:



式I-GA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰

基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

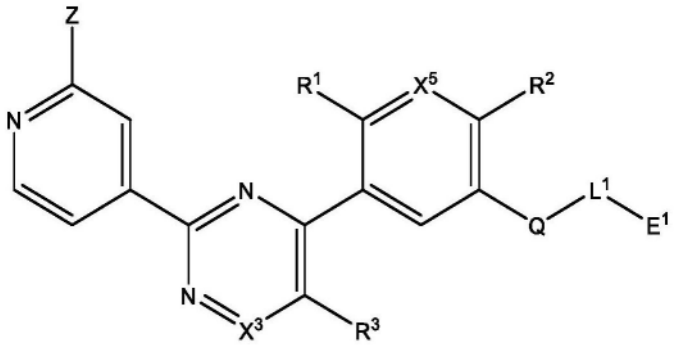
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0109] 在一些实施方案中,化合物由式I-H表示:



式I-H

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3选自下组:CH、$C-L^3-E^3$、$C-O-L^3-E^3$和$C-N(R^4)-L^3-E^3$;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

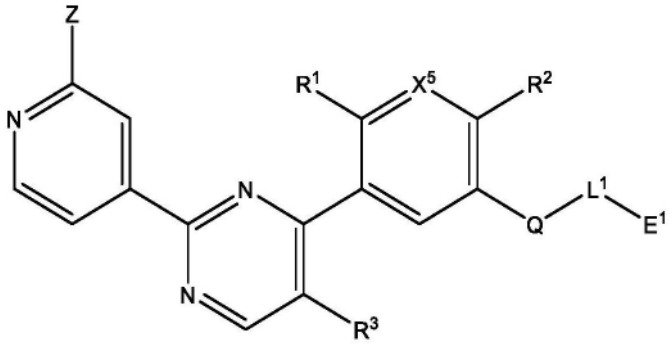
当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0110] 在一些实施方案中,化合物由式I-HA表示:



式I-HA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在

每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

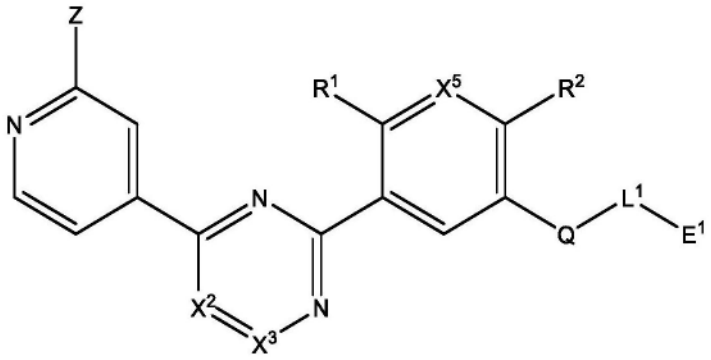
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0111] 在一些实施方案中,化合物由式I-J表示:



式I-J

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧

基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，和

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

E^{2}选自下组：羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基，其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基；

E^{21}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

E^{3}选自下组：羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜，

任选地经取代的杂环基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基，和

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基；

E^{31}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

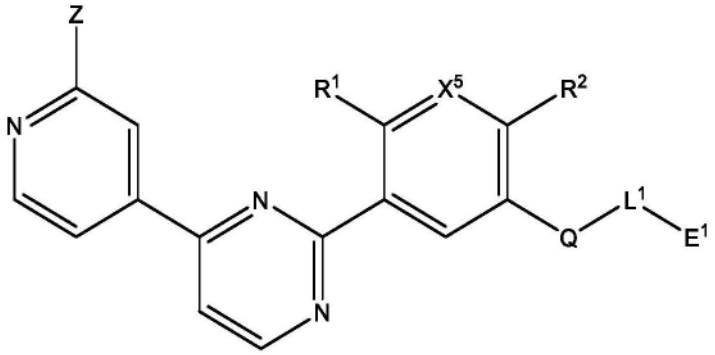
当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0112] 在一些实施方案中,化合物由式I-JA表示:



式I-JA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

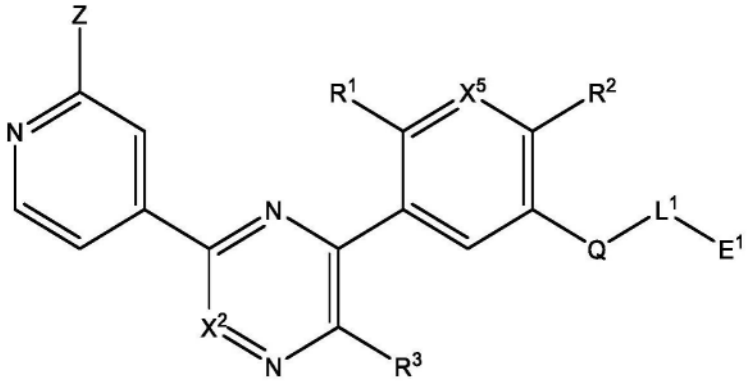
R^2选自下组:H和F;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、

酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0113] 在一些实施方案中,化合物由式I-K表示:



式I-K

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^{2}选自C-O-L^{2}-E^{2}和C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2},R^{4}为H,且各L^{2}为直接键时,各E^{2}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^{1}为直接键时,则E^{1}不为N-键合的杂环基;或

当X^{6}为CH,X^{5}为CH或CF,Q为-C(O)NH-,L^{1}为直接键,且E^{1}选自下组时:C_{3}-C_{8}环烷基、

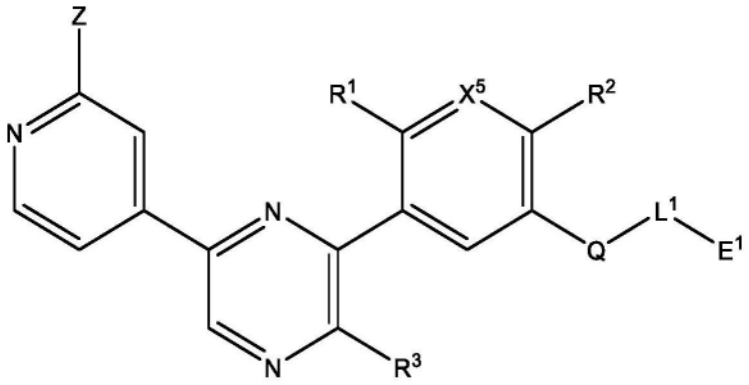
C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基，X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2；或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时，E^1不为H；或

当Q为-NH-C(O)-时，L^1-E^1不为未经取代的甲基；或

当R^3为H，X^5和X^6为CH，X^2为CH或C-NH_2，且Q为-C(O)-NH-时，则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0114] 在一些实施方案中，化合物由式I-KA表示：



式 I-KA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5选自下组：N、CH和CF；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，和

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

任选地经取代的芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基，其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基，

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代：环烷基、氰

基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

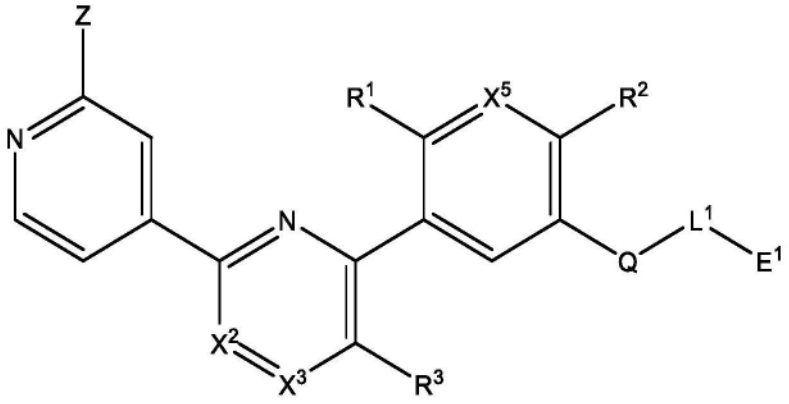
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0115] 在一些实施方案中,化合物由式I-L表示:



式I-L

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在

每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤

烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^{2}为N,R^{3}选自H和烷基,X^{3}为C-L^{3}-E^{3},且L^{3}为直接键时,E^{3}不为吗啉基;或

当X^{2}选自C-O-L^{2}-E^{2}和C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2},R^{4}为H,且各L^{2}为直接键时,各E^{2}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

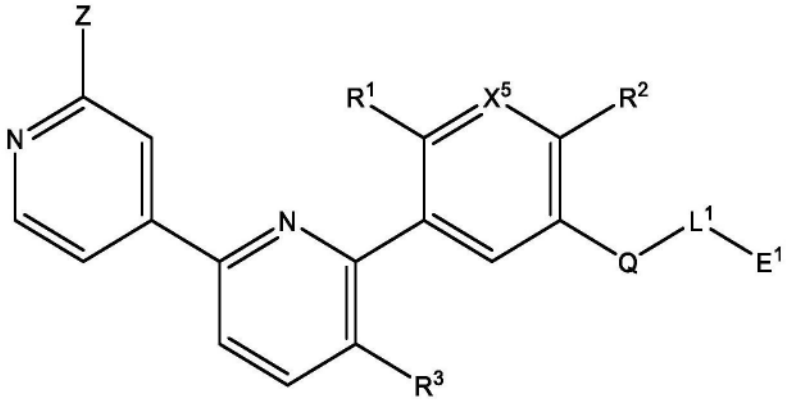
当X^{3}选自C-O-L^{3}-E^{3}和C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3},R^{4}为H,且各L^{3}为直接键时,各E^{3}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0116] 在一些实施方案中,化合物由式I-LA表示:



式I-LA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

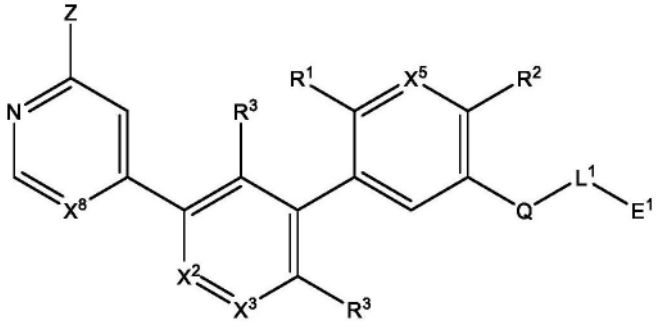
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0117] 在一些实施方案中,化合物由式I-M表示:



式I-M

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

X^8选自下组:N和CH;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基

取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^{2}为N,R^{3}选自H和烷基,X^{3}为C-L^{3}-E^{3},且L^{3}为直接键时,E^{3}不为吗啉基;或

当X^{2}选自C-O-L^{2}-E^{2}和C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2},R^{4}为H,且各L^{2}为直接键时,各E^{2}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

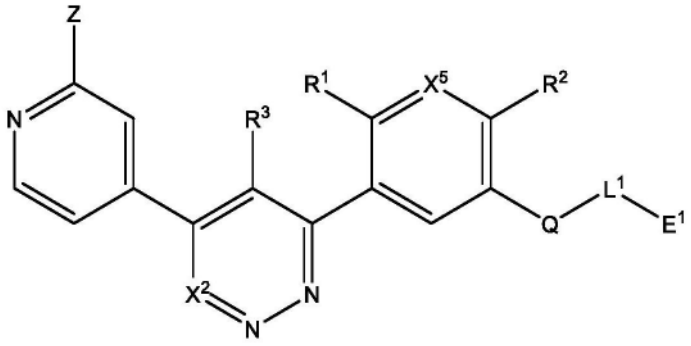
当X^{3}选自C-O-L^{3}-E^{3}和C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3},R^{4}为H,且各L^{3}为直接键时,各E^{3}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^{1}为直接键时,则E^{1}不为N-键合的杂环基;

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0118] 在一些实施方案中,化合物由式I-N表示:



式I-N

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

X^5选自下组:N、CH和CF;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、

烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^{9};

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{9}在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

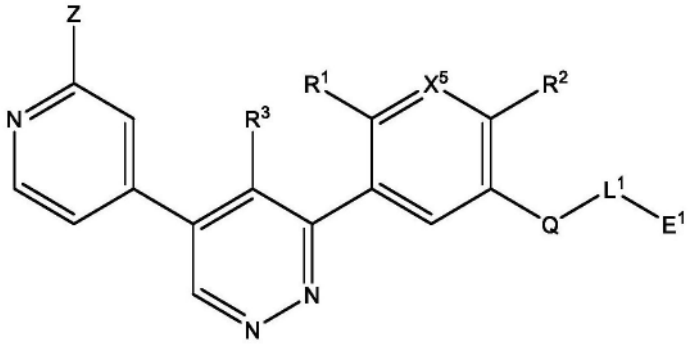
当X^{2}选自C-O-L^{2}-E^{2}和C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2},R^{4}为H,且各L^{2}为直接键时,各E^{2}不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^{1}为直接键时,则E^{1}不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^{1}为直接键时,E^{1}不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^{1}-E^{1}不为未经取代的甲基。

[0119] 在一些实施方案中,化合物由式I-NA表示:



式I-NA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

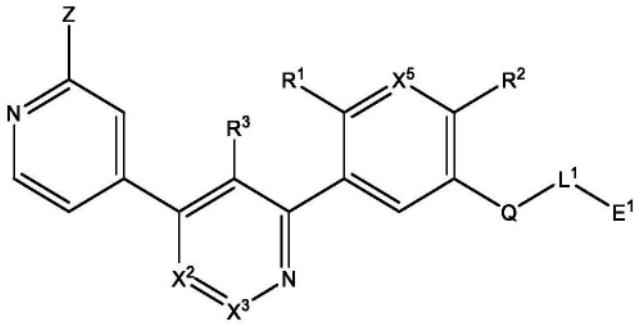
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0120] 在一些实施方案中,化合物由式I-O表示:



式I-O

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2选自下组:CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的

环烷基或杂环基环;

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^2为N,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

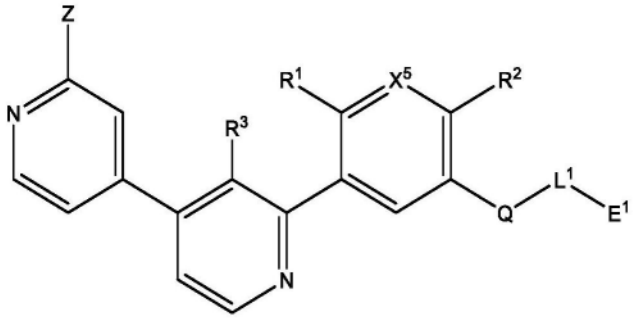
当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基。

[0121] 在一些实施方案中,化合物由式I-OA表示:



式I-OA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该

杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

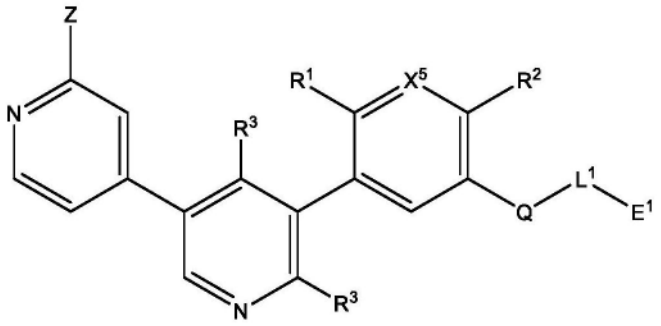
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0122] 在一些实施方案中,化合物由式I-P表示:



式I-P

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、

烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各m独立地为0、1、2、3或4,

其限制条件为

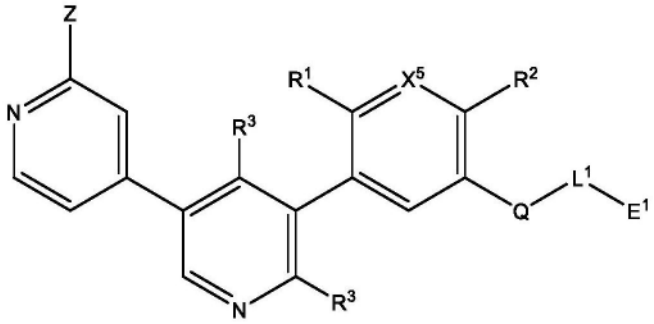
当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当R^3为H,X^5和X^6为CH,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0123] 在一些实施方案中,化合物由式I-PA表示:



式I-PA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟

烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜，

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时，该杂环基或杂芳基为C-键合的；

E^{11}在每次出现时独立地选自下组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素；

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

Z选自下组：酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH-$，其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9；

R^1选自下组：H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素；

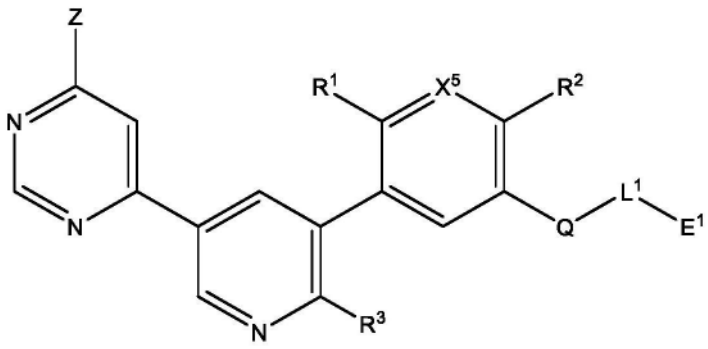
R^2选自下组：H和F；

R^3在每次出现时独立地选自下组：H、烷基和卤素；

R^9在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基；和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0124] 在一些实施方案中，化合物由式I-Q表示：



式I-Q

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5选自下组：N、CH和CF；

Q选自下组：-NH-C(O)-和-C(O)-NH-；

L^1选自下组：直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$；

E^1选自下组：H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素，

任选地经取代的烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的环烷基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基，

任选地经取代的杂芳基，其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷

基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;

各m独立地为0、1、2、3或4,

其限制条件为

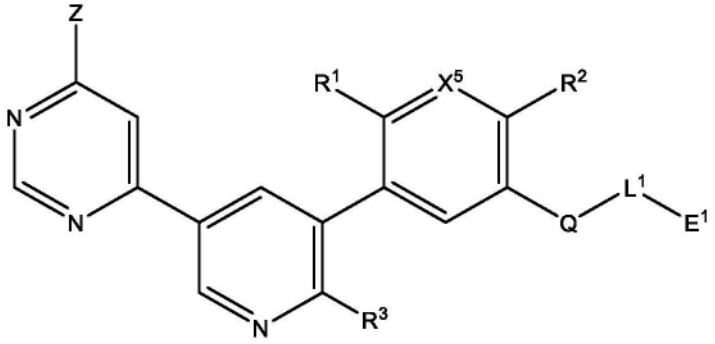
当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当R^3为H,X^5和X^6为CH,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0125] 在一些实施方案中,化合物由式I-QA表示:



式I-Q

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自下组:酰基、氨甲酰基、甲酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、脒、烷基、环烷基、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基、任选地经取代的杂环基$(CH_2)_mNH$-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

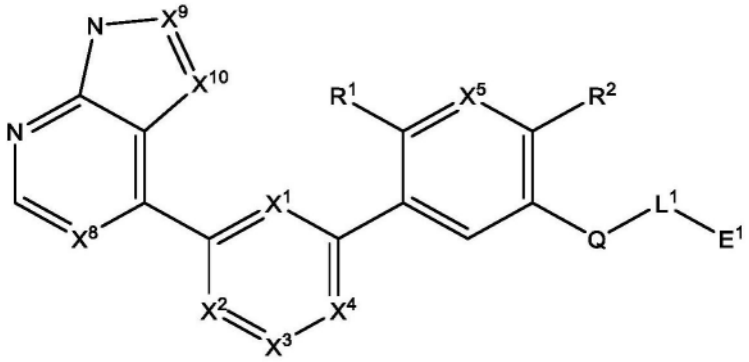
R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0126] 在一些实施方案中,化合物由式I-R表示:



式I-R

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

当X^2为N时,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

当X^3为N时,X^2选自下组:N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

X^5选自下组:N、CH和CF;

X^8、X^9和X^{10}各自独立地选自CR^3和N;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^3选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^1和X^2为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^4为CR^3,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或当X^1和X^4为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

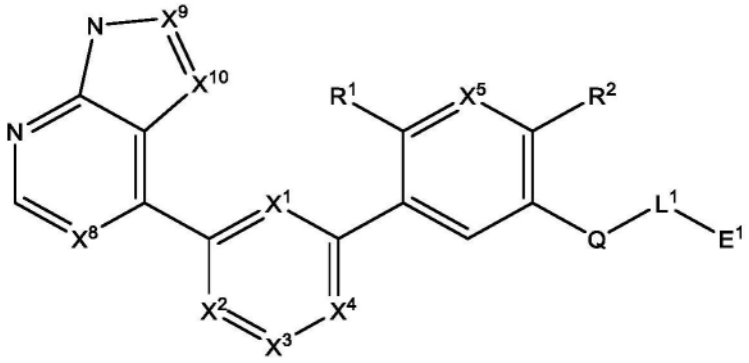
当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^4为CR^3,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,X^1为CH或N,X^4为CH,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0127] 在一些实施方案中,化合物由式I-RA表示:



式I-RA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2和X^3各自独立地选自下组:N和CH;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

X^8、X^9和X^{10}各自独立地选自CR^3和N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

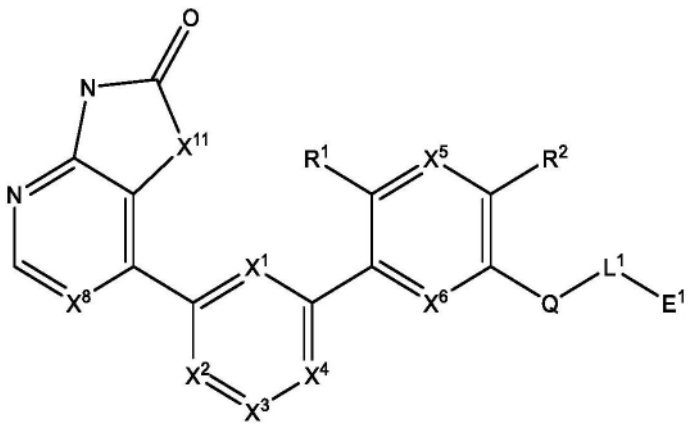
R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0128] 在一些实施方案中,化合物由式I-S表示:



式I-S

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

当X^2为N时,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

当X^3为N时,X^2选自下组:N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

X^5选自下组:N、CH和CF;

X^8选自CR^3和N;

X^{11}选自下组:O、$C(R^{10})_2$和NR^{11};

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰

基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

R^{1}选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^{2}选自下组:H和F;

R^{3}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^{4}在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^{10}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和F;

R^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和环烷基;

各p独立地为0、1或2;和

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^1和X^2为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^4为CR^3,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^1和X^4为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,且各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,且各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;或

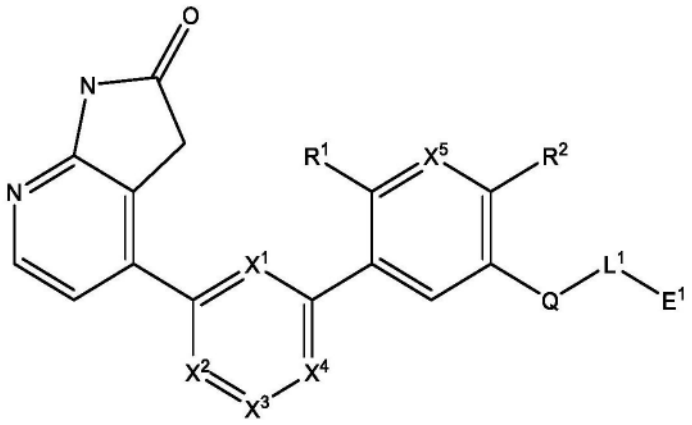
当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^4为CR^3,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

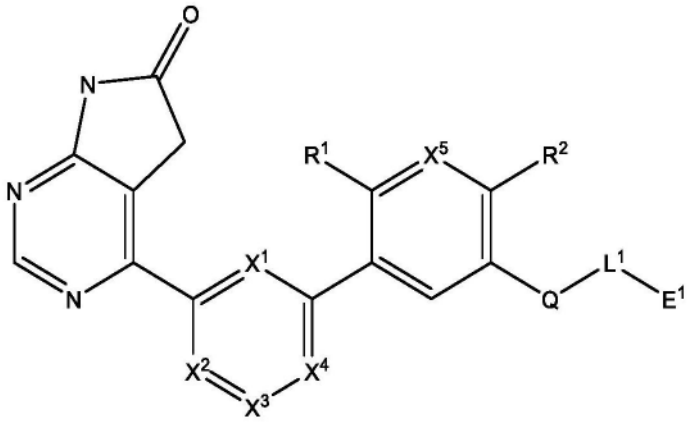
当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,X^1为CH或N,X^4为CH,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0129] 在一些实施方案中,化合物由式I-SA-i或式I-SA-ii表示:



式I-SA-i



式I-SA-ii

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2和X^3各自独立地选自下组:N和CH;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

X^5选自下组:N、CH和CF;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

其中当L^1为直接键且E^1为任选地经取代的杂环基或任选地经取代的杂芳基时,该杂环基或杂芳基为C-键合的;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

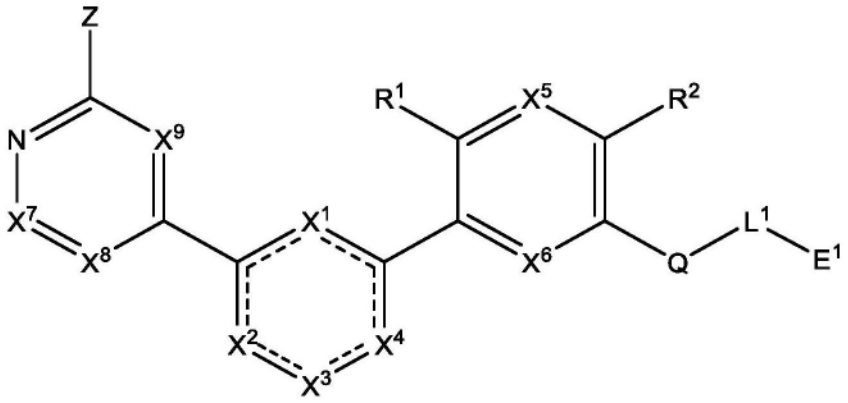
R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;和

各m独立地为0、1、2、3或4。

[0130] 在一些实施方案中,化合物由式I-T表示:



式I-T

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1和X^4各自独立地选自CR^3和N;

X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2;

X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3;

其限制条件为X^1、X^2、X^3和X^4中的不超过两个为N;

当X^2为N时,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;

当X^3为N时,X^2选自下组:N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;

当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

X^5独立地选自下组:CH、CF和N;

X^6独立地选自下组:CH和CF;

X^7、X^8和X^9独立地选自CR^3和N;

其限制条件为X^7、X^8和X^9中的不超过一个为N;

L^2选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{21})_p$;

L^3选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{31})_p$;

Q选自下组:-NH-C(O)-和-C(O)-NH-;

L^1选自下组:直接键和任选地经取代的C_1-C_6烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时为$(E^{11})_m$;

E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

E^{11}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{2}选自下组:H、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、烷基、胺、酰胺、酰基、卤烷氧基、卤烷基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

E^{3}选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤烷基、氰基、砜,

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下

组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基,和

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氰基烷基、卤烷氧基、卤烷基、羟基、羟烷基和卤素;

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

Z选自-C(O)NHR^6、-NHC(O)R^{7}和-NHC(O)OR^6;

R^1选自下组:H、烷基、烷氧基、卤烷基、氰基和卤素;

R^2选自下组:H和F;

R^3在每次出现时独立地选自下组:H、烷基和卤素;

R^4在每次出现时独立地选自H和烷基;

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,其中

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

各p独立地为0、1或2;

各m独立地为0、1、2、3或4;

其限制条件为

当X^1和X^2为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^4为CR^3,R^3选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或当X^1和X^4为N,X^5和X^6各自独立地选自CH和CF,X^2为C-L^2-E^2,L^2为直接键,E^2选自H和烷基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;或

当X^2选自C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2,R^4为H,各L^2为直接键时,各E^2不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当X^3选自C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,R^4为H,各L^3为直接键时,各E^3不为含有0、1、2、3或4个选自N、O和S的原子的6、7、8、9、10或11元双环;或

当L^1为直接键时,则E^1不为N-键合的杂环基;

当X^6为CH,X^5为CH或CF,X^4为CR^3,X^3为N,Q为-C(O)NH-,L^1为直接键,且E^1选自下组:C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、C_6-C_{14}芳基和C_1-C_9杂芳基时,X^2不为C-N(R^4)-L^2-E^2;或

当Q为-C(O)-NH-且L^1为直接键时,E^1不为H;或

当Q为-NH-C(O)-时,L^1-E^1不为未经取代的甲基;或

当X^3为N,X^1为CH或N,X^4为CH,X^5和X^6为CH,X^2为CH或C-NH_2,且Q为-C(O)-NH-时,则L^1-E^1不为经胺取代的烷基。

[0131] 在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6、-NHC(O)OR^6或-C(O)NHR^7,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0132] 在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、

烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0133] 在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为甲基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为环丙基或环丁基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为环丙基。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为H。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为$CH_2N(R^4)_2$。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-CN。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-OH。在一些实施方案中,Z为-NHC(O)R^6,其中R^6为CH_2-OMe。

[0134] 在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中

R^7选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0135] 在一些实施方案中,Z选自下组:酰基、酰胺、烷氧基、烷氧基烷基、脲、胺、烷基、环烷基、H、氰基、氰基烷基、磺酰胺、羟基、羟烷基、卤素、砜、任选地经取代的杂环基和任选地经取代的杂环基(CH2)mNH-,其中该杂环基环上任选地经取代的取代基在每次出现时独立地为R^9。

[0136] 在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为H。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为烷基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为甲基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为乙基。在一些实施方案中,Z为-C(O)NHR^7,其中R^7为异丙基。在一些实施方案中,Z为-NH_2。在一些实施方案中,Z为氨甲酰基。在一些实施方案中,Z为甲酰基。在一些实施方案中,Z为甲氨基。在一些实施方案中,Z为乙氨基。在一些实施方案中,Z为β-羟基乙氨基。在一些实施方案中,Z为β-甲氧基乙氨基。在一些实施方案中,Z为杂环基。在一些实施方案中,Z为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在一些实施方案中,Z为吗啉基。在一些实施方案中,Z为杂环基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为氧杂环丁烷基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为氮杂环丁烷基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为四氢吡喃基烷基氨基。在一些实施方案中,Z为杂芳基。在一些实施方案中,Z为吡唑基。在一些实施方案中,Z为恶唑基。在一些实施方案中,Z为恶二唑基。在一些实施方案中,Z为噻唑基。在一些实施方案中,Z选自下组:H、烷基和环烷基。在一些实施方案中,Z为H。在一些实施方案中,Z为甲基。在一些实施方案中,Z为乙基。在一些实施方案中,Z为异丙基。在一些实施方案中,Z为环丙基。

[0137] 在一些实施方案中,Z为-NHC(O)OR^6,其中

R^6在每次出现时独立地选自下组:H、烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多个独立出现的R^8取代;和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜;和

R^8选自下组:烷基、环烷基和杂环基,其中

烷基和环烷基各自任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、氰基、氨基、羟基、烷氧基和杂环基,和

该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0138] 在一些实施方案中,Q为-NH-C(O)-。

[0139] 在一些实施方案中,Q为-C(O)-NH-。

[0140] 在一些实施方案中,X^1、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8和X^9各自为CH;X^2为N;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

[0141] 在一些实施方案中,X^1、X^4、X^5、X^6、X^7和X^9各自为CH;X^2和X^8为N;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

[0142] 在一些实施方案中,X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;且X^2、X^5、X^6、X^7、X^8和X^9为CH。

[0143] 在一些实施方案中,X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^8为N;且X^2、X^5、X^6、X^7和X^9为CH。

[0144] 在一些实施方案中,X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^5为N;且X^2、X^6、X^7、X^8和X^9为CH。

[0145] 在一些实施方案中,X^1和X^4各自为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^5和X^8为N;且X^2、X^6、X^7和X^9为CH。

[0146] 在一些实施方案中,X^1为CR^3且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3,X^2和X^4为N;X^5、X^6、X^7、X^8和X^9为CH;且X^1为CR^3。

[0147] 在一些实施方案中,X^1为CR^3;X^4选自下组:CR^3和N;X^3为N-L^3-E^3;X^2为C=O;且X^5、X^6、X^7、X^8和X^9为CH。

[0148] 在一些实施方案中,X^1和X^4为CR^3;X^3为C=O;X^2为N-L^2-E^2;且X^5、X^6、X^7、X^8和X^9为CH。

[0149] 在一些实施方案中,X^1和X^4为CR^3;X^2为N;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3和N;X^7为N;且X^5、X^6、X^8和X^9为CH。

[0150] 在一些实施方案中,X^1和X^2为N;X^4为CR^3;X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3;且X^5、X^6、X^7、X^8和X^9为CH。

[0151] 在一些实施方案中,X^1和X^4为N;X^5、X^6、X^7、X^8和X^9各自为CH;X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

[0152] 在一些实施方案中,X^1和X^3为N;X^4为CR^3,X^5、X^6、X^7、X^8和X^9各自为CH;且X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2。

[0153] 在一些实施方案中,X^1为N;X^4为CR^3,X^5、X^6、X^7、X^8和X^9各自为CH;X^2选自下组:CH、C-L^2-E^2、C-O-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2;且X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

[0154] 在一些实施方案中,X^1为CR^3;X^2和X^6为CH;且X^3、X^4和X^5为N。

[0155] 在一些实施方案中,X^1为CR^3;X^2、X^5和X^6为CH;且X^3和X^4为N。

[0156] 在一些实施方案中,X^1为CR^3;X^2、X^5和X^6为CH;且X^3、X^4和X^8为N。

[0157] 在一些实施方案中,E^3选自下组:H、烷基和环烷基,其中环烷基任选地经一或多次

出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。

[0158] 在一些实施方案中,E^3选自下组:羟基、烷氧基和氰基。

[0159] 在一些实施方案中,E^3为杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0160] 在一些实施方案中,E^3为环烷基,其中环烷基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。在一些实施方案中,E^3为H。在一些实施方案中,E^3为烷基。在一些实施方案中,E^3为甲基。在一些实施方案中,E^3为乙基。在一些实施方案中,E^3为异丙基。在一些实施方案中,E^3为环丙基。

[0161] 在一些实施方案中,E^3选自下组:羟烷基、氰基烷基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基和磺酰基。在一些实施方案中,E^3为羟基。在一些实施方案中,E^3为烷氧基。在一些实施方案中,E^3为甲氧基。

[0162] 在一些实施方案中,E^3为杂环基,其中该杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。在一些实施方案中,E^3为氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,E^3为四氢呋喃基。在一些实施方案中,E^3为四氢吡喃基。在一些实施方案中,E^3为氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,E^3为吡咯烷基。在一些实施方案中,E^3为吗啉基。在一些实施方案中,E^3为哌嗪基。在一些实施方案中,E^3为哌啶基。

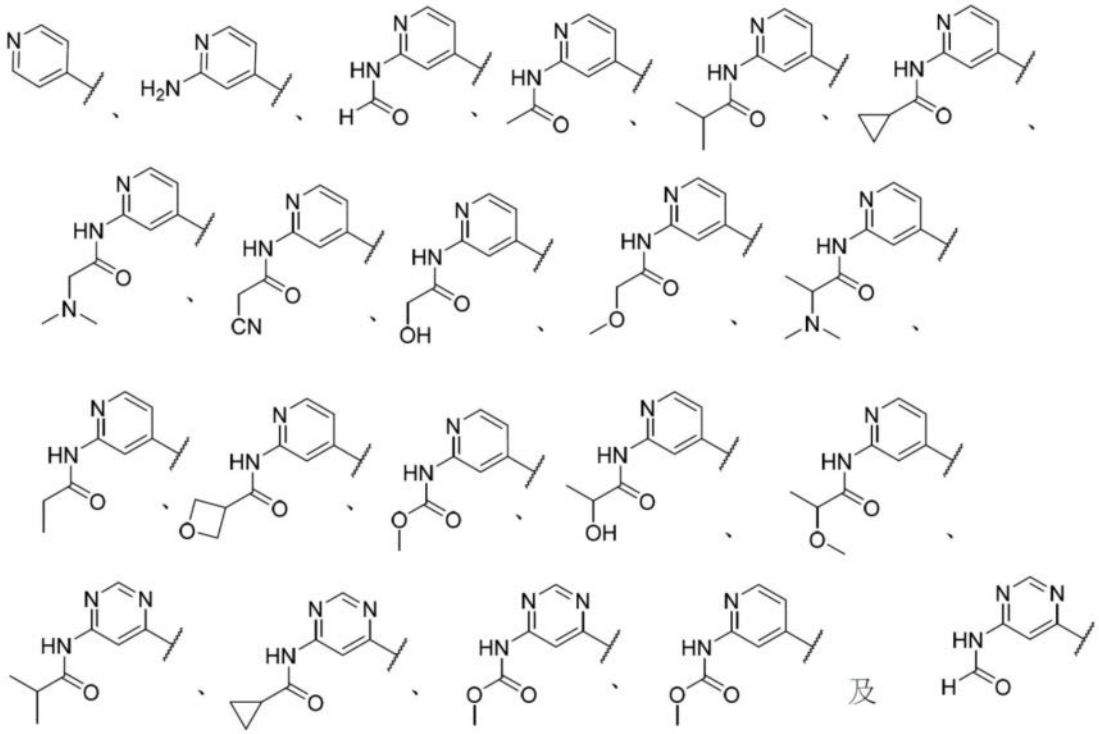
[0163] 在一些实施方案中,E^2选自下组:H、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基、烷基、胺、卤烷氧基、卤烷基和砜。在一些实施方案中,E^2为杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基。在一些实施方案中,E^2为H。在一些实施方案中,E^2为羟基或烷氧基。在一些实施方案中,E^2为烷氧基烷基。在一些实施方案中,E^2为氰基。在一些实施方案中,E^2为烷基。在一些实施方案中,E^2为氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,E^2为氮杂环丁烯基。在一些实施方案中,E^2为吡咯烷基。在一些实施方案中,E^2为四氢吡喃基。在一些实施方案中,E^2为吗啉基。在一些实施方案中,E^2为哌嗪基。在一些实施方案中,E^2为哌啶基。在一些实施方案中,E^2选自下组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基和杂环基,其中杂环基任选地经一或多次出现的独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基和氰基烷基、H、烷基、胺、卤烷氧基、卤烷基和砜。

[0164] 在一些实施方案中,R^1选自下组:H、烷基、卤烷基、氰基和卤素。在一些实施方案中,R^1为甲基或氟。在一些实施方案中,R^1为H。在一些实施方案中,R^1为烷基。在一些实施方案中,R^1为甲基。在一些实施方案中,R^1为乙基。在一些实施方案中,R^1为氰基。在一些实施方案中,R^1为F。在一些实施方案中,R^1为Cl。在一些实施方案中,R^1为CF_3。

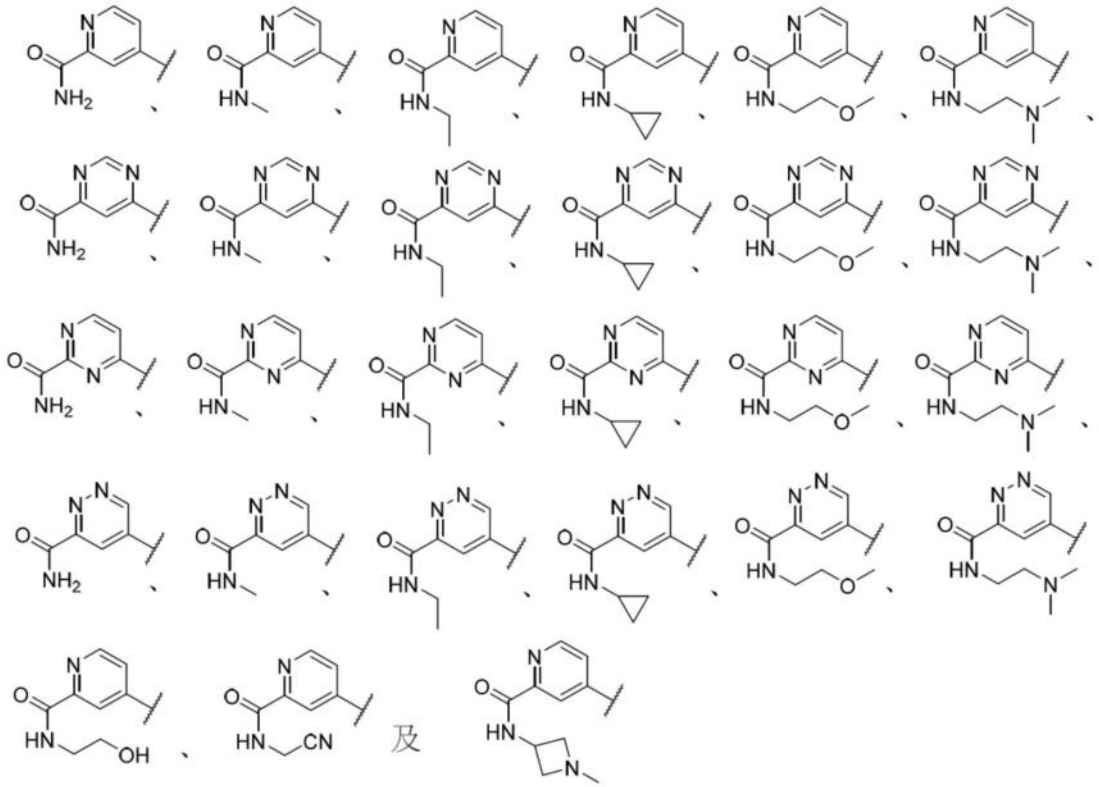
[0165] 在一些实施方案中,R^2选自H和F。在一些实施方案中,R^2为H。在一些实施方案中,R^2为F。

[0166] 在一些实施方案中,R^1为甲基且R^2为H。在一些实施方案中,R^1为甲基且R^2为F。

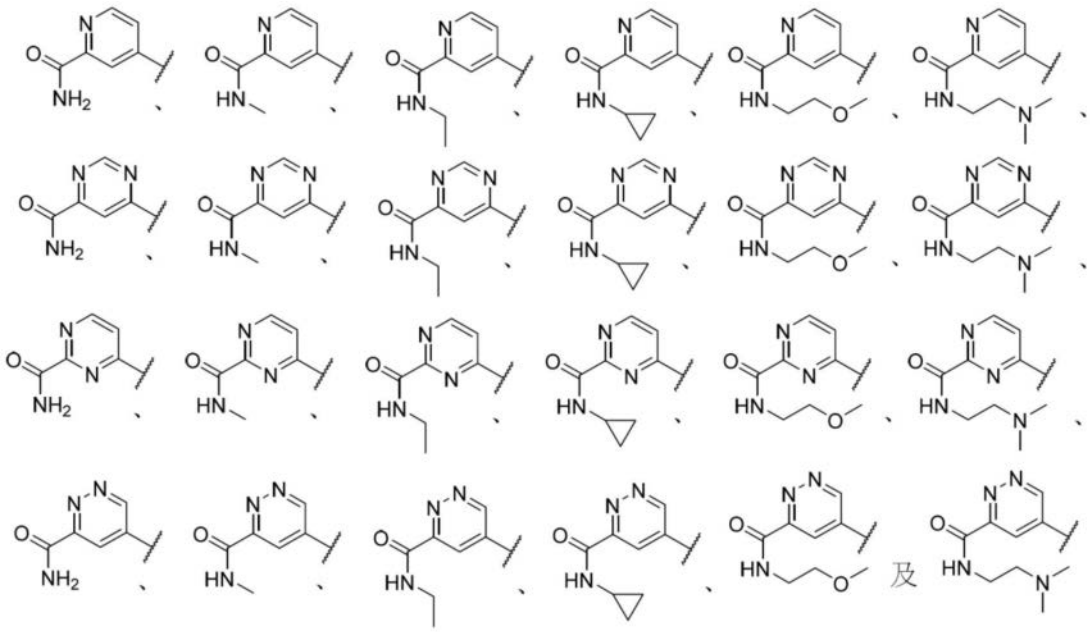
[0167] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



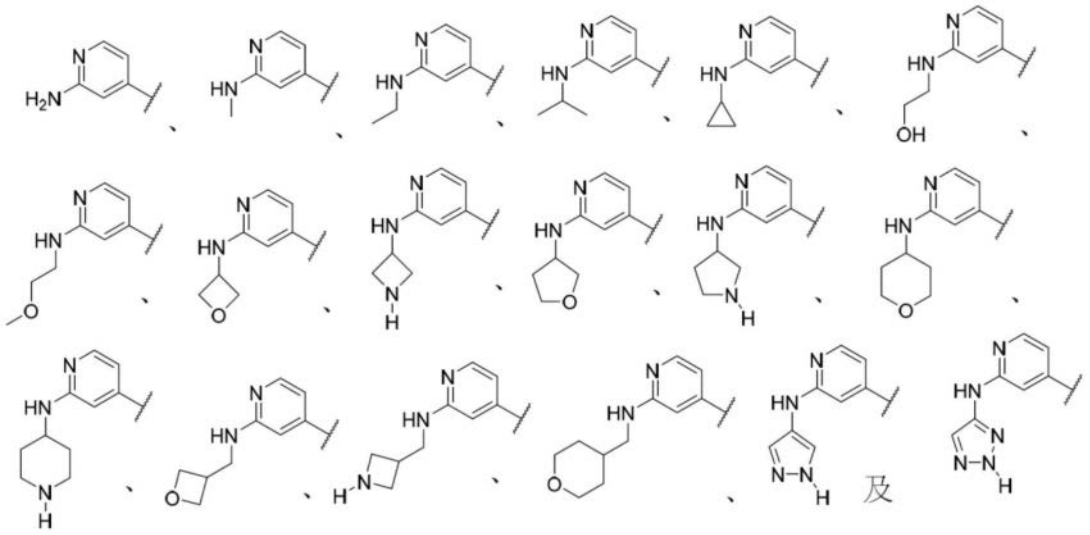
[0168] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



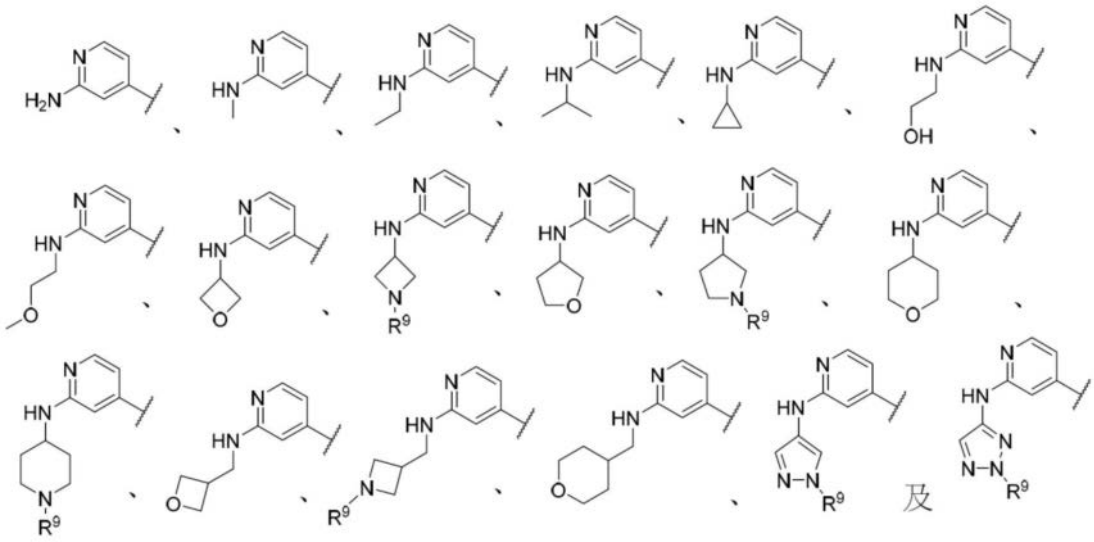
[0169] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



[0170] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

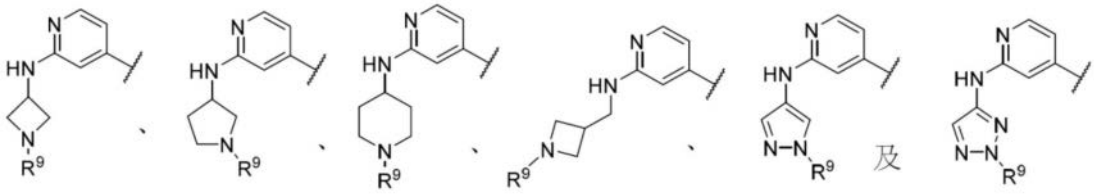


[0171] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



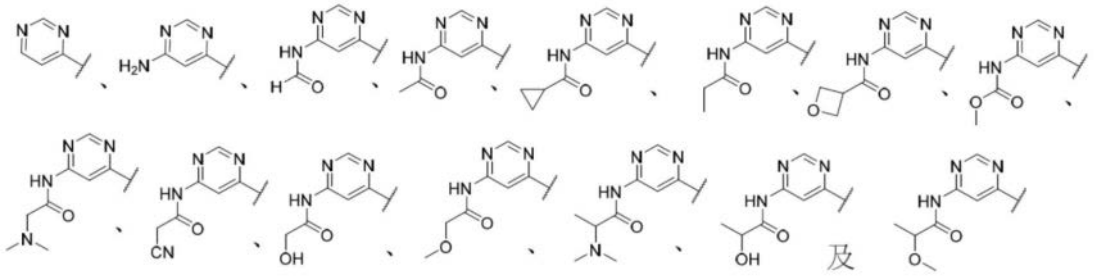
其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

[0172] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

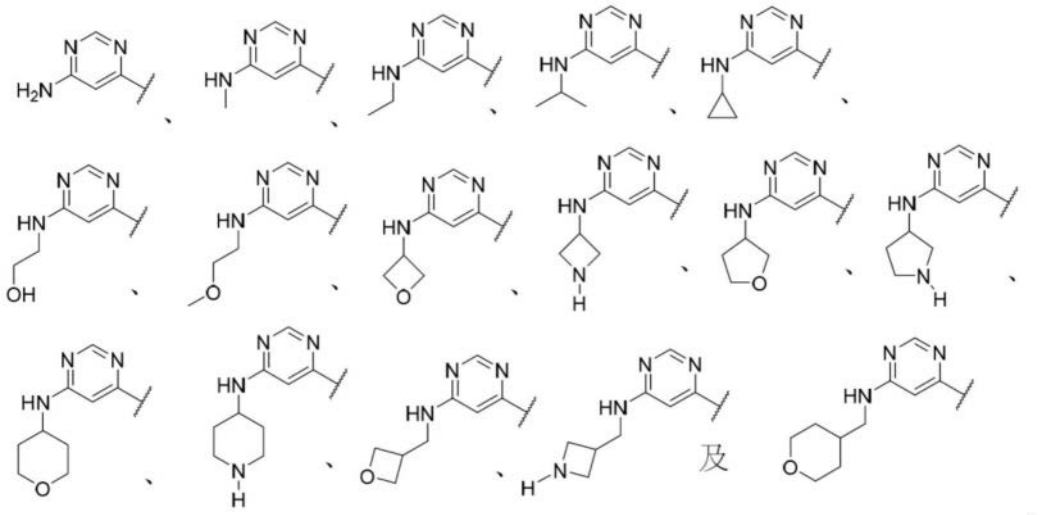


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

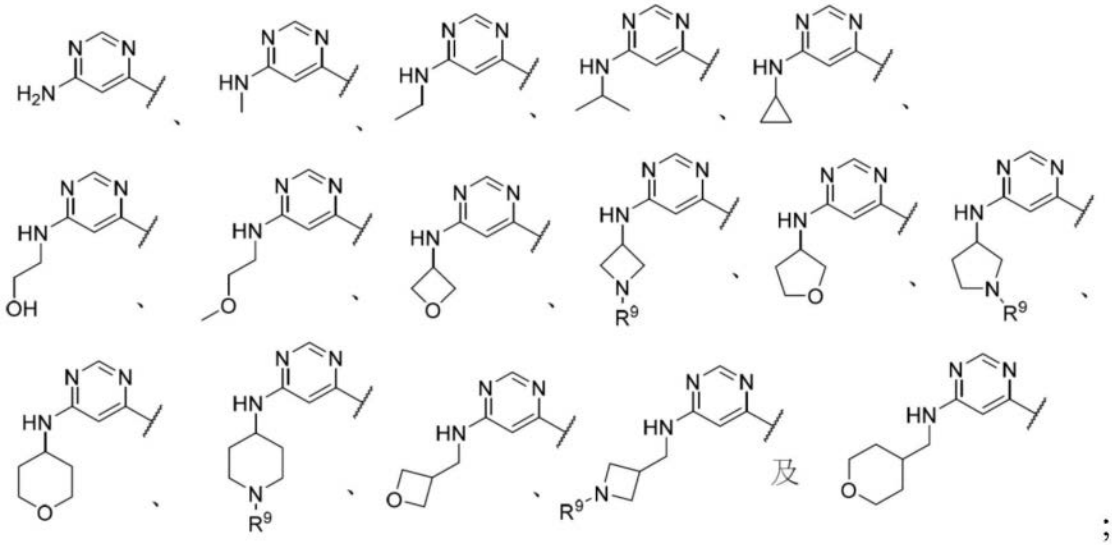
[0173] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



[0174] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

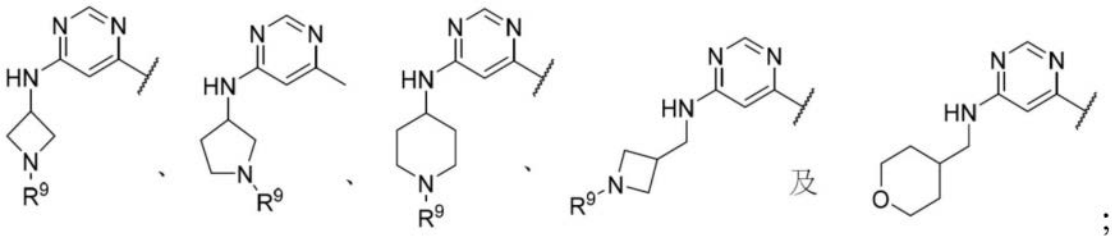


[0175] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



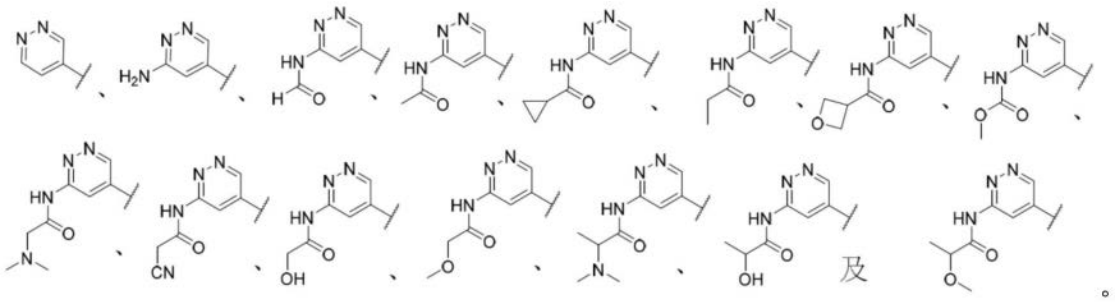
其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

[0176] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

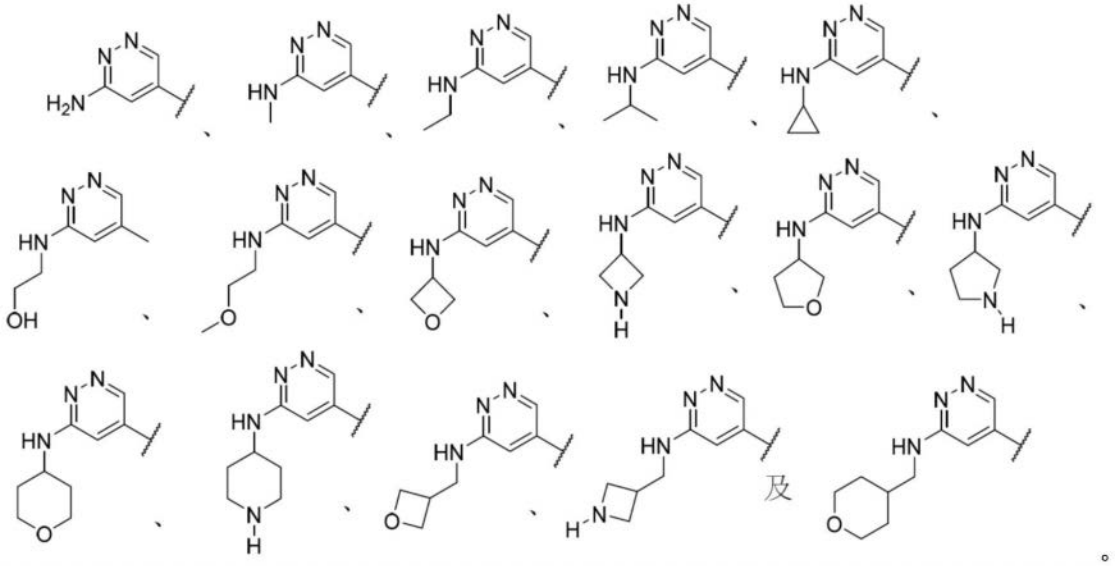


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

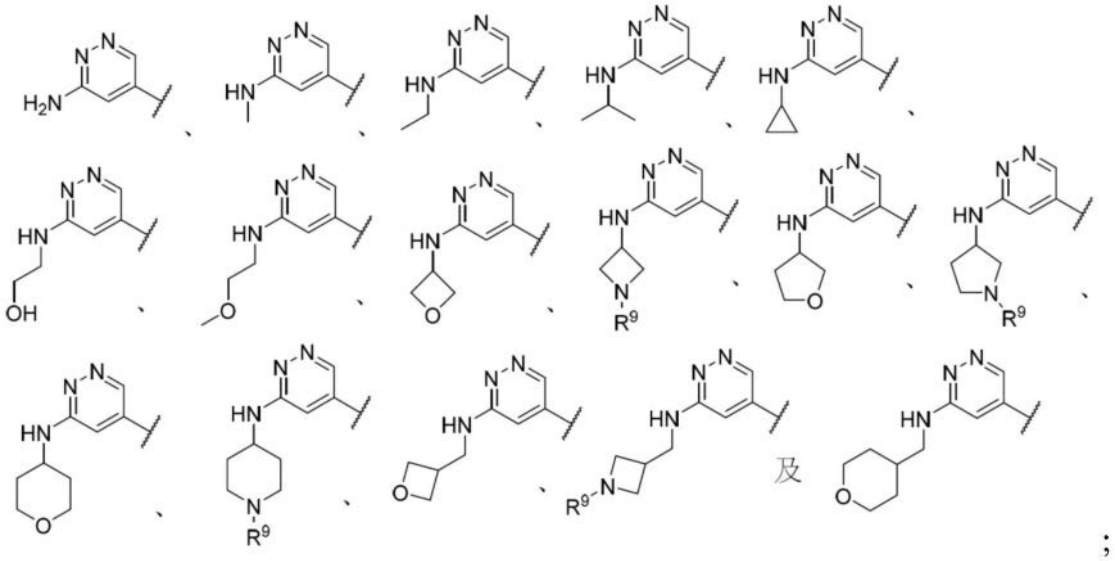
[0177] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



[0178] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

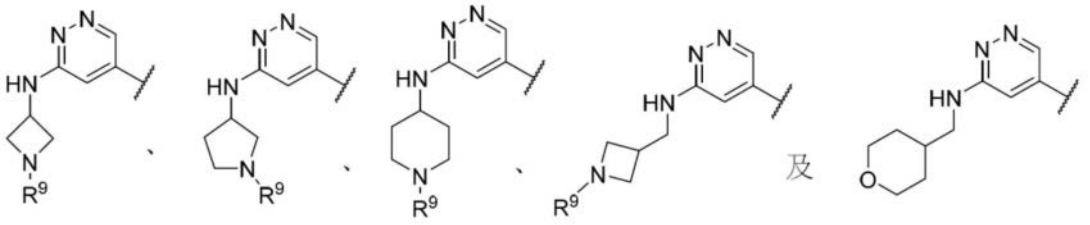


[0179] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



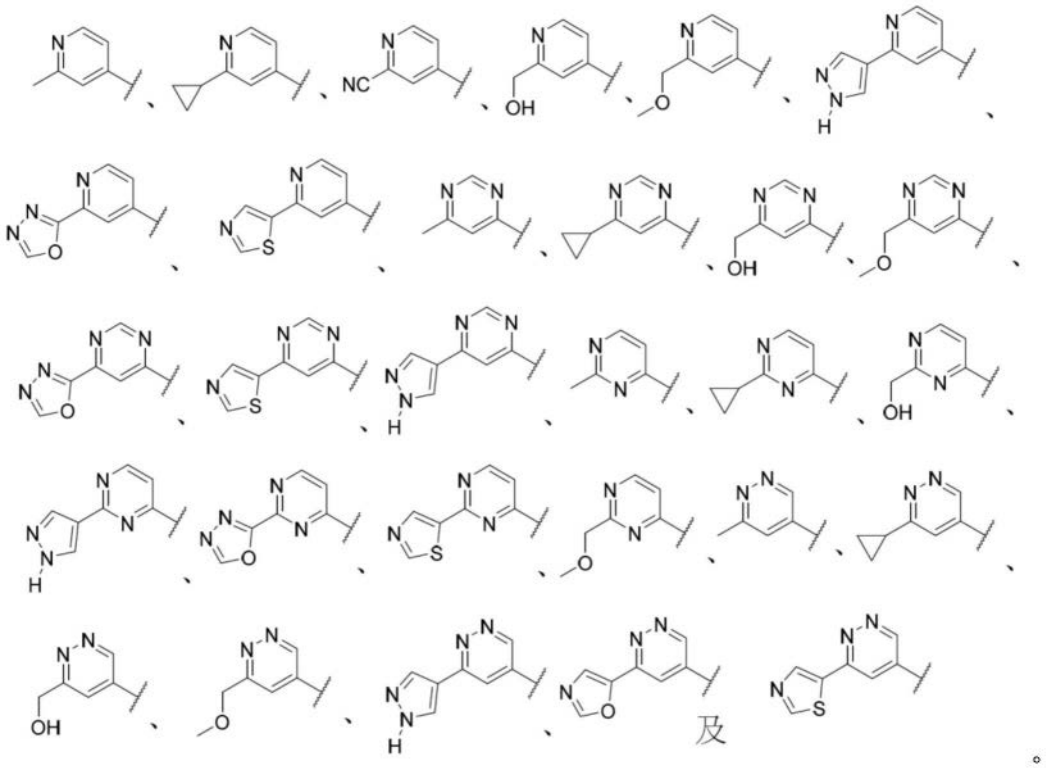
其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

[0180] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

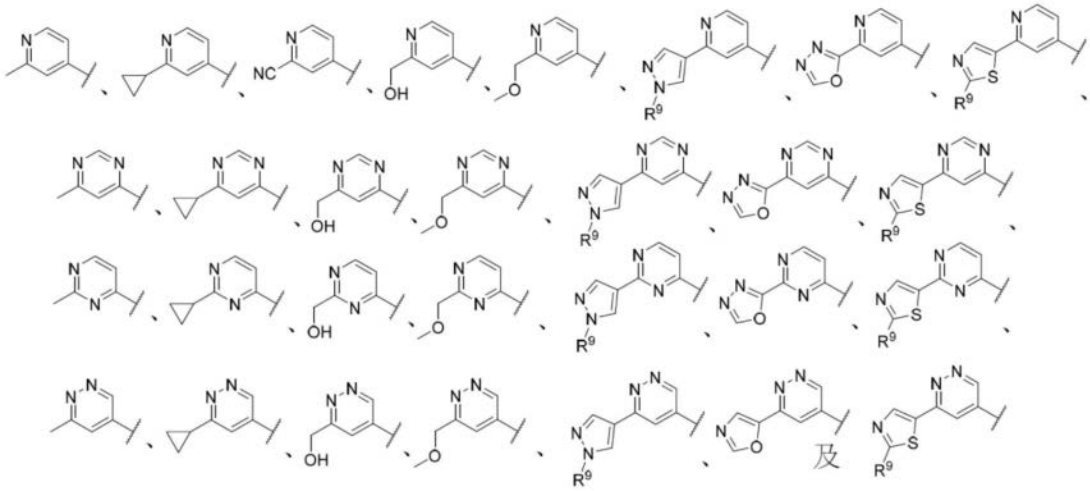


其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

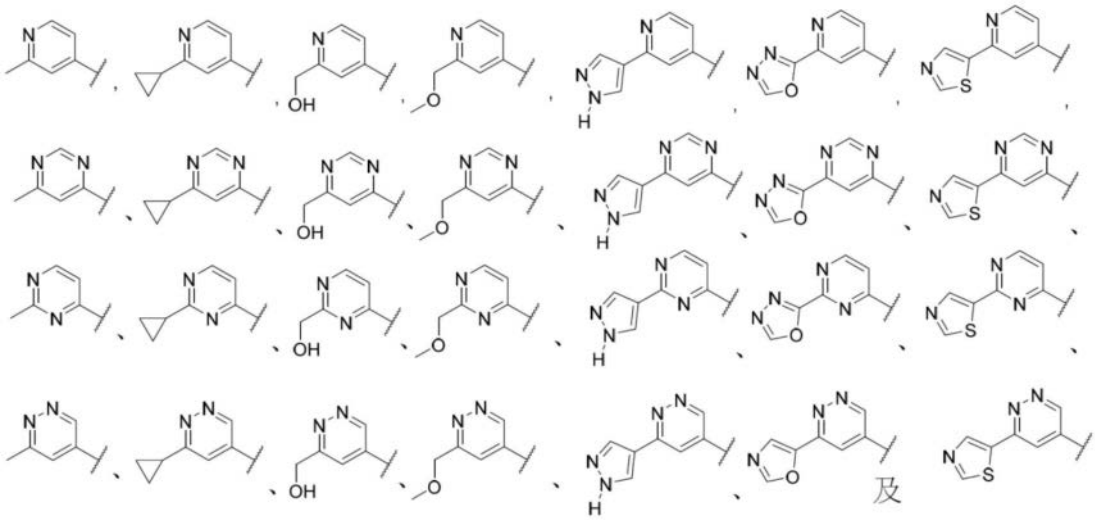
[0181] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



[0182] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:

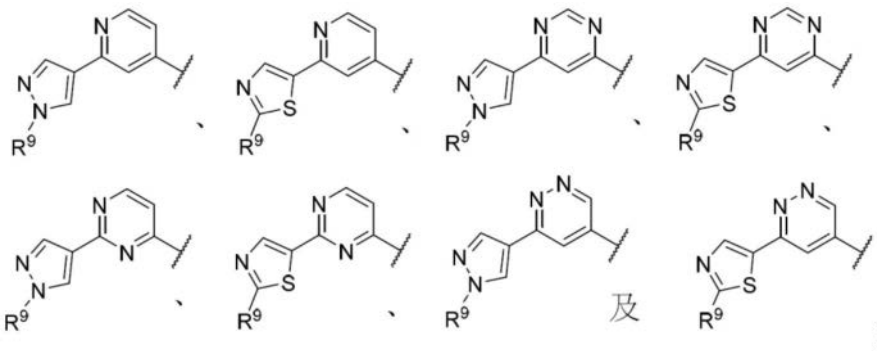


[0183] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



[0184] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组;其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

[0185] 在一些实施方案中,经Z取代的环选自下组:



其中R^9在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和磺酰基。

[0186] 在一些实施方案中,E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

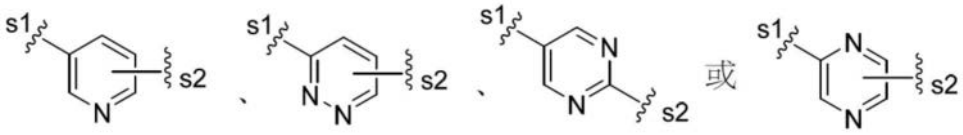
该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰

基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂芳基不为



其中s1为与L^1共价连接的位点;且s2为与H或任选地经取代的取代基共价连接的位点,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0187] 在一些实施方案中,E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素,

任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基,

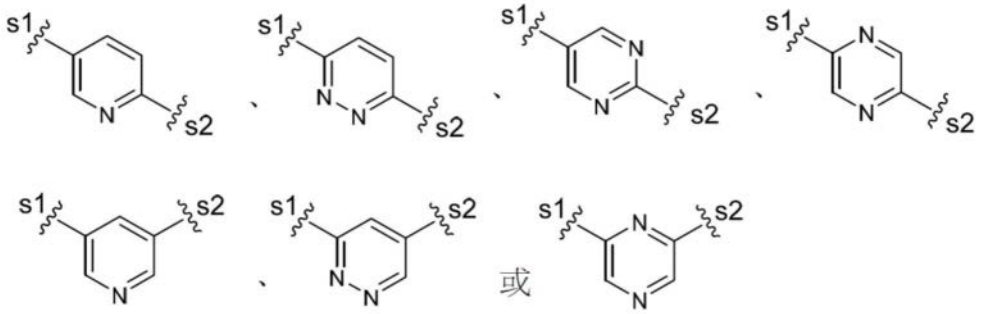
任选地经取代的杂芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、砜、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂芳基不为



其中s1为与L^1共价连接的位点;且s2为与H或任选地经取代的取代基共价连接的位点,

任选地经取代的芳基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,和

任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0188] 在一些实施方案中,E^1为任选地经取代的5-6元杂芳基或任选地经取代的苯基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、氰基、羟烷基、氰基烷基、氨基烷基、环烷基和杂环基,其中

该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,

该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,和

该杂环基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

[0189] 在一些实施方案中,E^1为任选地经取代的5-6元杂芳基或任选地经取代的苯基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、氰基、氰基烷基和环丙基,其中该烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基,且该环烷基取代基在每次出现时独立地任选经选自下组的取代基取代:环烷基、氰基、烷氧基和氨基烷基。

[0190] 在一些实施方案中,E^1选自下组:H、烷氧基、氰基、卤烷氧基、卤素和任选地经取代

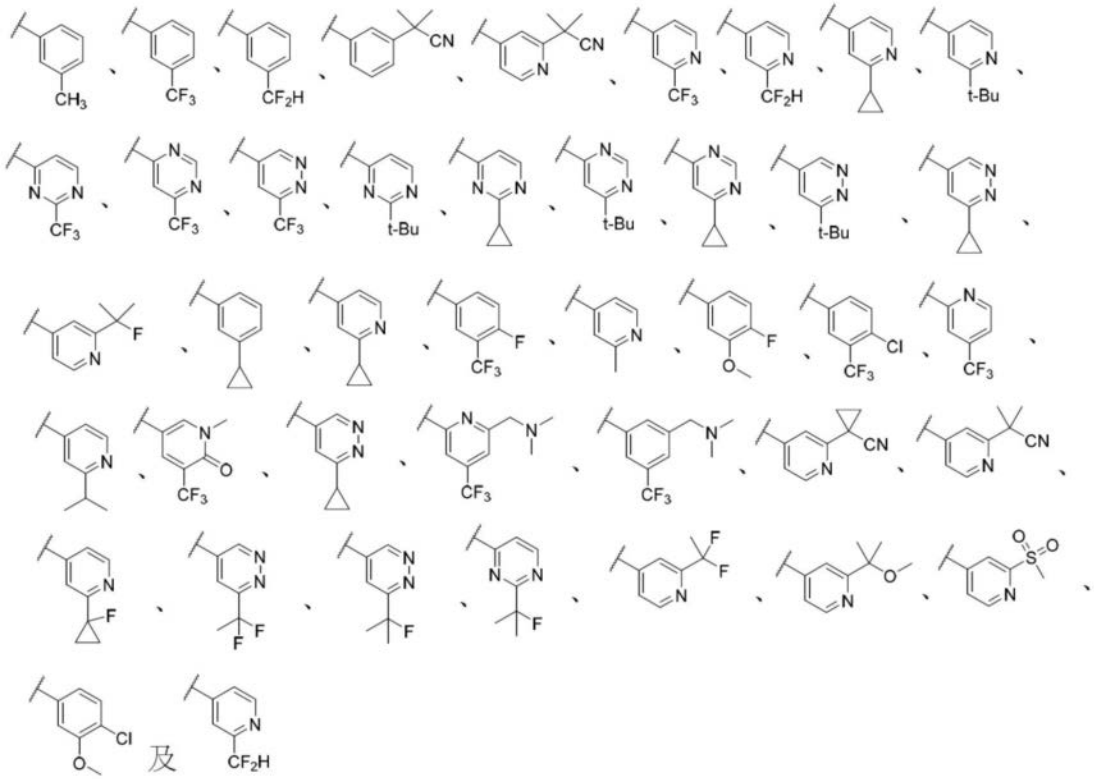
的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。

[0191] 在一些实施方案中,E^1选自下组:烷氧基、氰基、卤烷氧基和任选地经取代的烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。

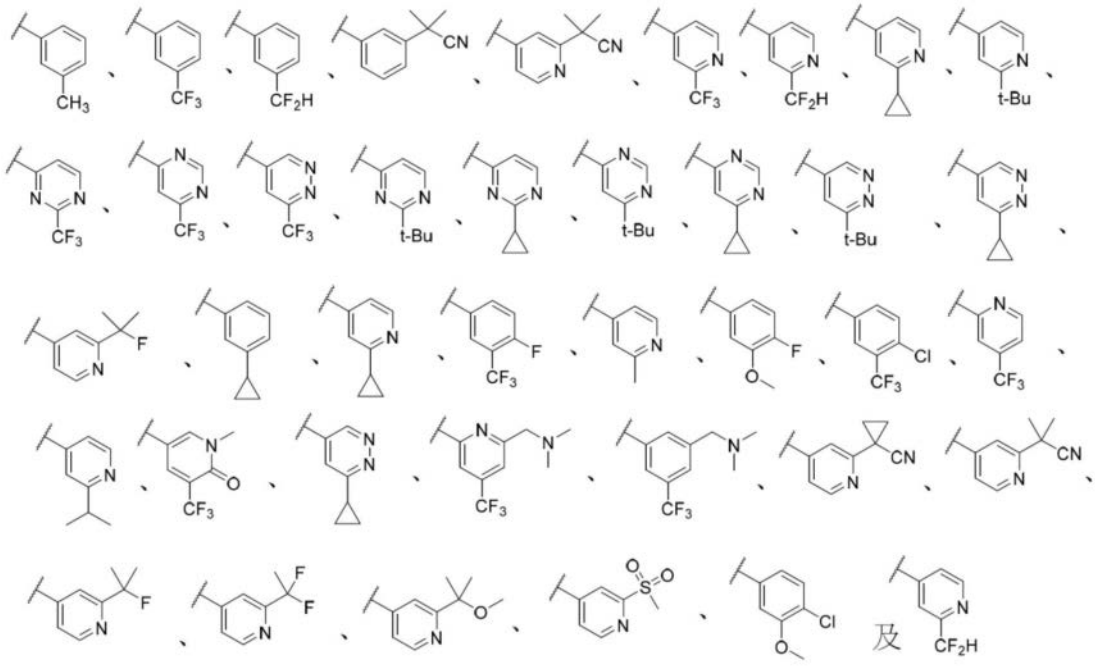
[0192] 在一些实施方案中,E^1为任选地经取代的环烷基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、胺、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基和氰基。

[0193] 在一些实施方案中,E^1为任选地经取代的杂环基,其中任选地经取代的取代基在每次出现时独立地选自下组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤烷基、卤烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜。

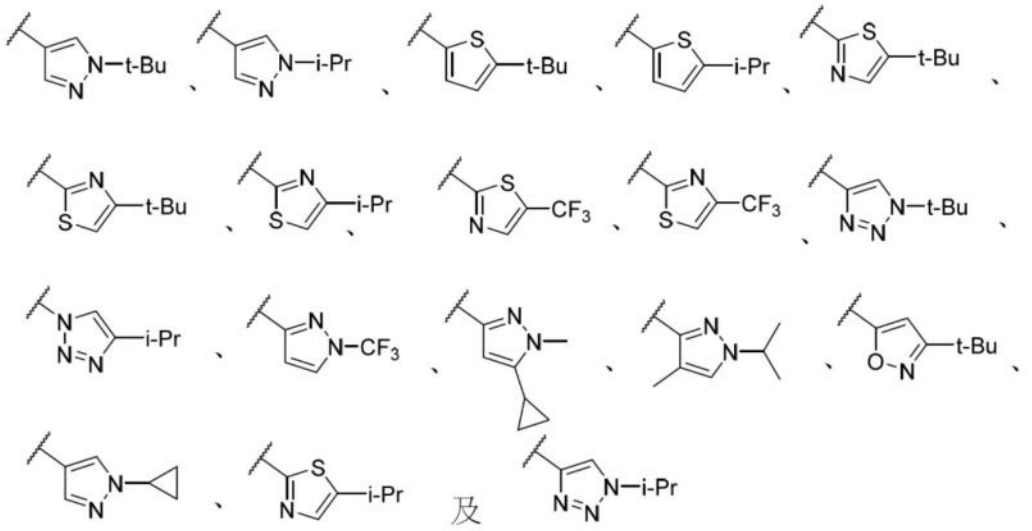
[0194] 在一些实施方案中,E^1选自下组:



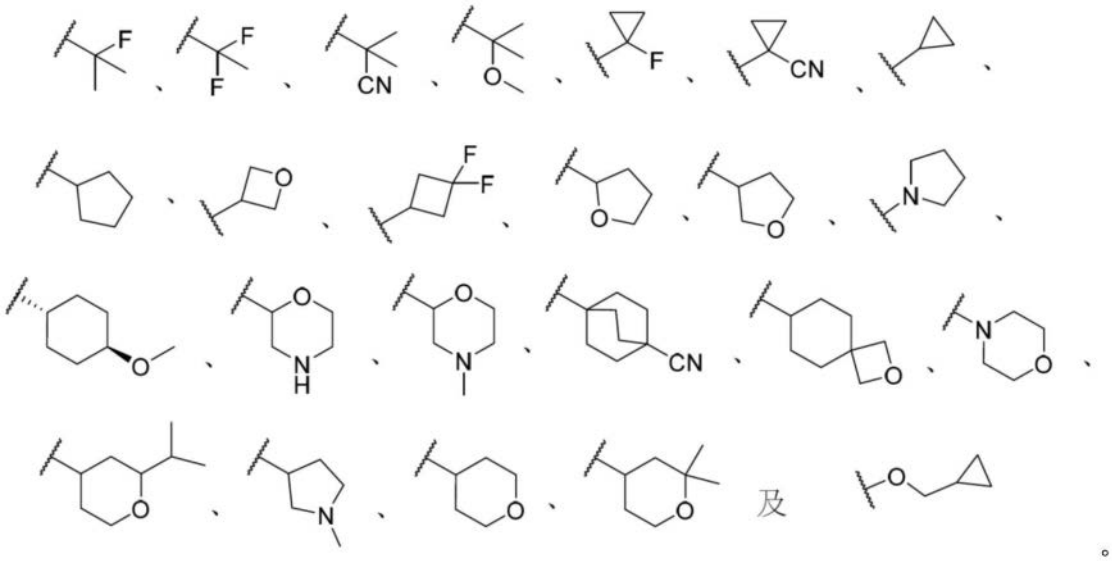
[0195] 在一些实施方案中,E^1选自下组:



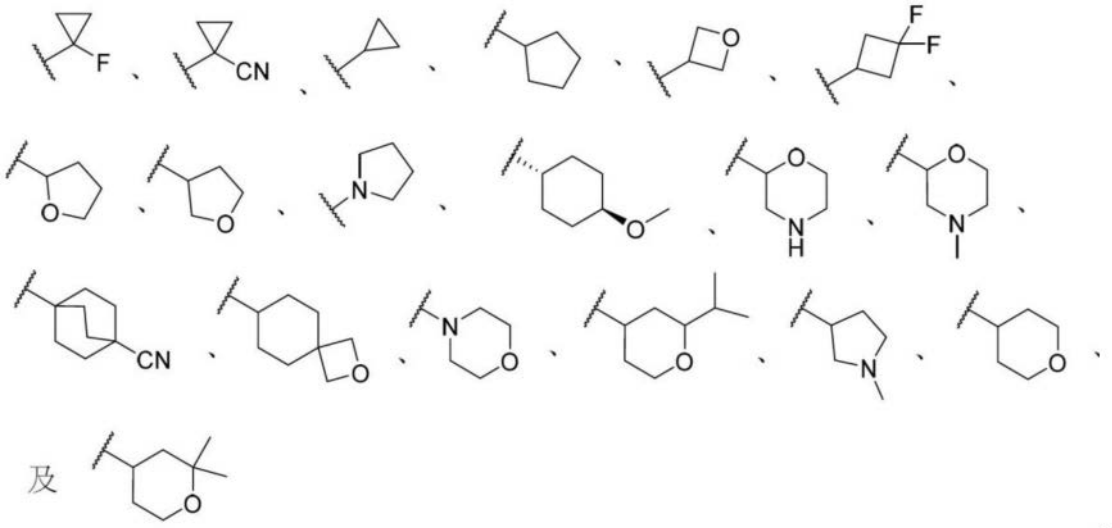
[0196] 在一些实施方案中,E^1选自下组:



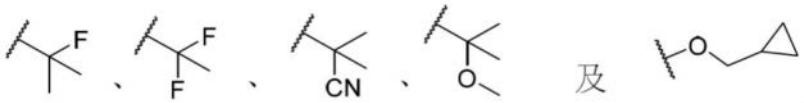
[0197] 在一些实施方案中,E^1选自下组:



[0198] 在一些实施方案中,E^1选自下组:



[0199] 在一些实施方案中,E^1选自下组:

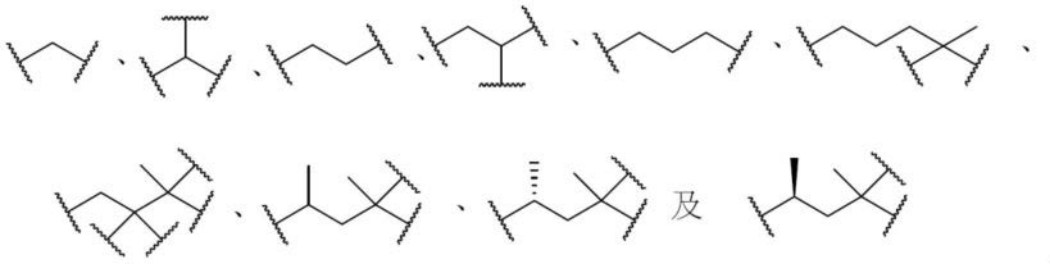


[0200] 在一些实施方案中,L^3为直接键。在一些实施方案中,L^3为任选地经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,L^3为亚乙基。在一些实施方案中,L^3为亚丙基。

[0201] 在一些实施方案中,X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、C=O、N和N-L^3-E^3。在一些实施方案中,X^3为CH。在一些实施方案中,X^3为C-L^3-E^3。在一些实施方案中,X^3为C-O-L^3-E^3。在一些实施方案中,X^3为C-N(R^4)-L^3-E^3。在一些实施方案中,X^3为C=O。在一些实施方案中,X^3为N。在一些实施方案中,X^3为N-L^3-E^3。

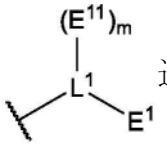
[0202] 在一些实施方案中,X^2选自下组:N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2和N-L^2-E^2。在一些实施方案中,X^2为N。在一些实施方案中,X^2为CH。在一些实施方案中,X^2为C(O)。在一些实施方案中,X^2为C-O-L^2-E^2。在一些实施方案中,X^2为C-L^2-E^2。在一些实施方案中,X^2为C-N(R^4)-L^2-E^2。在一些实施方案中,X^2为N-L^2-E^2。

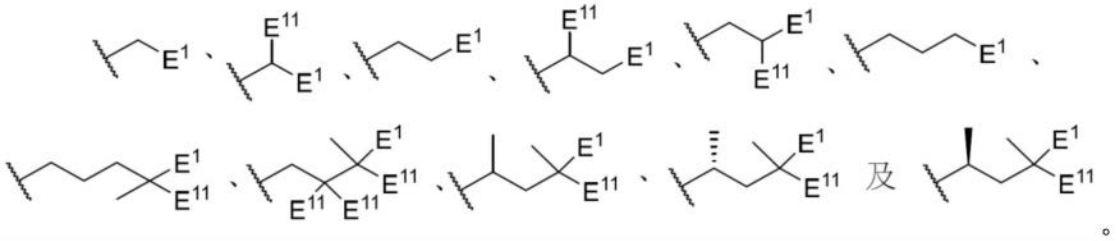
[0203] 在一些实施方案中,L^1选自下组:直接键、



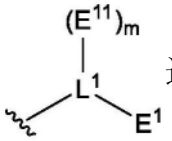
。

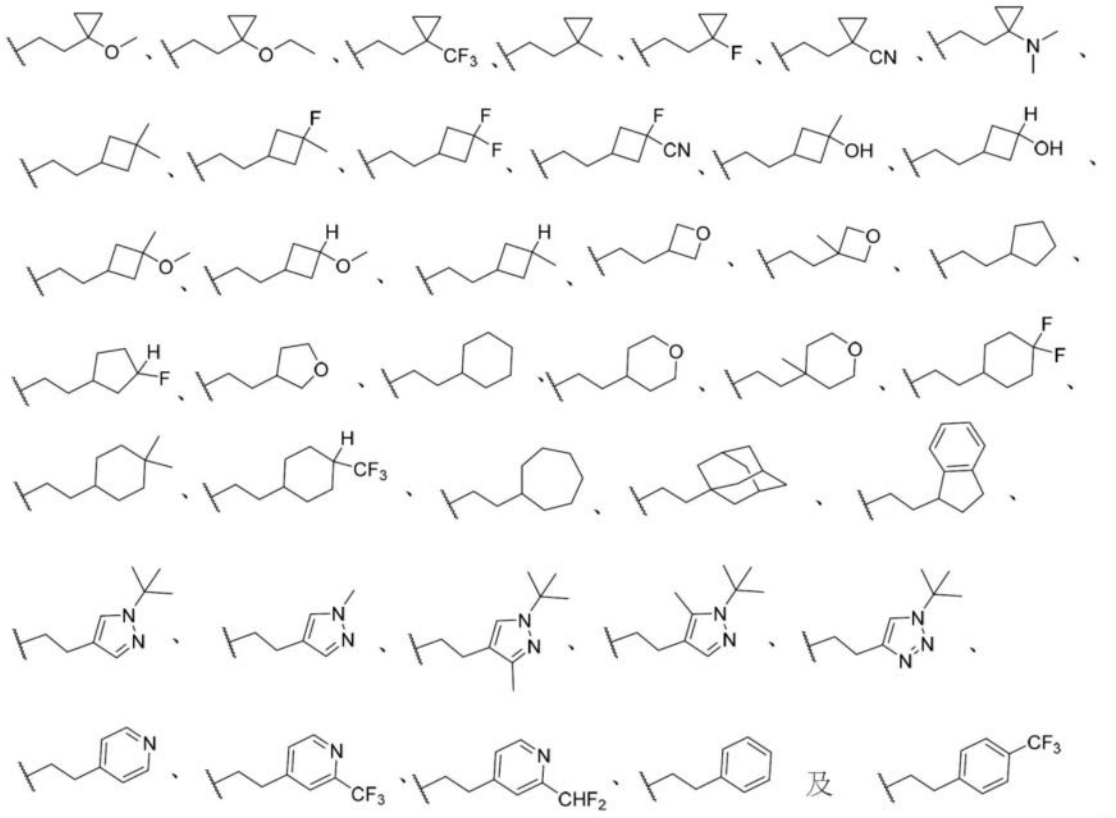
[0204] 在一些实施方案中,L^1为直接键。在一些实施方案中,L^1为任选地经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,L^1与R^3以及L^1和R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至6个原子的杂环。

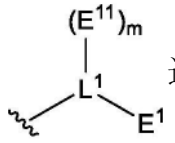
[0205] 在一些实施方案中,  选自下组:

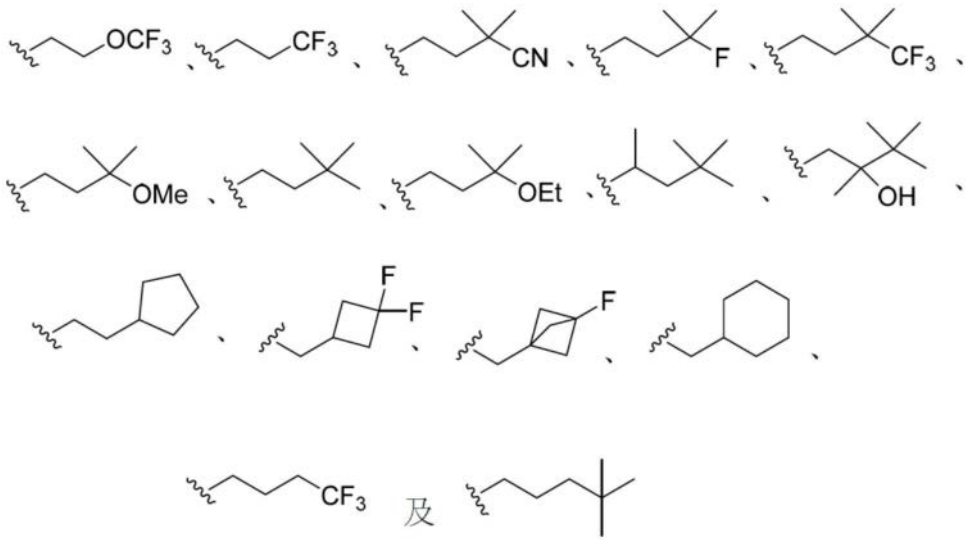


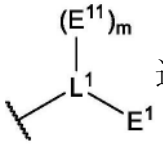
。

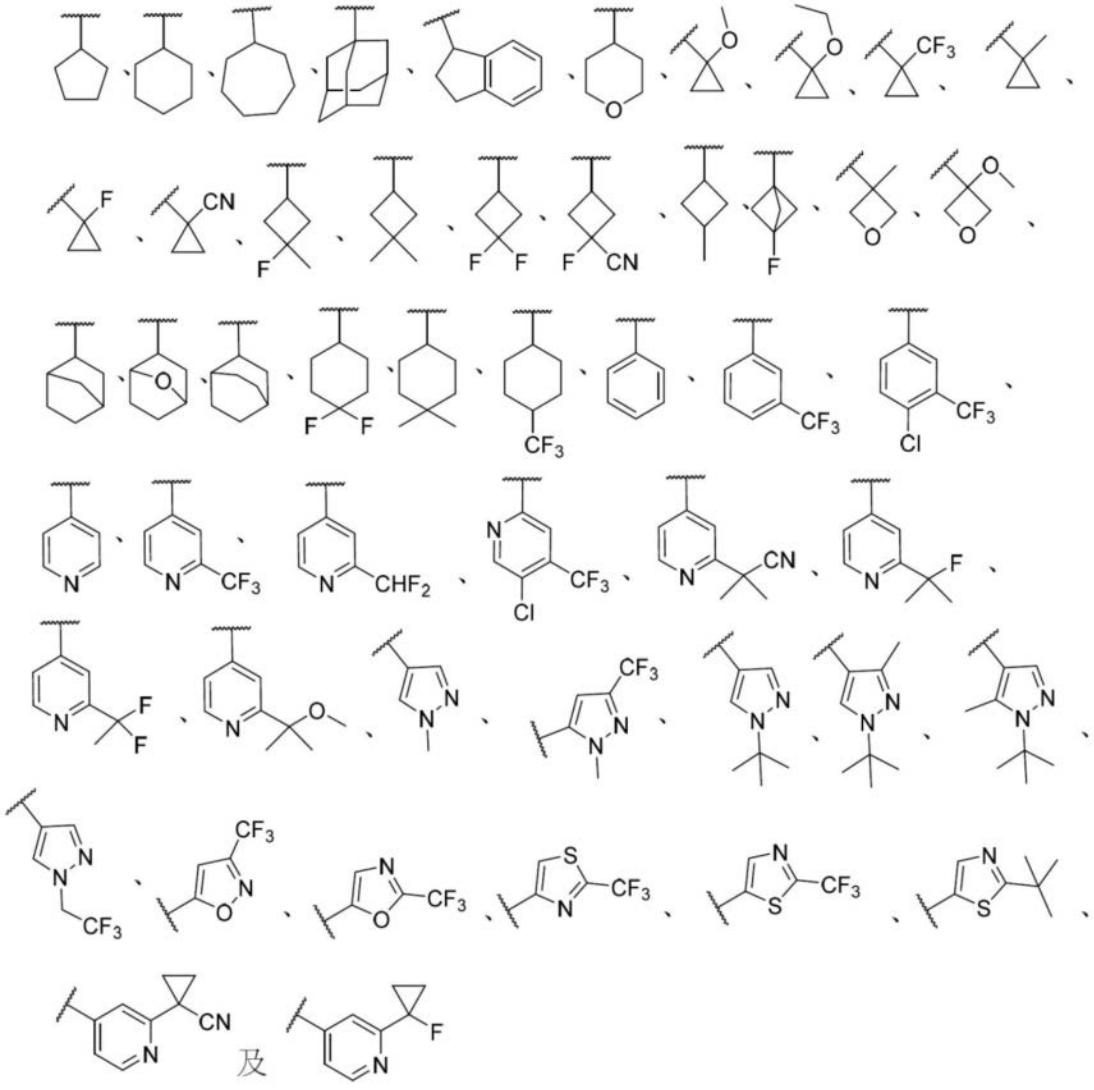
[0206] 在一些实施方案中,  选自下组:



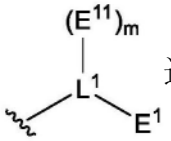
[0207] 在一些实施方案中，  选自下组：

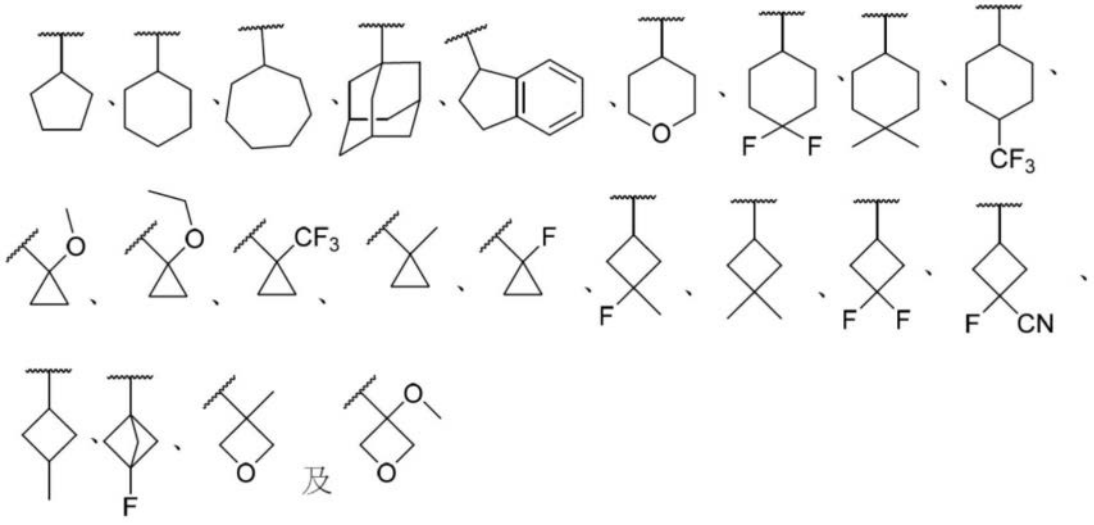


[0208] 在一些实施方案中，当L^1为直接键时，  选自下组：

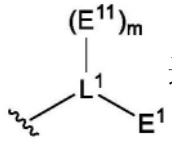


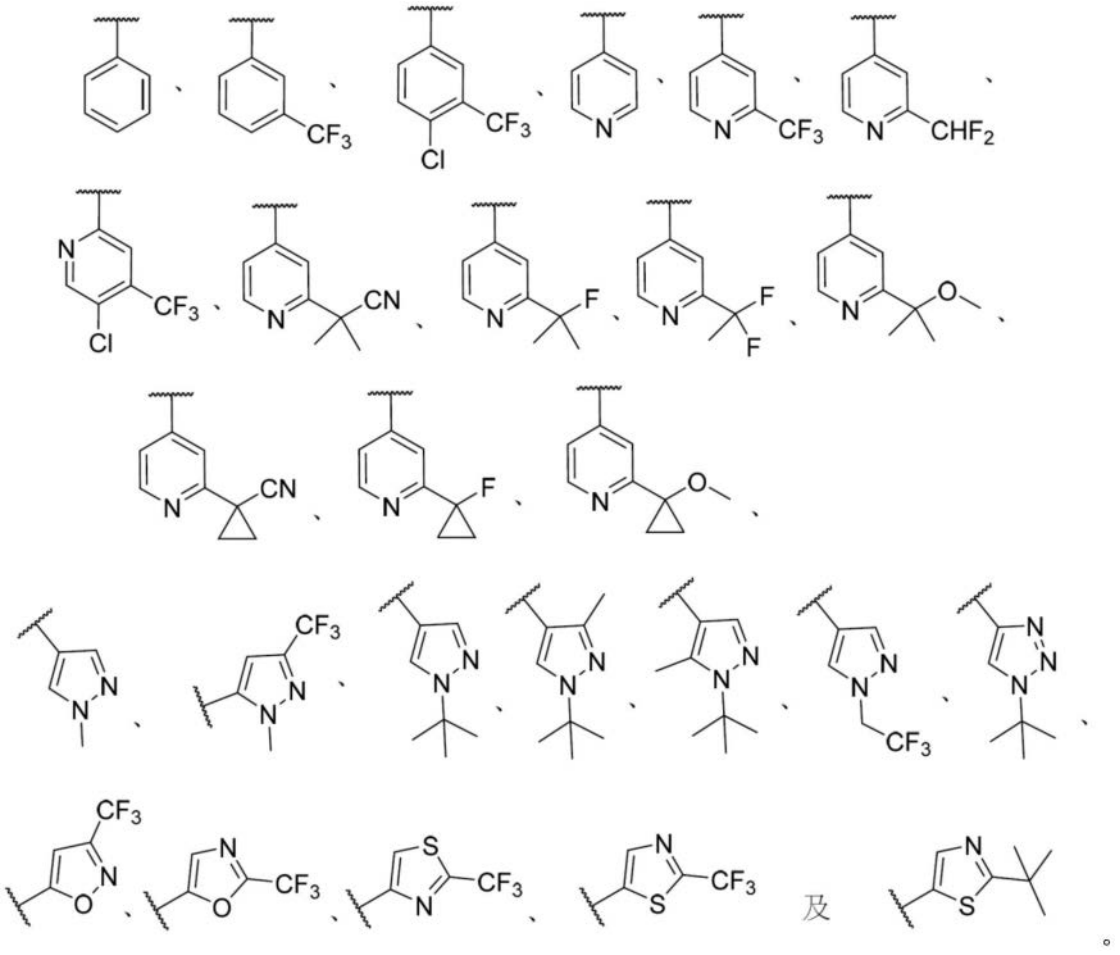
。

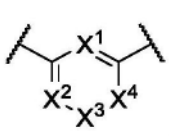
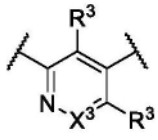
[0209] 在一些实施方案中，当L^1为直接键时，  选自下组：

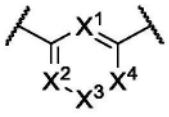
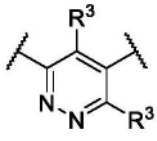


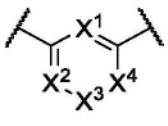
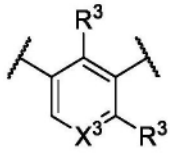
。

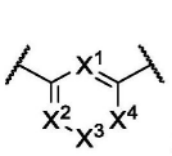
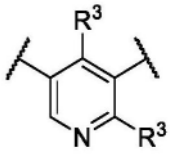
[0210] 在一些实施方案中,L^1为直接键,  选自下组:

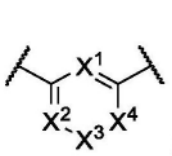
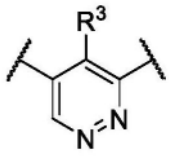


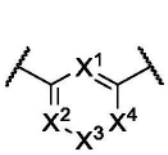
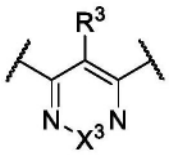
[0211] 在一些实施方案中,  为  , 其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

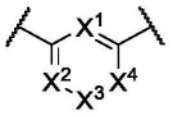
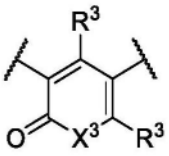
[0212] 在一些实施方案中,  为  。

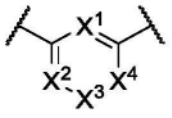
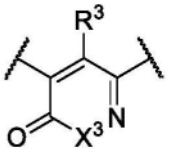
[0213] 在一些实施方案中,  为  , 其中X^3选自下组:CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

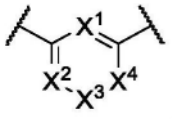
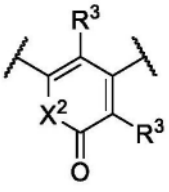
[0214] 在一些实施方案中，  为  。

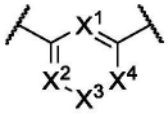
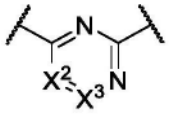
[0215] 在一些实施方案中，  为  。

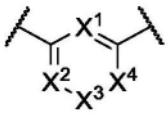
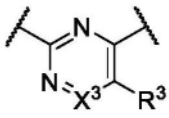
[0216] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

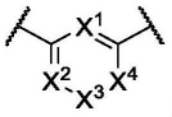
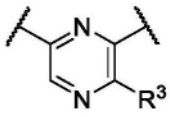
[0217] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^3为N-L^3-E^3。

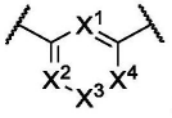
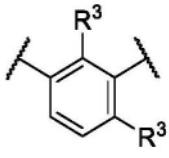
[0218] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^3为N-L^3-E^3。

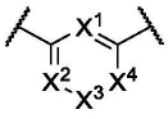
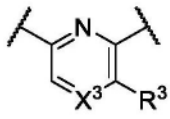
[0219] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^2为N-L^2-E^2。

[0220] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^2选自下组：CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2和C-N(R^4)-L^2-E^2；且其中X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

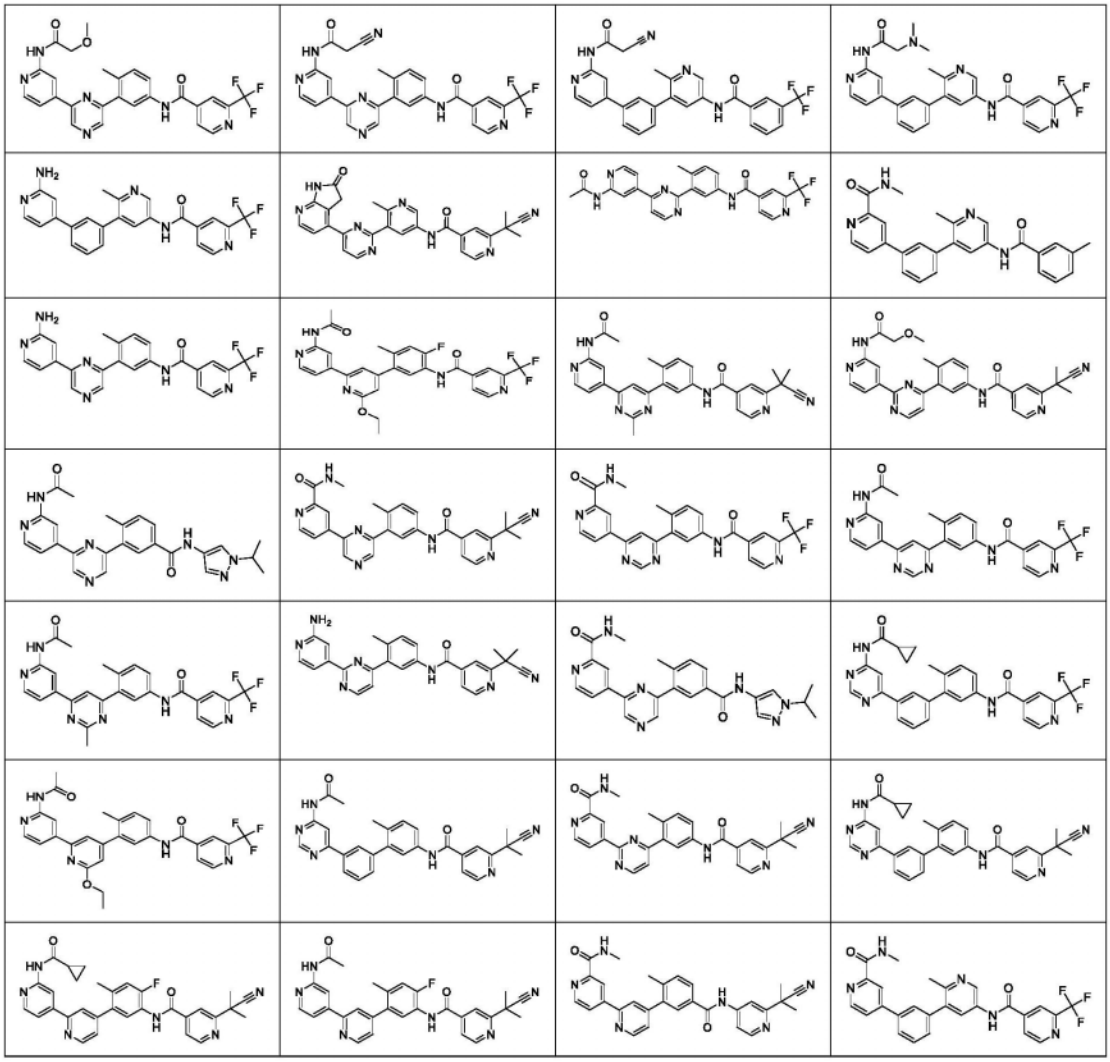
[0221] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

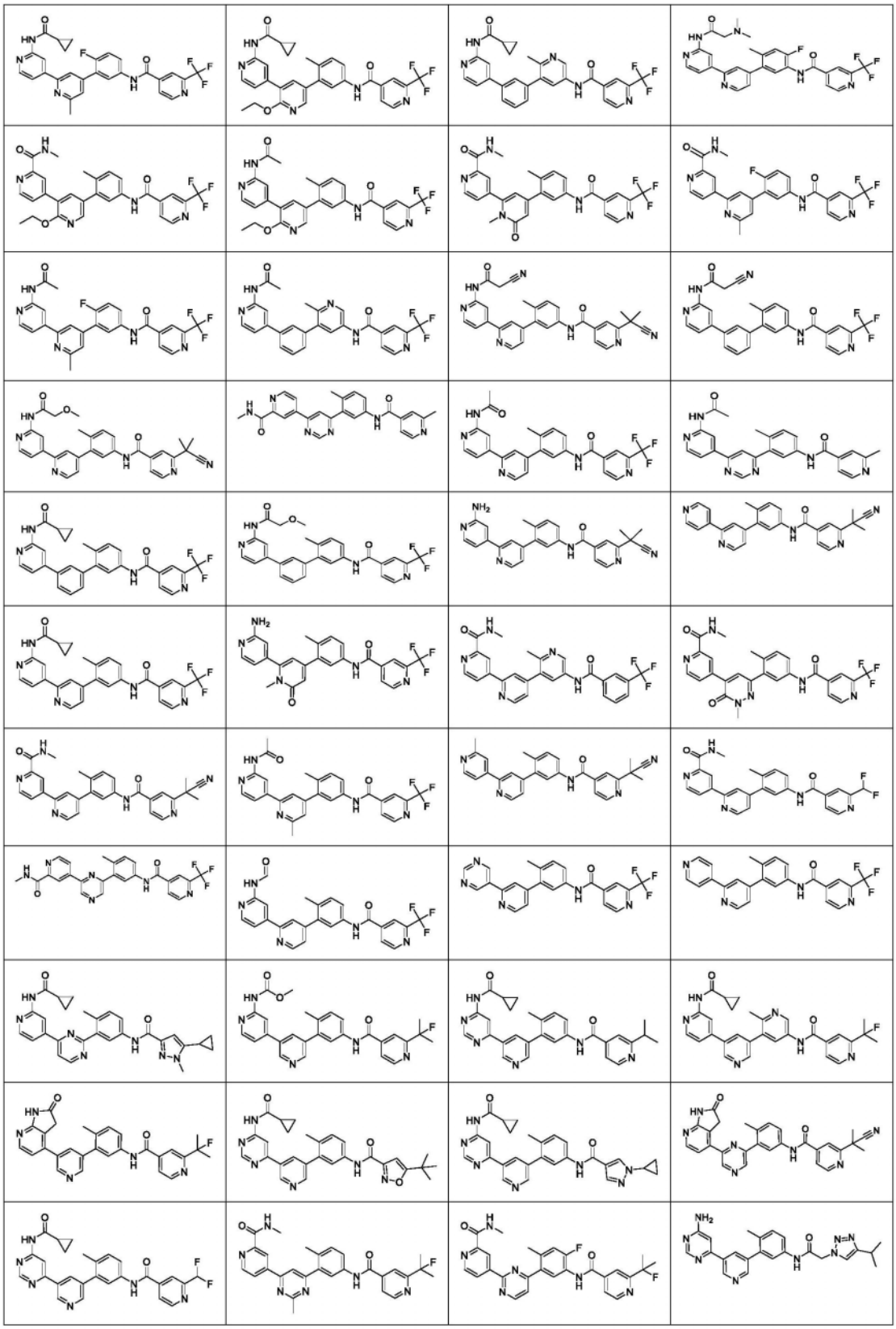
[0222] 在一些实施方案中，  为  。

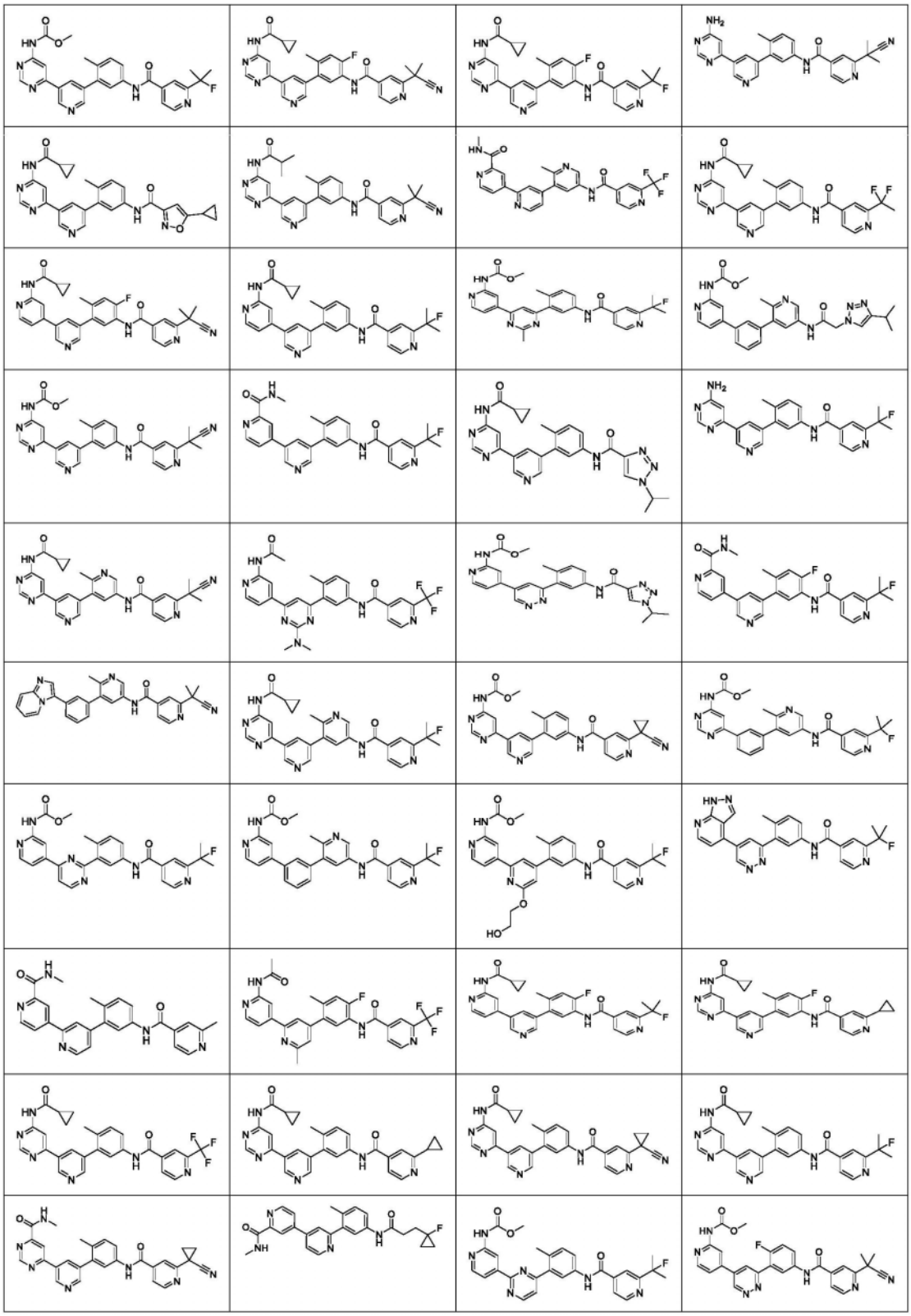
[0223] 在一些实施方案中，  为  。

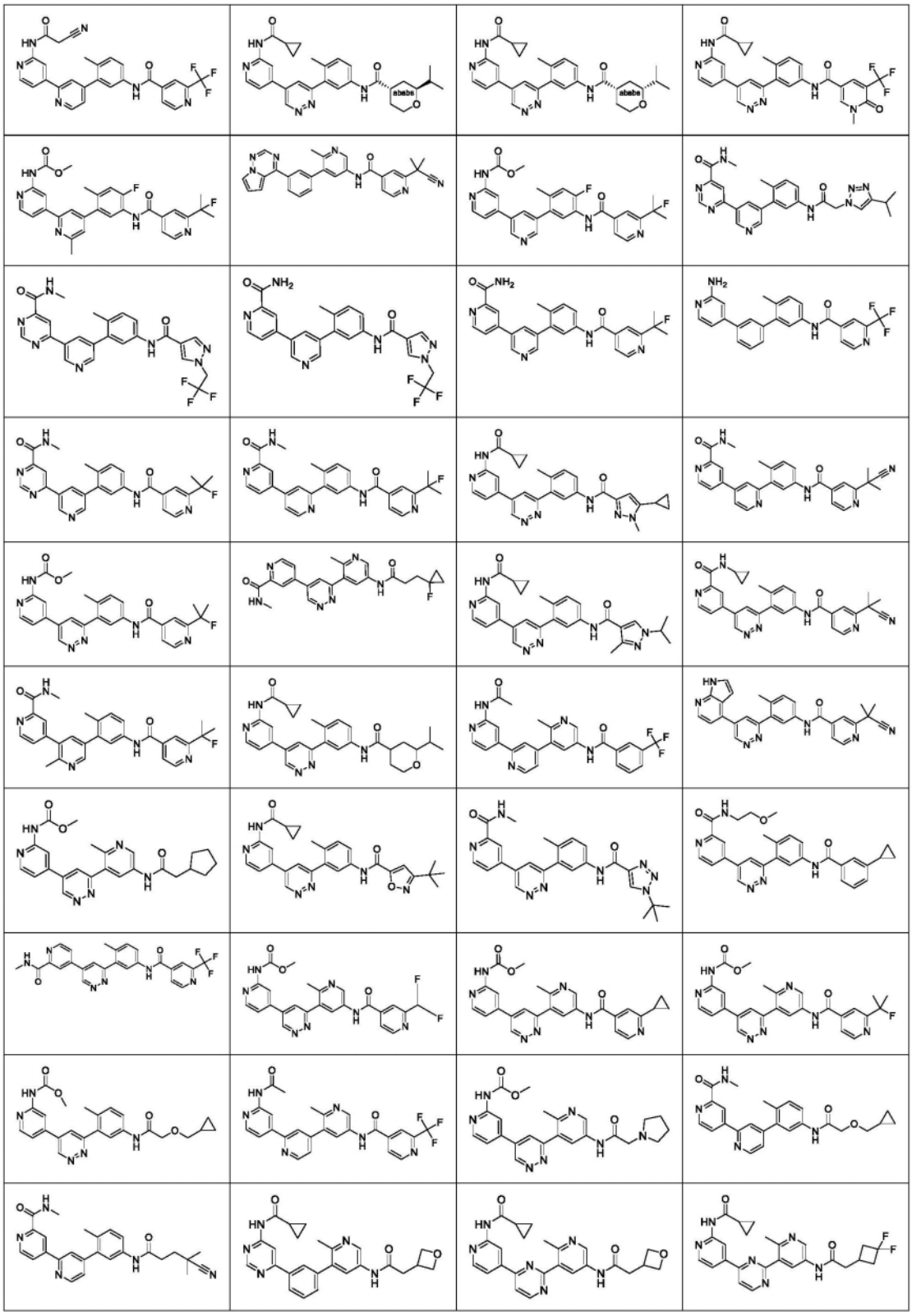
[0224] 在一些实施方案中，  为  ，其中X^3选自下组：CH、C-L^3-E^3、C-O-L^3-E^3和C-N(R^4)-L^3-E^3。

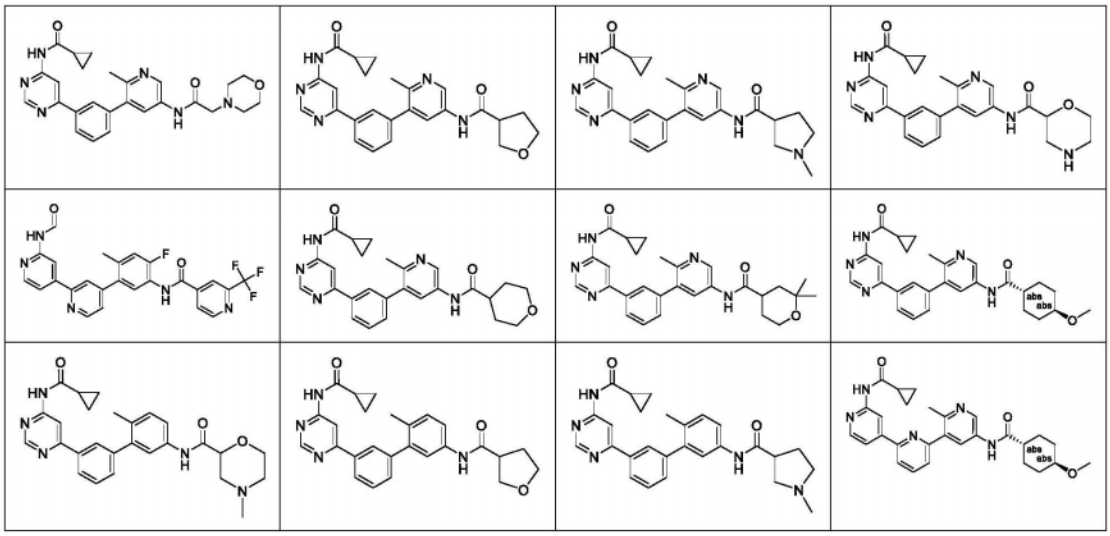
[0225] 在一些实施方案中，该化合物选自下组：

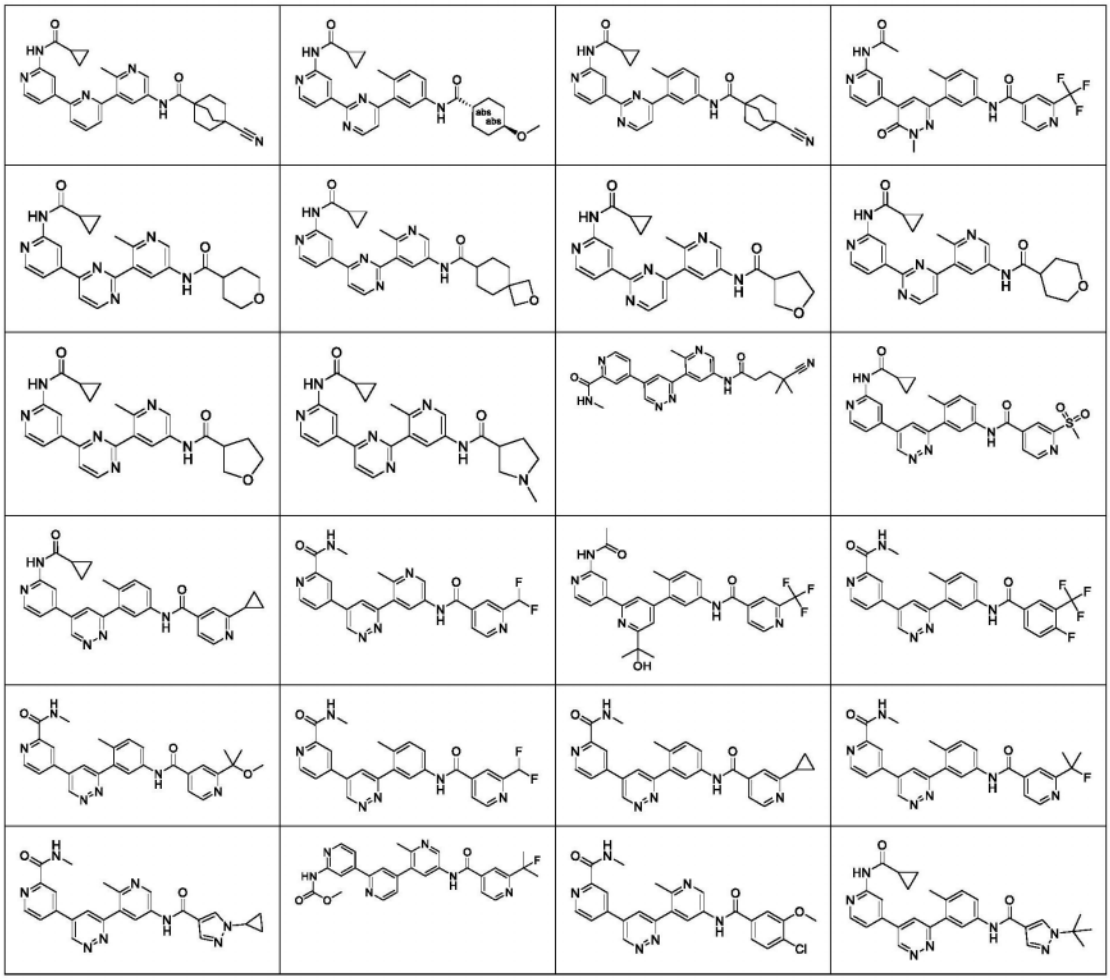


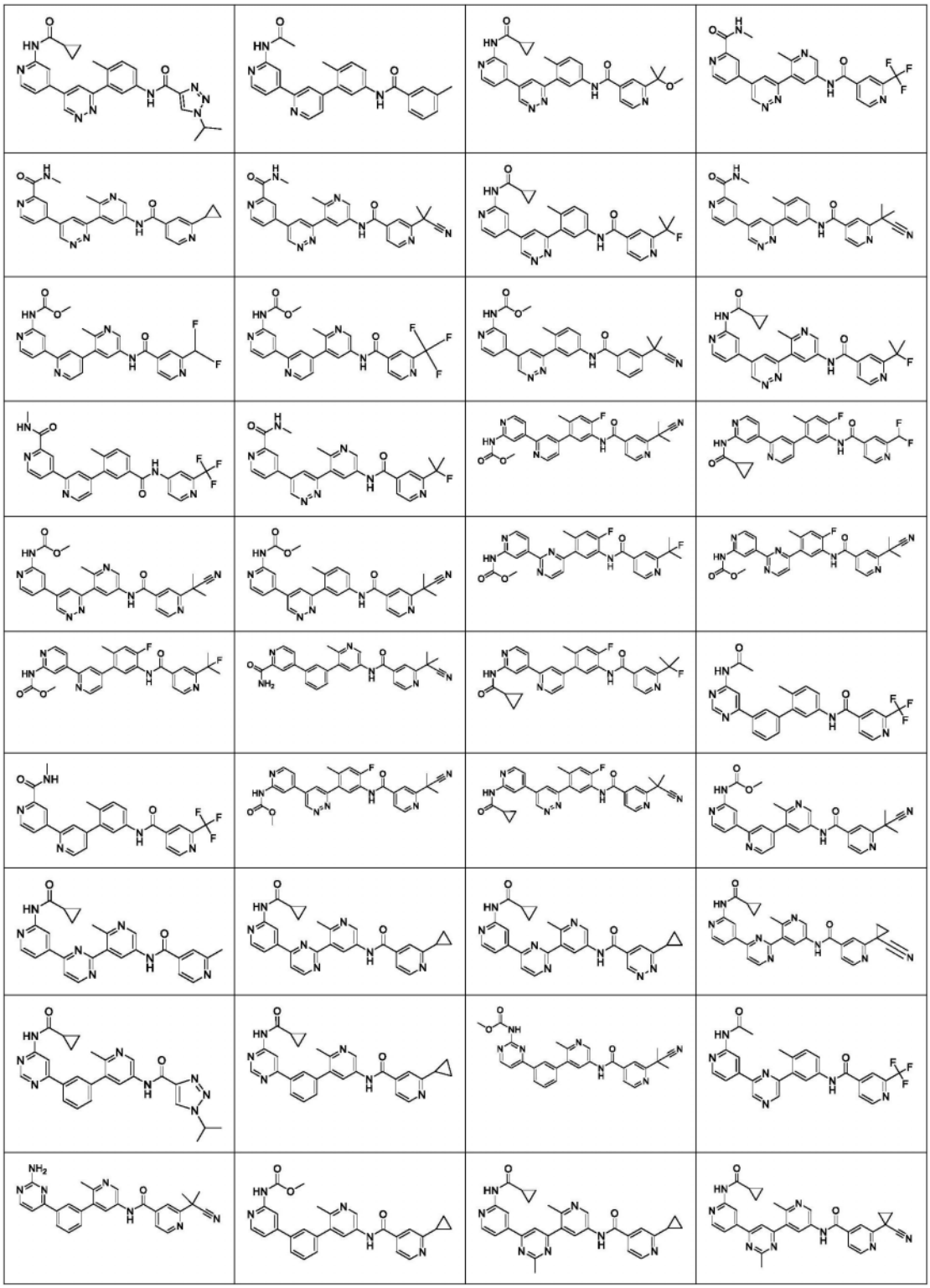


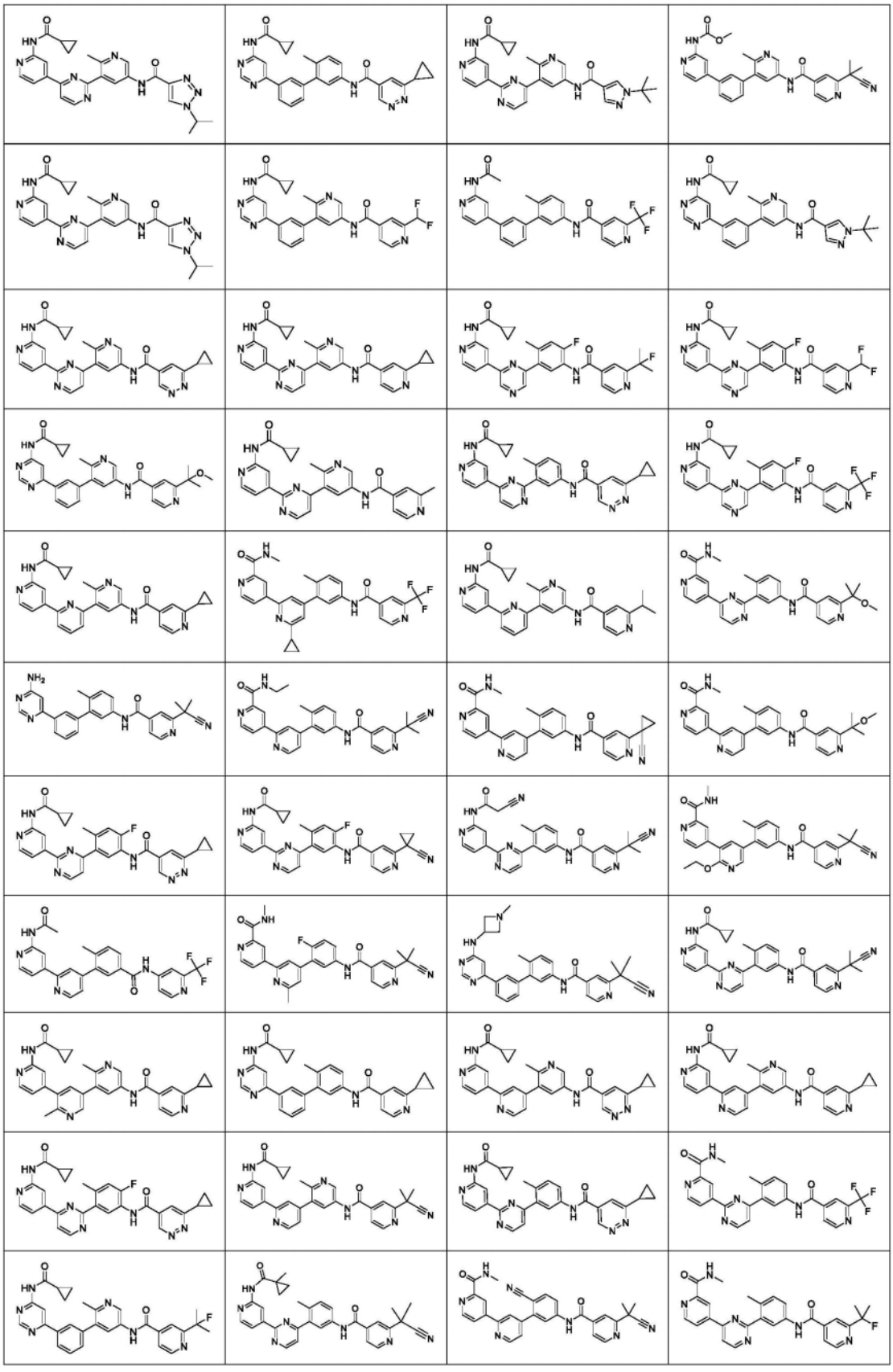


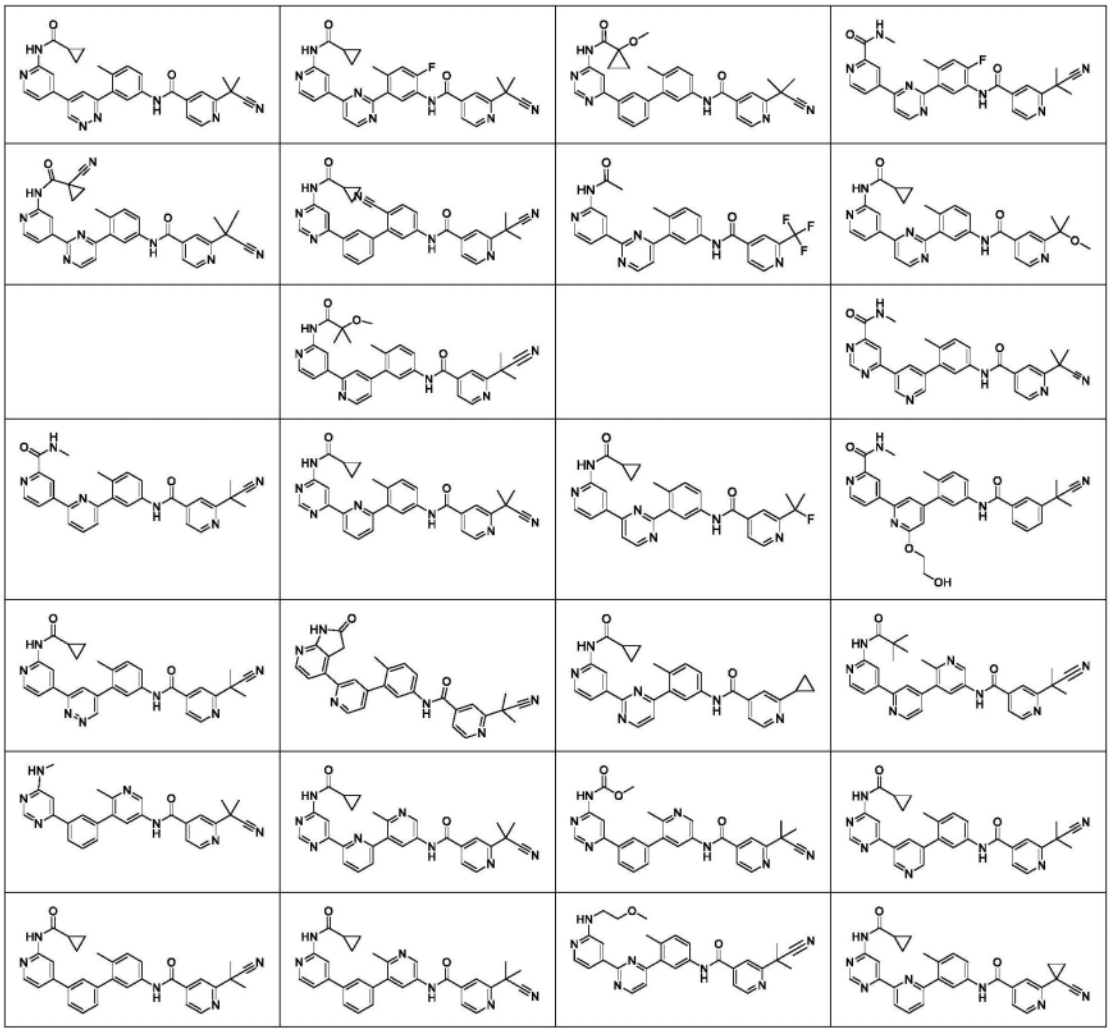


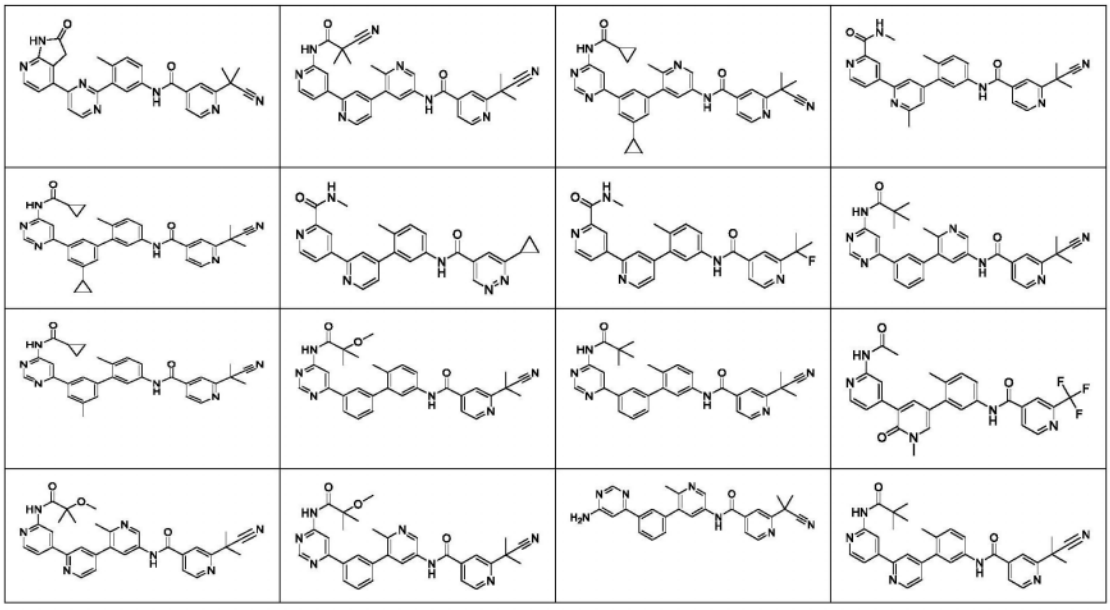


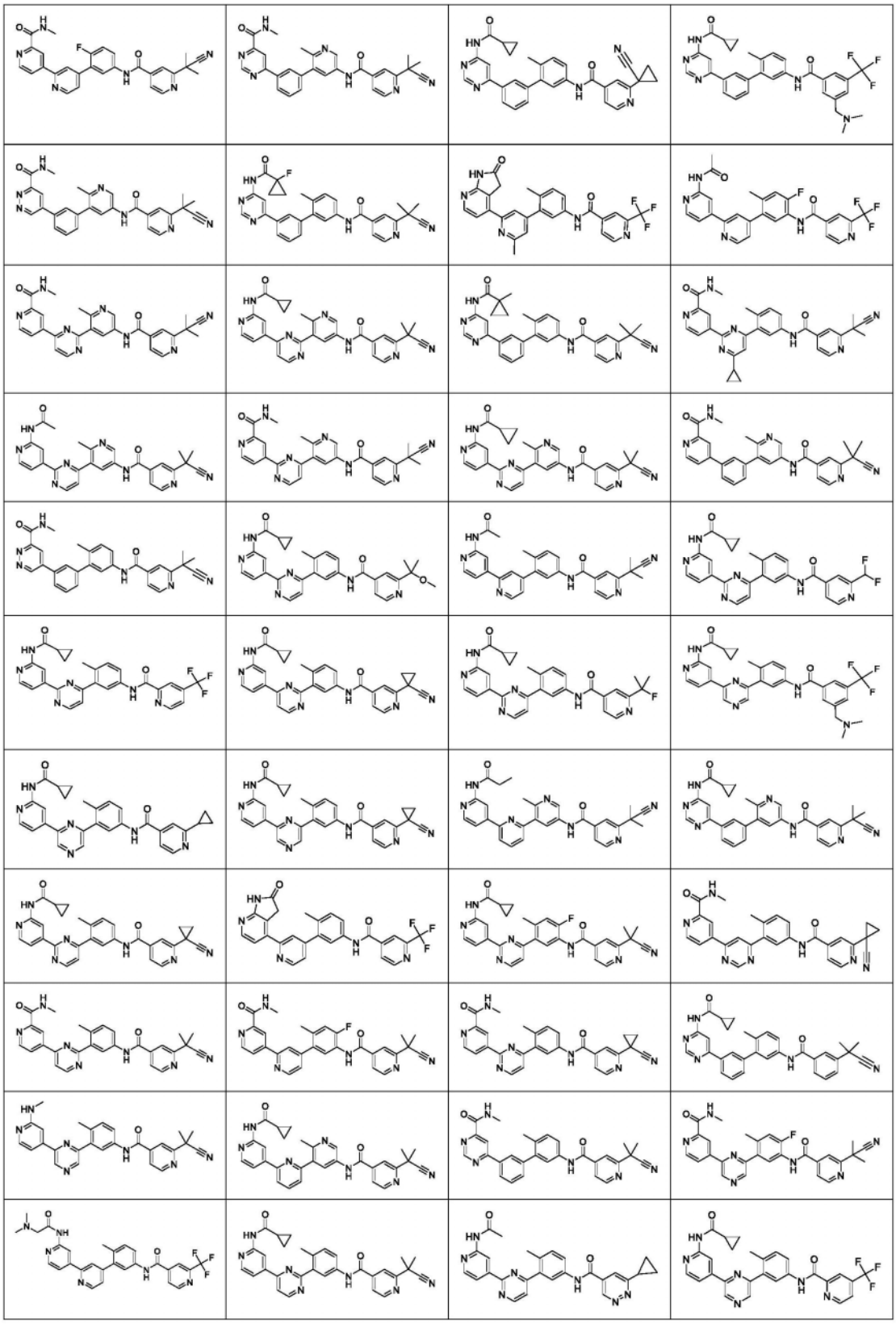


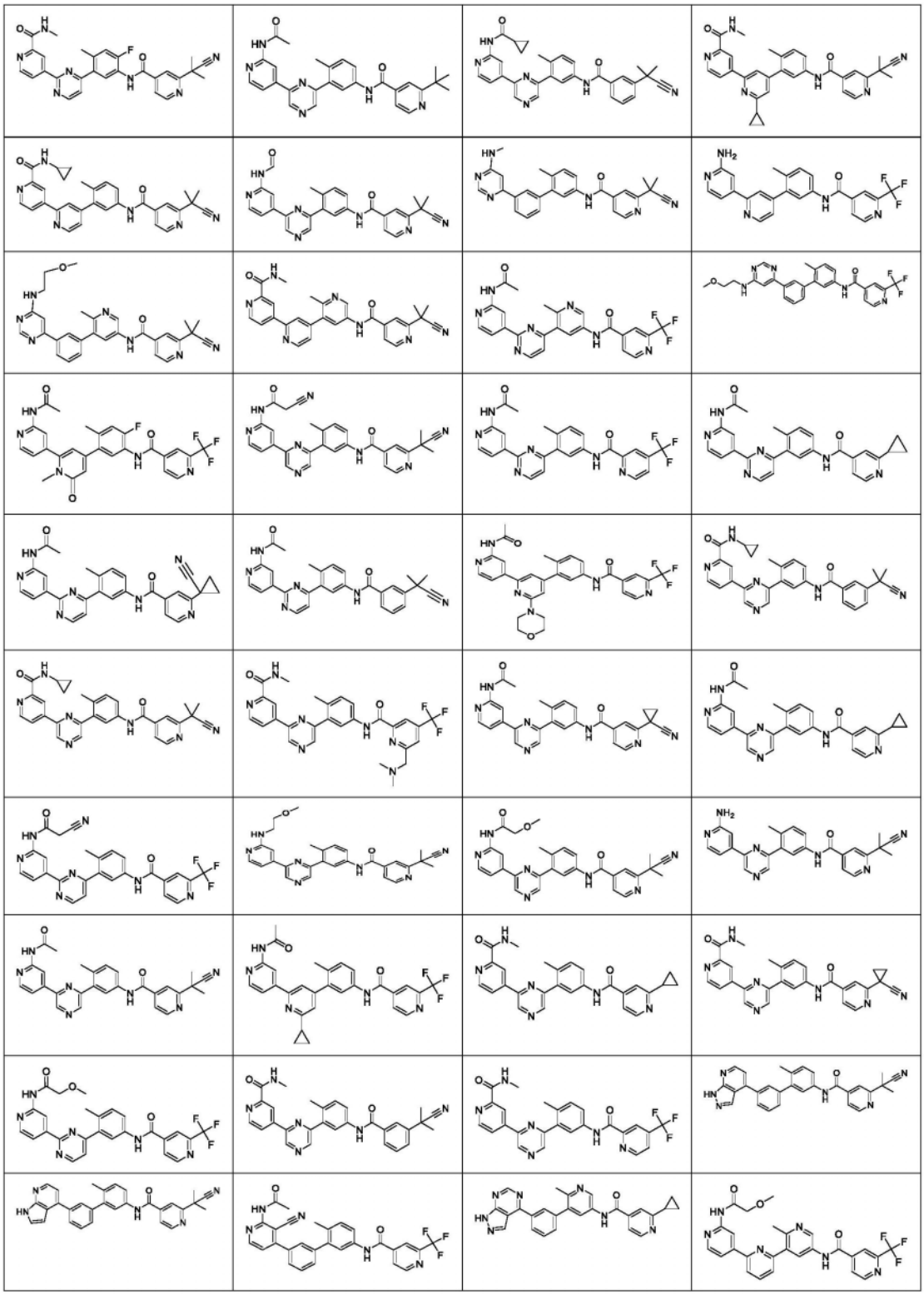


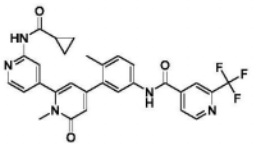
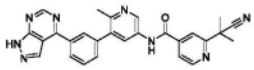
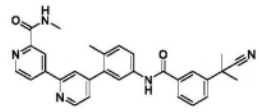
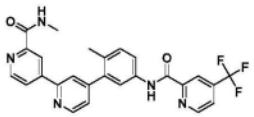
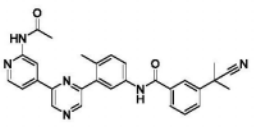
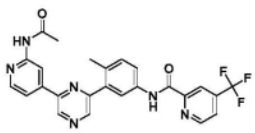
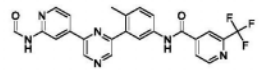
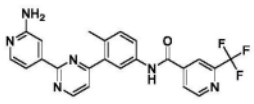
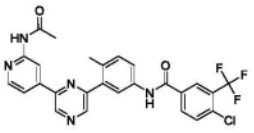
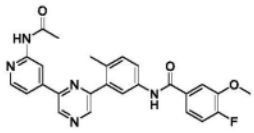
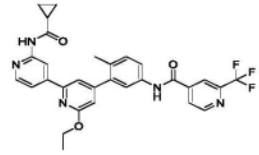
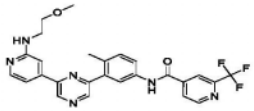
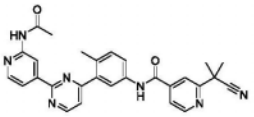
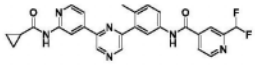
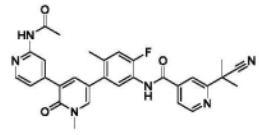
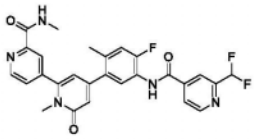
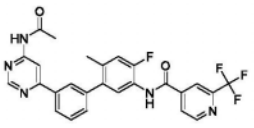
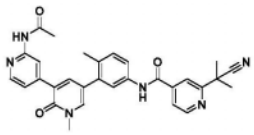
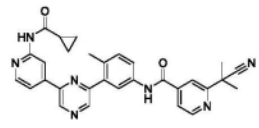
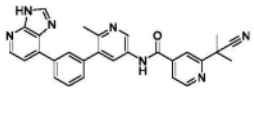
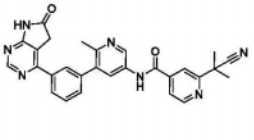
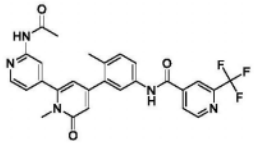
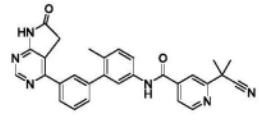
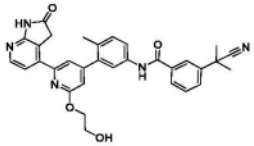
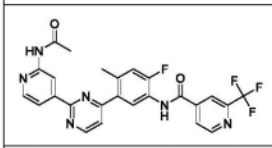
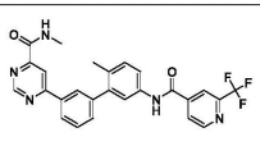
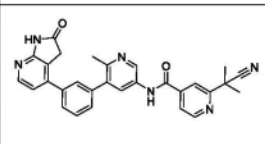
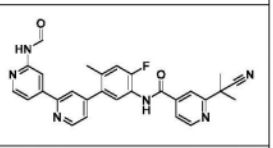
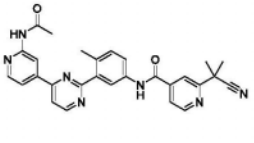
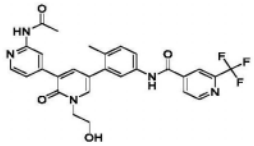
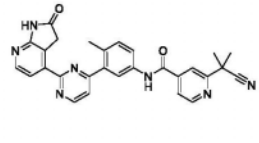
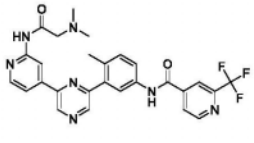
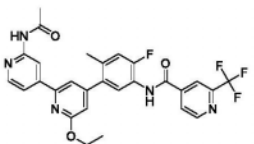
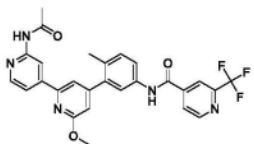
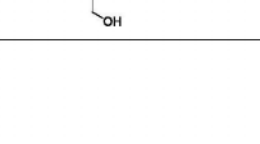


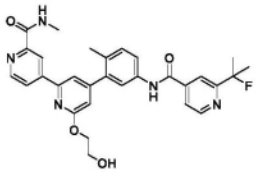
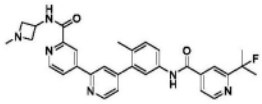
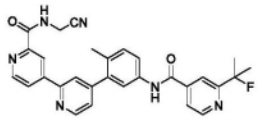
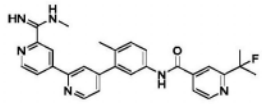
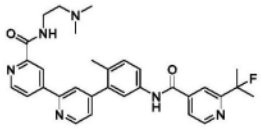
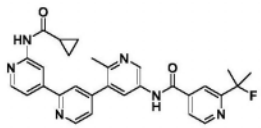
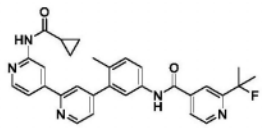
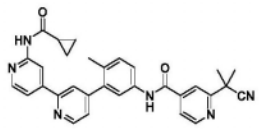
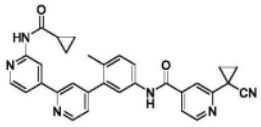
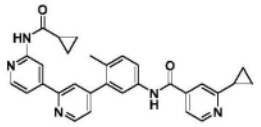
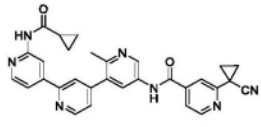
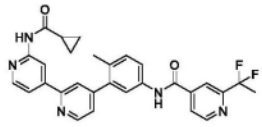
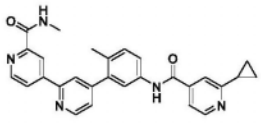
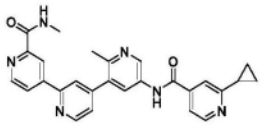
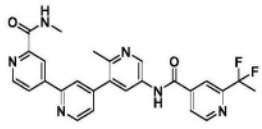
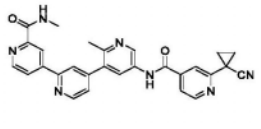
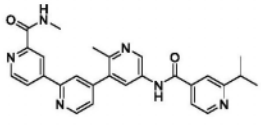
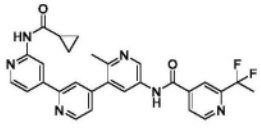
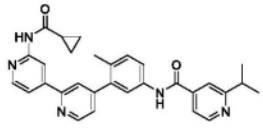
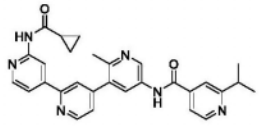
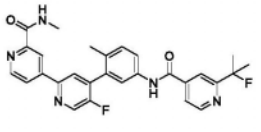
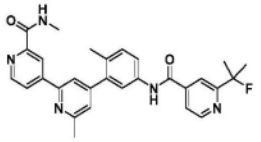
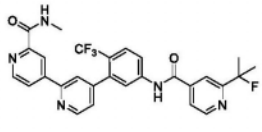
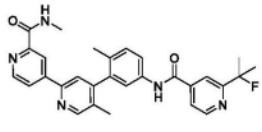


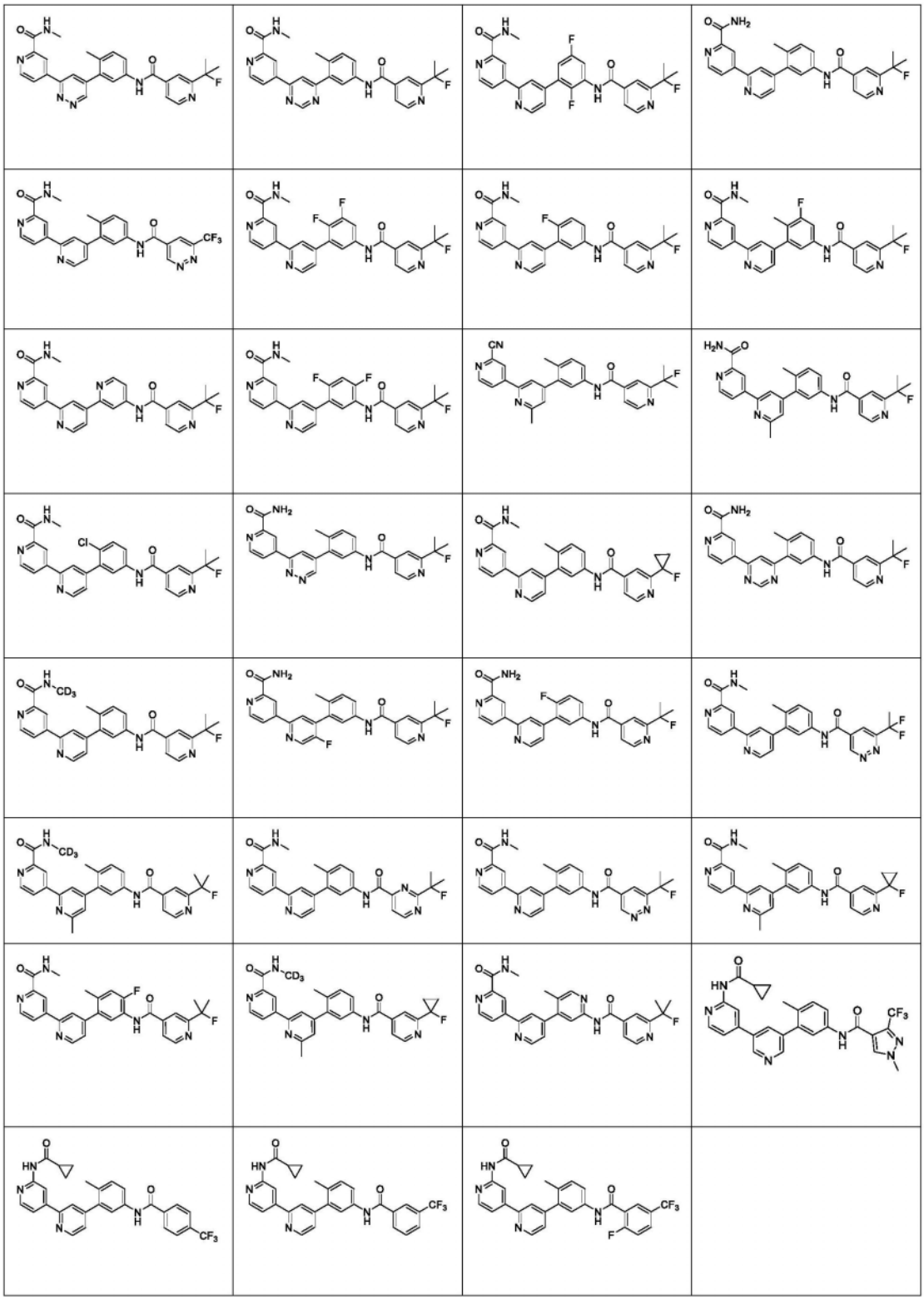








以及其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体和互变异构体。

治疗方法

[0226] 本文所述的化合物可充当RAF抑制剂,例如BRAF抑制剂或CRAF抑制剂,且因此可用于治疗有需要的患者的疾病和病症,诸如癌症。示例性癌症包括但不限于:黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、血源性癌、急性骨髓性白血病(AML)或其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号转导通路活

化引起的癌症。在一些实施方案中,本文所述的癌症为BRAF V600X驱动的癌症、非典型BRAF突变癌症、BRAF融合癌症、CRAF融合癌症或RAS突变癌症。在一些实施方案中,癌症具有BRAF致癌突变。在一些实施方案中,癌症具有RAS致癌突变。在一些实施方案中,RAS致癌突变为RAS Q61R或Q61K突变。在一些实施方案中,癌症具有NF1致癌突变。在一些实施方案中,肺癌为非小肺癌(NSCL)。在一些实施方案中,结肠直肠癌为结肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌为直肠癌。

[0227] 本文所提供的化合物可以提供最佳药物功效的剂量施用至需要该治疗的患者(动物和人类)。应了解,任何特定应用中需要使用的剂量将随患者不同而变化,不仅随所选择的特定化合物或者组合物而变化,且也随施用途径、所治疗病况的性质、患者的年龄和病况、同时进行的药物治疗或者患者随后所遵循的特殊膳食以及本领域技术人员将认识到的其他因素而变化,其中适当剂量最终由主治医师决定。对于治疗上文所提及的临床病况和疾病,本文所提供的化合物可以含有常规无毒药学上可接受的载剂、佐剂和媒剂的剂量单位制剂的形式,经口、皮下、局部、非经肠、通过吸入喷雾或者经直肠施用。非经肠施用可包括皮下注射、静脉内或者肌内注射或者输注技术。

[0228] 治疗可按需要持续长时段或者短时段。组合物可按照例如每天一至四次或者更多次的方案来施用。合适治疗期可为例如至少约一周、至少约两周、至少约一个月、至少约六个月、至少约1年,或者无限期时间。治疗期可在达成所需结果时终止。

组合疗法

[0229] 本文所述的化合物,例如,如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)可与一种或多种额外治疗剂组合施用,以治疗本文所述的病症,诸如本文所述的癌症。例如,本发明提供一种药物组合物,其包含本文所述的化合物,例如,如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)、一种或多种额外治疗剂和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)和一种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)和两种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)和三种额外治疗剂。组合疗法可通过施用两种或更多种治疗剂来达成,该两种或更多种治疗剂各自分开配制和施用。例如,如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、

I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)和额外治疗剂可分开配制和施用。组合疗法也可通过以单一制剂施用两种或更多种治疗剂来达成,例如药物组合物,其包含式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)作为一种治疗剂和一种或多种额外治疗剂,诸如MAPK路径抑制剂或化学治疗剂。例如,如本文所定义的式I化合物(或式I-A、I-AA、I-AB、I-AC、I-B、I-B、I-C、I-CA、I-D、I-DA、I-DB、I-E、I-EA、I-EB、I-F、I-FA、I-G、I-GA、I-H、I-HA、I-J、I-JA、I-K、I-KA、I-L、I-LA、I-M、I-N、I-NA、I-O、I-O、I-P、I-PA、I-Q、I-QA、I-R、I-RA、I-S、I-SA-i、I-SA-ii或I-T化合物)和额外治疗剂可以单一制剂施用。组合疗法也涵盖其他组合。尽管组合疗法中的两种或者更多种药剂可同时施用,但其不必定如此。例如,第一药剂(或者药剂组合)的施用,可比第二药剂(或者药剂组合)的施用提前数分钟、数小时、数天或者数周。因此,两种或者更多种药剂的施用,可彼此在数分钟内,或者彼此在1、2、3、6、9、12、15、18或者24小时内,或者彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内,或者彼此在2、3、4、5、6、7、8、9周或者数周内。在一些情况下,甚至更长时间间隔也为有可能的。虽然在许多情况下,组合疗法中所用的两种或更多种药剂需要同时存在于患者体内,但不必定如此。

[0230] 组合疗法也可包括采用成分药剂的不同顺序进行组合而使用的药剂中的一种或多种的两次或更多次施用。例如,若药剂X和药剂Y组合使用,则可将其以任何组合形式依序,例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等的顺序,施用一或多次。

[0231] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与包括MAPK路径抑制剂的其他药剂组合。在一些实施方案中,其他药剂为RAS的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为RAS的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为致癌KRAS的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为KRAS G12C的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为RAS的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为KRAS G12D的抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为MEK抑制剂。在一些实施方案中,其他药剂为ERK抑制剂。

[0232] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与免疫调节剂组合。在一些实施方案中,免疫调节增强适应性免疫反应。在一些实施方案中,免疫调节增强抗原呈现细胞的活性。在一些实施方案中,免疫调节剂增强包括巨噬细胞的骨髓细胞的抗肿瘤活性。在一些实施方案中,免疫调节增强自然杀伤细胞的抗肿瘤活性。在一些实施方案中,免疫调节剂增强效应T细胞,包括细胞毒性T细胞的活性。

[0233] 在一些实施方案中,可与本文所提供的化合物组合施用的一种或多种额外治疗剂,可为MAPK途径抑制剂。这类MAPK途径抑制剂包括,例如MEK抑制剂、ERK抑制剂和Ras抑制剂。

[0234] 示例性MEK抑制剂包括但不限于:曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、毕尼替尼(binimetinib)及其药学上可接受的盐。示例性ERK抑制剂包括但不限于:优立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e、ASN-007、GDC-0994、MK-8353、ASTX-029、LTT462、KO-947及其药学上可接受的盐。示例性Ras抑制剂包括但不限于:AMG-510、MRTX849、ARS-1620、ARS-

3248、LY3499446及其药学上可接受的盐。

[0235] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为免疫调节剂,包括但不限于:抗PD-1或抗PDL-1治疗剂,包括派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、BMS-936559或阿维鲁单抗(avelumab)。在一些实施方案中,额外治疗剂可为抗-TIM3(抗-HAVcr2)治疗剂,包括但不限于:TSR-022或MBG453;抗-LAG3治疗剂,包括但不限于:瑞拉利单抗(relatlimab)、LAG525或TSR-033;抗-4-1BB(抗-CD37、抗-TNFRSF9);CD40激动剂治疗剂,包括但不限于:SGN-40、CP-870,893或RO7009789;抗-CD47治疗剂,包括但不限于Hu5F9-G4;抗-CD20治疗剂;抗-CD38治疗剂;STING激动剂,包括但不限于:ADU-S100、MK-1454、ASA404或酰胺基苯并咪唑。在一些实施方案中,额外治疗剂可为包括伊匹单抗(ipilimumab)、曲美单抗(tremelimumab)的抗-CTLA4药剂。在一些实施方案中,额外治疗剂可为低甲基化剂,包括但不限于:氮胞苷或地西他滨(decitabine),其他免疫调节治疗剂,包括但不限于:表皮生长因子抑制剂、他汀类(statins)、二甲双胍(metformin)、血管收缩素受体阻断剂、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、强的松或地塞米松。在一些实施方案中,额外治疗剂可为免疫治疗剂,包括靶向治疗剂、癌症疫苗和CAR-T细胞疗法。

[0236] 本文所描述的化合物,可与已知用于治疗癌症的其他治疗剂组合施用。这类其他治疗剂包括:放射疗法、抗微管蛋白剂、DNA烷基化剂、DNA合成抑制剂、DNA嵌入剂、抗雌激素剂、抗雄激素剂、类固醇、抗-EGFR剂、激酶抑制剂、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、周期蛋白依赖型激酶抑制剂、CD4/CD6激酶抑制剂、拓朴异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基化抑制剂、抗-HER2剂、抗血管生成剂、蛋白酶体抑制剂、PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂、细胞周期调控激酶抑制剂、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、抗体-药物偶联物(ADC)。

[0237] 在一实施方案中,额外治疗剂可为化学治疗剂,包括但不限于:抗微管蛋白剂(例如紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合颗粒,包括但不限于:白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、艾瑞布林(eribulin)、多西他赛(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春新碱(vincristine)、奥瑞他汀(auristatins)或美登木素生物碱(maytansinoids))、长春瑞宾(vinorelbine)、DNA烷基化剂(包括但不限于:顺铂、卡铂、奥沙利铂、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺(temozolomide))、DNA嵌入剂或DNA拓朴异构酶抑制剂(包括但不限于:蒽环霉素(anthracycline),诸如阿霉素(doxorubicin)、聚乙二醇化脂质阿霉素、道诺霉素、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或表柔比星(epirubicin),喜树碱,诸如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或依喜替康(exatecan))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他滨、5-氮杂胞苷(5-aza cytadine)、吉西他滨和甲胺喋呤(methotrexate)。

[0238] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为激酶抑制剂,包括但不限于:埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、来那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、奥希替尼(osimertinib)、拉帕替尼(lapatanib)、克唑替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、塞瑞替尼(ceritinib)、阿来替尼(alectinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、阿贝西利(abemaciclib)、LEE011、帕柏西利(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、瑞普替尼(ripretinib)、舒尼替尼

(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、艾代拉里斯(idelalisib)、依鲁替尼、BLU-667、Loxo 292、拉罗替尼(larotrectinib)和奎扎替尼(quizartinib)。

[0239] 在一些实施方案中,所述额外治疗剂可为抗雌激素剂,包括但不限于:他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)和依西美坦(exemestane);抗雄激素剂,包括但不限于:乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate);类固醇药剂,包括但不限于:强的松和地塞米松;PARP抑制剂,包括但不限于:尼拉帕尼(neraparib)、奥拉帕尼(olaparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)和卢卡帕尼(rucaparib);拓朴异构酶I抑制剂,包括但不限于:伊立替康、喜树碱、依喜替康和拓朴替康;拓朴异构酶II抑制剂,包括但不限于:蒽环霉素、依托泊苷、磷酸依托泊苷和米托蒽醌;组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于:伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)和贝利司他(belinostat);DNA甲基化抑制剂,包括但不限于:DZNep和5-氮杂-2'-脱氧胞苷;蛋白酶体抑制剂,包括但不限于:硼替佐米和卡非佐米;生物药剂,包括但不限于:曲妥珠单抗(trastuzumab)、ADO-曲妥珠单抗、帕妥珠单抗(pertuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab)。

[0240] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为抗血管生成剂,包括但不限于:贝伐单抗(bevacizumab)、瑞巴替尼(rebastinib)、阿柏西普(aflibercept)和AMG386。

[0241] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为抗体-药物偶联物(ADC),包括但不限于含有以下物质的ADC:DM1、DM4、MMAE、MMAF或喜树碱有效负载、本妥昔单抗维多汀(brentuximab vedotin)和曲妥珠单抗恩他新(emtansine)、放射疗法、治疗性疫苗包括但不限于Sipuleucel-T。

[0242] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为自噬抑制剂、囊泡运输抑制剂,包括但不限于:ULK抑制剂,诸如ULK1抑制剂、ULK2抑制剂、ULK1/ULK2抑制剂、VPS34抑制剂、PPT1抑制剂或溶酶体阻断剂。在一些实施方案中,额外治疗剂可为DCC-3116、SAR405、SBO2024、羟氯奎宁(hydroxychloroquinine)、氯奎(chloroquine)和LYSO5。

[0243] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为EGFR抑制剂,包括但不限于:西妥昔单抗(cetuximab)、奥希替尼(osimertinib)和阿法替尼(afatinib),及其药学上可接受的盐。

[0244] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自促黄体素释放激素(LHRH)类似物,包括戈舍瑞林(goserelin)和亮丙立德(leuprolide)。

[0245] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自下组:依维莫司(everolimus)、曲贝替定(trabectedin)、阿布拉生(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼、达沙替尼、尼罗替尼、德卡替尼(decatanib)、帕尼单抗、氨柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲特(nolatrexed)、AZD 2171、巴他布尔、奥法妥木单抗(ofatumtunab)、扎木单抗

(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、粉防己碱(tetrandrine)、卢比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、替西单抗(ticilimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$KRX-0402、硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、纽拉迪布(neuradiab)、维特斯潘(vitespan)、Rta 744、阿拉诺辛(alanosine)(Sdx 102)、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、XR 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、阿霉素、伊立替康、脂质阿霉素、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利希布(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、标记PEG的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基j-喹啉酮、凡塔蓝尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(tBu)6,Azgly 10]的乙酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2乙酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$-$(C_2H_4O_2)_x$,其中x=1至2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、雷诺昔酚(raloxifene)、比卡鲁胺、氟他尼(flutanide)、尼鲁米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗体、艾必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、爱纳法尼(ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib);阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰基苯胺(suberoyl analide)羟肟酸、丙戊酸、曲古霉素(trichostatin)A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特(aminoglutethimide)、阿萨克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天门冬酰胺酶、卡介苗(BCG)、博莱霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐(clodronate)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素(dactinomycin)、道诺霉素、己烯雌酚、表柔比星(epirubicin)、氟达拉宾(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨、格列卫(gleevac)、羟基尿素、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙立德、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠(mesna)、甲胺喋呤、丝裂霉素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗、链脲佐菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睾固酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、维甲酸(tretinoin)、长春地辛、13-顺式-维甲酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷、5-脱氧尿苷(deooxyuridine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤(6-mecaptopurine)、脱氧助间型霉素

(deoxycoformycin)、骨化三醇、戊柔比星(valrubicin)、光神霉素(mithramycin)、长春碱(vinblastine)、长春瑞宾、拓朴替康、拉佐欣(razoxin)、马立马司他(marimastat)、COL-3、新伐司他(neovastat)、BMS-275291、角鲨胺、内皮生长抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管生长抑素、维他欣(vitaxin)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(idoxyfene)、螺内酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠单抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、伊立替康、拓朴替康、阿霉素、多西他赛、长春瑞宾、贝伐单抗(单株抗体)和艾必妥(erbitux)、无克雷莫佛的紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博霉素B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟维司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素(rapamycin)、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779450、PEG-非格司亭(filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、红血球生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐(zolendronate)、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、氮杂胞苷(azacitidine)、PEG-L-天门冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢化可的松、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗、全反式维甲酸(all-transretinoic acid)、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、伊布替莫单抗(ibritgumomab)泰泽坦(tiuxetan)、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、依替膦酸盐(editronate)、米托坦(mitotane)、环孢霉素(cyclosporine)、脂质道诺霉素、Edwina-天门冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、托烷司琼(tropisetron)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、红血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)和阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、易普单抗(ipilumumab)及其混合物。

药物组合物和试剂盒

[0246] 本发明的另一方面提供包含与药学上可接受的载剂一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。具体地,本发明提供包含与一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。这些制剂包括适用于经口、经直肠、局部、经颊、非经肠(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)、经直肠、经阴道或雾剂施用的制剂,但在任何给定情况下,最合适的施用形式将视所治疗病况的程度和严重程度而定,且视所使用特定化合物的性质而定。例如,所公开的组合物可以单位剂量形式配制,和/或可经配制用于经口或皮下施用。

[0247] 示例性药物组合物可以药物制剂形式,例如以固体、半固体或液体形式使用,该形式含有作为活性成分的本文所描述的化合物中的一种或多种与适用于外部、经肠或非经肠施用的有机或无机载剂或赋形剂的混合物。活性成分可例如,与用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其他合适使用形式的常用无毒、药学上可接受的载剂混配。活性目标化合物以足以对疾病的过程或病况产生所需作用的量,包括于所述药物组合物中。

[0248] 对于制备诸如片剂的固体组合物,可将主要活性成分与例如常规压片成分(诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶)的药物载剂和例如水的其他药物稀释剂混合,以形成含有本文所提供的化合物或其无毒、药学上可接受的盐的均质混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均质的时,是指活性成分均匀分散在整个组合物中,以使得组合物可易于再分为同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0249] 在用于经口施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣药丸、散剂、颗粒剂及其类似物)中,本发明组合物与诸如柠檬酸钠或者磷酸二钙的一种或多种药学上可接受的载剂和/或以下物质中的任一个混合:(1)填充剂或者增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘结剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或者树薯淀粉、海藻酸、特定硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)湿润剂,诸如乙酰醇和甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合物也可包含缓冲剂。也可使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其类似物的赋形剂,将类似类型的固体组合物用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0250] 片剂可通过任选地与一种或多种辅料一起压缩或模制来制备。压缩片剂可使用粘结剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适机器中,模制经惰性液体稀释剂湿润的本发明组合物的混合物来制备。片剂和诸如糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的其他固体剂型,可任选地进行刻痕或者制备有诸如药物配制技术领域中熟知的肠溶包衣及其他包衣的包衣和外壳。

[0251] 用于吸入或吹入的组合物,包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及散剂。用于经口施用的液体剂型,包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除本发明组合物以外,液体剂型可含有该技术领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、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、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0252] 除本发明组合物以外,悬浮液也可含有例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍以及其混合物的悬浮剂。

[0253] 用于经直肠或经阴道施用的制剂可以栓剂形式呈现,该栓剂可通过将本发明组合

物与包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐的一种或多种合适非刺激性赋形剂或载剂混合来制备，且其在室温下为固体，但在体温下为液体，且因此将在体腔中融化且释放活性剂。

[0254] 用于经皮施用本发明组合物的剂型，包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性成分可在无菌条件下与药学上可接受的载剂且与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0255] 除本发明组合物以外，软膏、糊剂、乳膏和凝胶也可含有赋形剂，诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0256] 除本发明组合物以外，散剂和喷雾剂也可含有赋形剂，诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用推进剂，诸如氯氟烃和挥发性未经取代烃(如丁烷和丙烷)。

[0257] 本发明的组合物和化合物可替代地通过雾剂施用。此系通过制备含有该化合物的水性雾剂、脂质体制剂或固体颗粒来实现。可使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。可使用音波喷雾器，因为其使药剂暴露于剪切力最小化，该剪切力可能会导致含于本发明组合物中的化合物降解。通常，水性雾剂是通过将本发明组合物的水性溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载剂和稳定剂一起配制来制备。载剂和稳定剂随特定本发明组合物的需求而变化，但通常包括非离子表面活性剂(吐温类、Pluronic类或聚乙二醇)；无害蛋白质，如血清白蛋白；脱水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；氨基酸，诸如甘氨酸；缓冲剂；盐；糖或糖醇。雾剂一般由等张溶液制备。

[0258] 适用于非经肠施用的本发明药物组合物，包含本发明组合物以及一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液，或可在即将使用之前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂，所述无菌散剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等张的溶质、或悬浮剂、或增稠剂。

[0259] 可用于本文所提供的药物组合物中的合适水性和非水性载剂的实例，包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其类似物)及其合适混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)以及环糊精。适当流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料、通过在分散液的情况下维持所需粒度并通过使用表面活性剂来维持。

[0260] 在另一实施方案中，提供经肠药物制剂，其包括所公开的化合物和肠溶材料，以及其药学上可接受的载剂或赋形剂。肠溶材料是指实质上在胃酸性环境中不溶，且在特定pH下主要可溶于肠道流体中的聚合物。小肠为胃与大肠之间的胃肠道(肠)的一部分，且包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH为约5.5，空肠的pH为约6.5，且末端回肠的pH为约7.5。

[0261] 因此，肠溶材料为不可溶的，例如，直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或者约10.0为止。示例性肠溶材料包括：邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)；邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP)；丁二酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)；苯偏三酸乙酸纤维素；丁二酸羟丙基甲基纤维素；丁二酸乙酸纤维素；六氢邻苯二甲酸乙酸纤维素；邻苯二甲酸丙酸纤维素；

顺丁烯二酸乙酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;乙酸丙酸纤维素;甲基甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物;丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯与甲基丙烯酸的共聚物;甲基乙烯醚与顺丁烯二酸酐的共聚物(Gantrez ES系列);甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物;天然树脂,诸如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂松香(copal colophorium);和若干市售肠溶分散系统(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl30D、Coateric和Aquateric)。上文材料各自的溶解度为已知的,或者可易于活体外测定。前述材料为可能性材料清单,但受益于本发明的本领域技术人员将认识到,其为不全面的且存在满足本文所描述的目标的其他肠溶材料。

[0262] 有利地,本文提供例如需要治疗癌症的消费者使用的试剂盒。所述试剂盒包括诸如上文所描述的剂型的合适剂型;和描述使用该剂型以介导、减少或者预防发炎的方法的说明书。说明书将引导消费者或者医学人员根据本领域技术人员已知的施用模式施用所述剂型。所述试剂盒可有利地以单或者多试剂盒单元形式封装且出售。这类试剂盒的实例为所谓的泡壳封装。泡壳封装在封装行业中为人所熟知,且广泛地用于封装药物单位剂型(片剂、胶囊及其类似物)。泡壳封装一般由用优选透明塑料材料箔覆盖的相对刚性材料片材组成。在封装过程期间,在塑料箔中形成凹槽。凹槽具有待封装的片剂或者胶囊的尺寸和形状。接下来,将片剂或者胶囊置放于凹槽中,且在与形成凹槽的方向相反的箔面处抵靠着塑料箔密封相对刚性材料片材。结果,将片剂或者胶囊密封于塑料箔与片材之间的凹槽中。优选地,片材强度使得可通过在凹槽上手动施加压力,从而在凹槽位置处在片材中形成开口来从泡壳封装移除片剂或胶囊。随后,片剂或胶囊可通过该开口来移除。

[0263] 可能需要在试剂盒上提供记忆辅助,例如以紧邻片剂或胶囊的编号形式,从而编号对应于方案中应摄取如此规定的片剂或胶囊的天数。这类记忆辅助的另一实例为印刷于卡片上的日程表,如下例如“第一周,星期一、星期二、…等;第二周,星期一、星期二、…等”。记忆辅助的其他变化形式为显而易见的。“日剂量”可为待于指定日期服用的单一片剂或胶囊或若干丸剂或胶囊。此外,日剂量的第一化合物可由一个片剂或胶囊组成,而日剂量的第二化合物可由若干片剂或胶囊组成,且反之也然。记忆辅助应反映该情况。

实施例

[0264] 本文所述的化合物,可基于本文所含的教导和该技术领域中已知的合成程序、以多种方式制备。在下述合成方法的描述中,应理解,除非另外说明,否则所提出的所有反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间和处理程序)均可选择为该反应的标准条件。熟悉有机合成的本领域技术人员应了解,分子的各个部分上存在的官能基应与所提出的试剂和反应相容。与反应条件不兼容的取代基对于熟悉该领域的技术人员显而易见,且因此指明替代方法。实施方案中的起始物质,可市购或容易通过标准方法从已知材料制备。

[0265] 以下缩写用于本发明中且具有以下定义:“ADP”为二磷酸腺苷,“Ag_2CO_3”为乙酸银,“aq”为水溶液,“ATP”为三磷酸腺苷,“Ar”为氩气,“Boc”为叔丁基碳酸酯,“BSA”为牛血清白蛋白,“conc”为浓,“Cs_2CO_3”为碳酸铯,“CuI”为碘化铜(I),“DCM”为二氯甲烷,“DIEA”为N,N-二异丙基乙胺,“DMF”为N,N-二甲基甲酰胺,“dppf”为1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁,“DMSO-d_6”为二甲亚砜-氘,“EDC”为1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺,“ESI”为电喷雾电

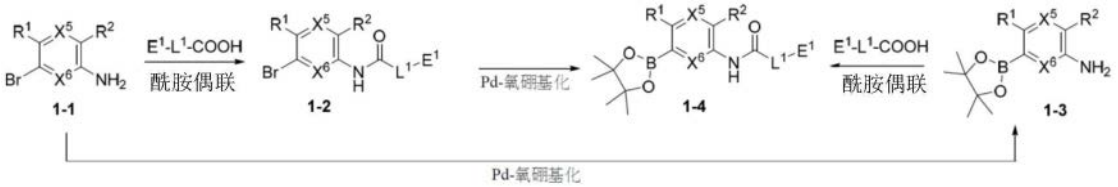
离,“EtOAc”为乙酸乙酯,“EtOH”为乙醇,“GST”为谷胱甘肽S-转移酶,“h”为小时,“HATU”为六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脲鎓,“H_2”为氢气,“HCl”为盐酸,“H_2O”为水,“IC_{50}”为半数最大抑制浓度,“K_2CO_3”为碳酸钾,“KOAc”为乙酸钾,“K_3PO_4”为磷酸钾,“LiOH”为氢氧化锂,“mCPBA”为间氯过氧苯甲酸,“MeCN”为乙腈,“MeOH”为甲醇,“$MgSO_4$”为硫酸镁,“MHz”为百万赫,“min”为分钟,“MS”为质谱,“m/z”为质量/电荷数,“NaCN”为氰化钠,“NADH”为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,“NaH”为氢化钠,“$NaHCO_3$”为碳酸氢钠,“NaOEt”为甲醇钠,“Na_2SO_4”为硫酸钠,“NH_4Cl”为氯化铵,“NH_4OH”为氢氧化铵,“NMR”为核磁共振,“OMs”为O-甲磺酸盐,“PBS”为磷酸盐缓冲盐水,“Pd”为钯,“Pd/C”为于碳上的钯,“$Pd(OAc)_2$”为乙酸钯(II),“rt”为室温,其也称为“环境温度”,应理解为由介于15-25℃的正常实验室温度范围组成,“sat'd.”为饱和的,“SFC”为超临界流体层析,“SM”为起始物质,“S_NAr”为亲核芳族取代,“TCFH”为氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐,“T_3P”为1-丙烷磷酸酐,“TBAF”为四丁基氟化铵,“TEA”为三乙胺,“TFA”为三氟乙酸,“THF”为四氢呋喃,“Xantphos”为4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃,“X-Phos”为2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,以及“$ZnCl_2$”为氯化锌。

通用化学反应

[0266] 本文所描述的示例性化合物可通过下文方案、中间物制备和以下实例中所说明的通用合成方法获得。

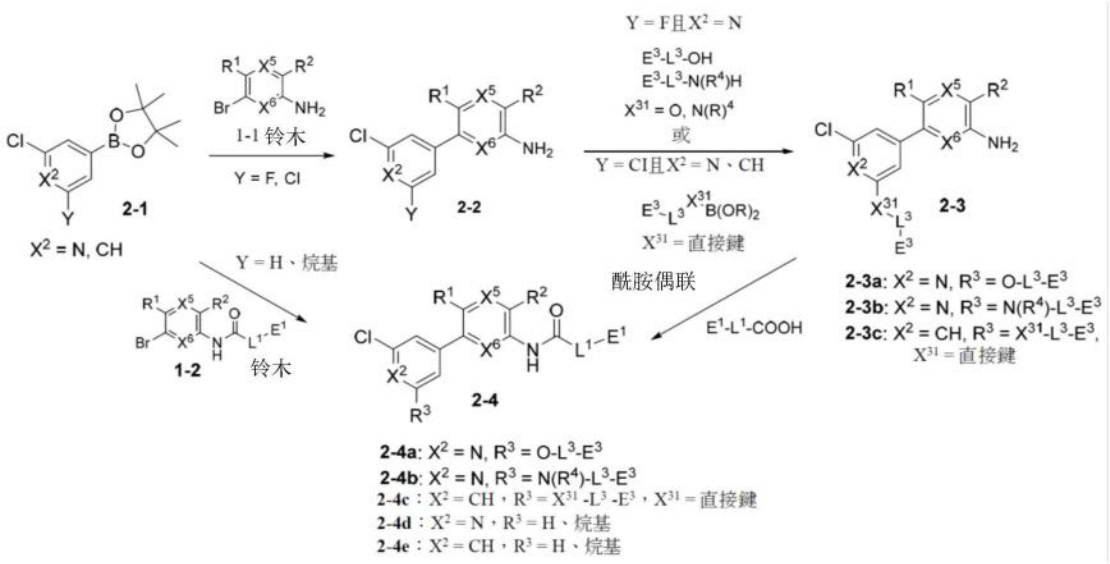
合成方案

方案1



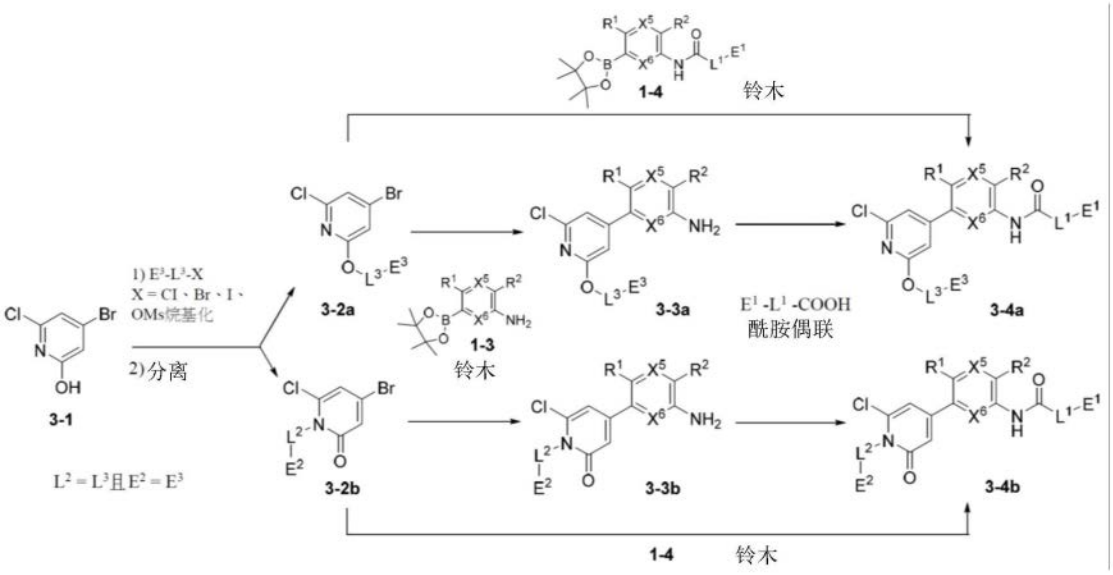
[0267] 方案1示出硼酸酯1-4的示例性制备。胺1-1与羧酸E^1-L^1-COOH(市售或由本领域技术人员合成)反应,得到酰胺1-2。化合物1-2在氧硼基化后提供硼酸酯1-4。对于本领域技术人员而言,氧硼基化为有据可查的反应(例如,Pd(0)催化的与双(频哪醇基)二硼的反应)。或者,硼酸酯1-4可在偶联剂如T3P、TCFH、HATU和EDC存在下,通过1-3(市售或通过Pd催化的氧硼基化由1-1合成)与酸E^1-L^1-COOH的酰胺偶联反应制备。

方案2



[0268] 方案2示出中间物2-4的示例性制备。在钯催化剂存在下,用溴化物1-1处理硼酸酯2-1(市售或由本领域技术人员合成)(铃木反应),得到2-2。在碱存在下,化合物2-2(X^2=N且Y=F)通过S_NAr反应与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H反应,分别得到2-3a和2-3b。或者,使用本领域技术人员熟知的已确立的文献条件,在Pd(0)催化的偶联条件下,化合物2-2(X^2=N或CH且Y=Cl)与硼酸酯或硼酸E^3-L^3-X^{31}-B(OR)$_2$(X^{31}=直接键)反应,得到2-3c。在典型的酰胺偶联条件下,胺2-3a、2-3b和2-3c可与酸E^1-L^1-COOH(市售或由本领域技术人员合成)反应,分别形成酰胺2-4a、2-4b和2-4c。在另一实施方案中,2-1(X^2=N、CH且Y=H、烷基:市售或由本领域技术人员合成)与硼酸酯1-2的铃木反应,分别得到中间物2-4d和2-4e。

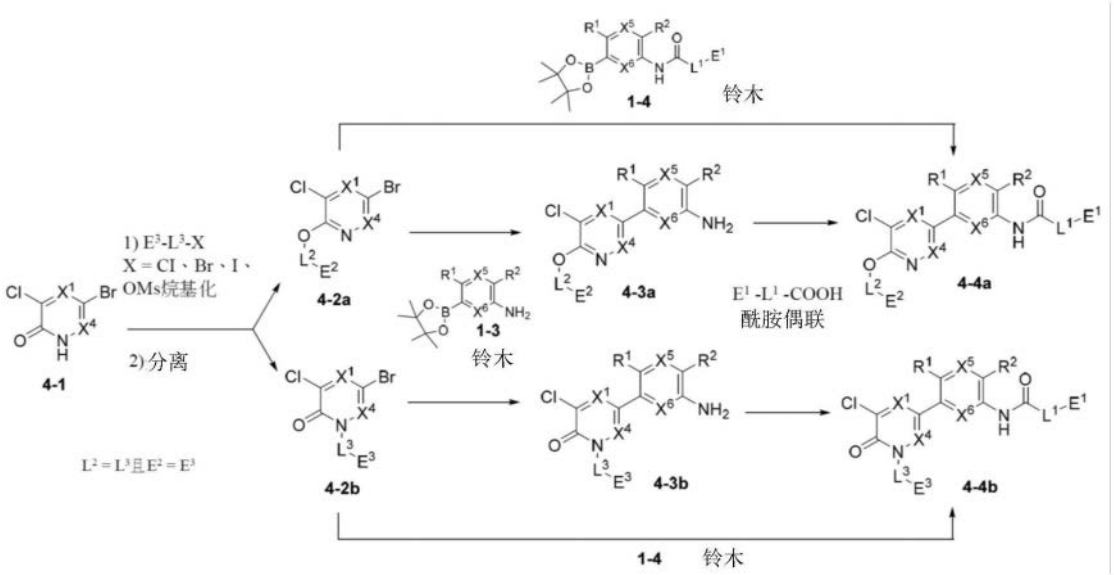
方案3



[0269] 方案3示出中间物3-4a和3-4b的示例性制备。在碱(如Ag_2CO_3)存在下,4-溴-6-氯吡啶-2-醇(3-1)与烷基化试剂E^3-L^3-X(X=Cl、Br、I、OMs)在非质子性溶剂(如甲苯)中反应,产生O-烷基化(3-2a)和N-烷基化(3-2b)化合物的混合物,其可通过适合的方法分离,如SFC纯化、结晶或层析。3-2a和3-2b各自与硼酸酯1-3在铃木反应条件下反应,分别得到3-3a和3-3b。3-3a和3-3b与羧酸E^1-L^1-COOH的酰胺偶联反应,分别得到3-4a和3-4b。在另一实施方案

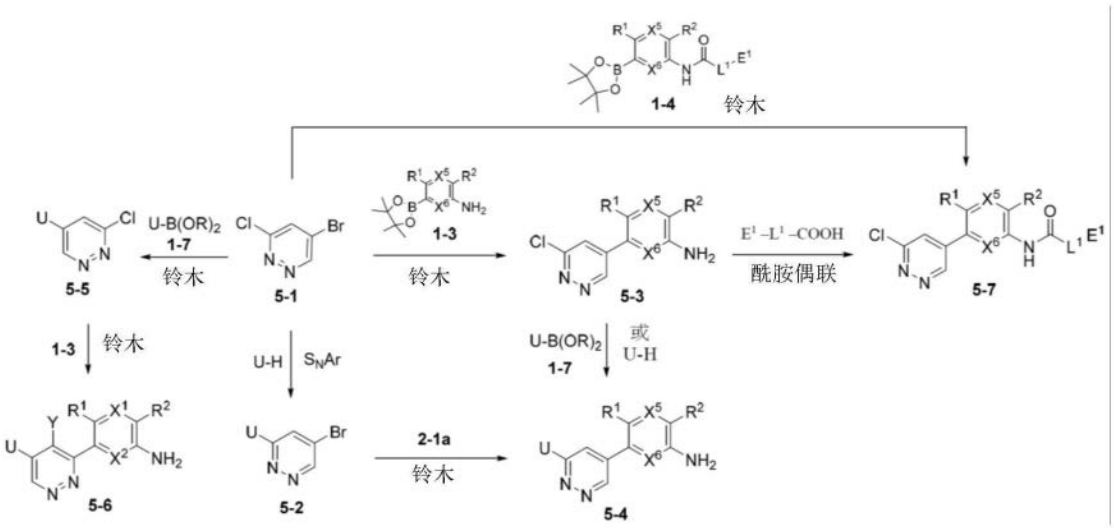
中,3-2a和3-2b与硼酸酯1-4的铃木反应,分别得到3-4a和3-4b。

方案4



[0270] 方案4示出中间物4-4a和4-4b的示例性制备。以与方案3中所述类似的方式,4-1与烷基化试剂E^3-L^3-X(X=Cl、Br、I、OMs)反应,产生O-烷基化(4-2a)和N-烷基化(4-2b)化合物的混合物,其可通过本领域技术人员熟知的适合方法分离。4-2a和4-2b与硼酸酯1-3的铃木反应,分别得到4-3a和4-3b。最后,4-3a和4-3b各自在酰胺偶联条件下用羧酸E^1-L^1-COOH处理后,分别得到4-4a和4-4b。在另一实施方案中,4-2a和4-2b与硼酸酯1-4的铃木反应,分别得到4-4a和4-4b。

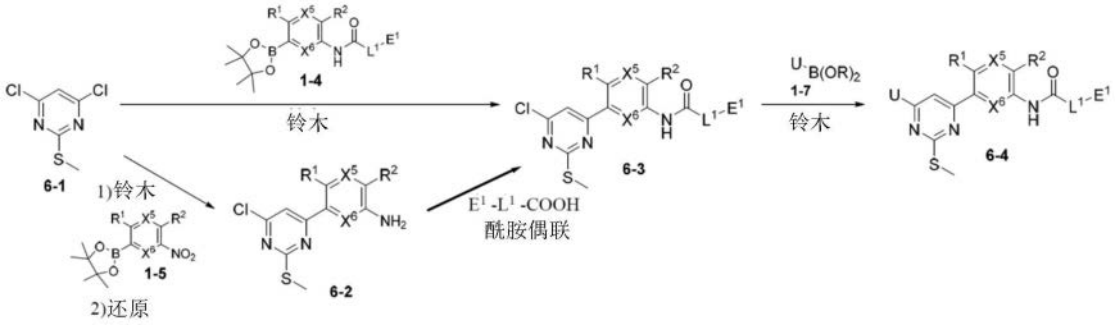
方案5



[0271] 方案5示出哒嗪中间物5-4、5-6和5-7的示例性制备。5-溴-3-氯哒嗪5-1与醇或胺U-H反应,通过S_NAr反应得到5-2。经U取代的溴化物5-2与硼酸酯1-3反应,通过Pd催化的铃木反应得到5-4。或者,在铃木反应条件下,用硼酸酯1-3处理5-溴-3-氯哒嗪5-1得到5-3。氯化物5-3与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7反应,通过Pd(0)催化的铃木反应得到5-4。氯化物5-3与羧酸E^1-L^1-COOH在酰胺偶联条件下反应,得到中间物5-7。或者,中间物5-7可直接由5-1与硼酸酯1-4通过铃木反应制备。在铃木反应条件下,用硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7处理5-溴-

3-氯哒嗪5-1,得到5-5。经U取代的氯化物5-5与硼酸酯1-3反应,通过Pd(0)催化的铃木反应得到5-6。

方案6

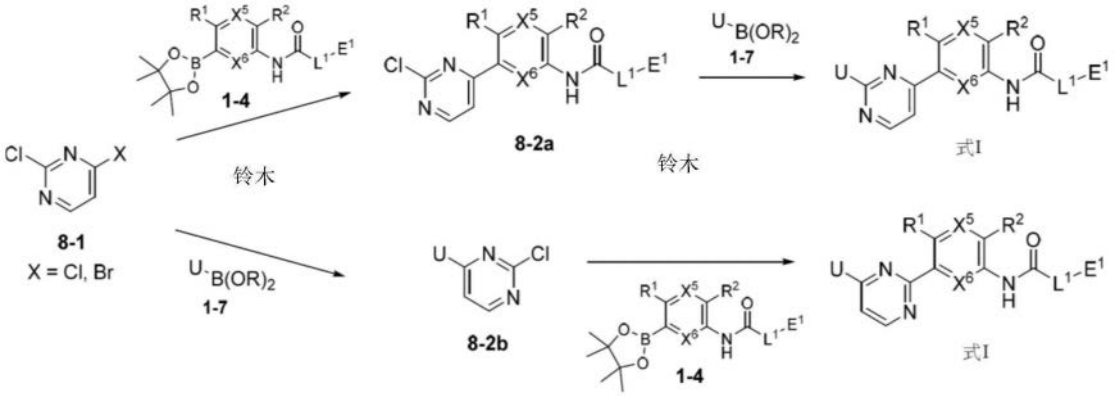


[0272] 方案6示出中间物6-4的示例性制备。4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(6-1)与硼酸酯1-5在钯催化剂存在下反应(铃木反应),随后在温和还原条件(锌或铁金属与氯化铵)下对所得中间物进行硝基还原,得到6-2。化合物6-2在酰胺偶联条件下,用羧酸E^1-L^1-COOH处理后得到6-3。或者,6-3可直接由6-1与硼酸酯1-4通过铃木反应制备。最后,氯化物6-3与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$ 1-7(市售或由本领域技术人员合成)通过铃木反应而反应,得到6-4。

方案7

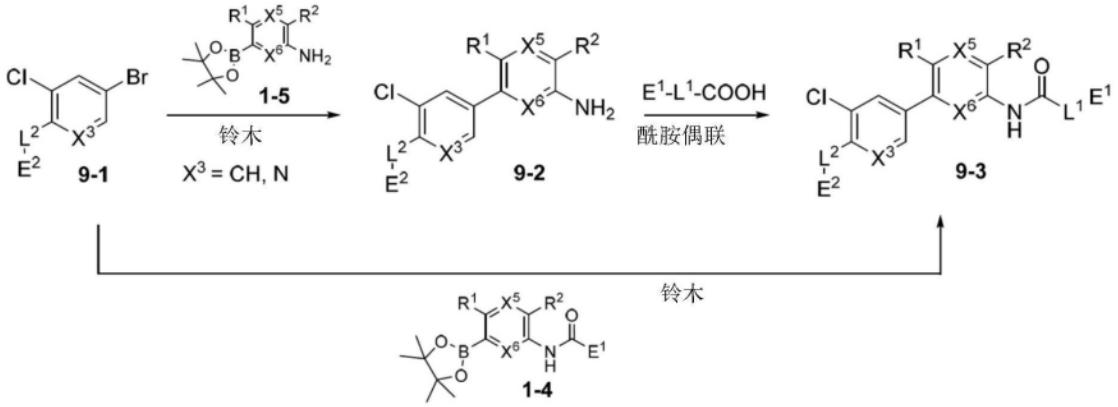
[0273] 方案7示出式I化合物的示例性制备。2,6-二氯吡嗪(7-1)与硼酸酯1-5通过铃木反应而反应,得到7-2,其可与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$ 1-7进行另一铃木反应,得到7-3。最后,在温和还原条件(锌或铁金属与氯化铵)下,对7-3进行硝基还原,得到相应的胺,其可与羧酸E^1-L^1-COOH在酰胺偶联条件下反应,得到式I化合物。

方案8



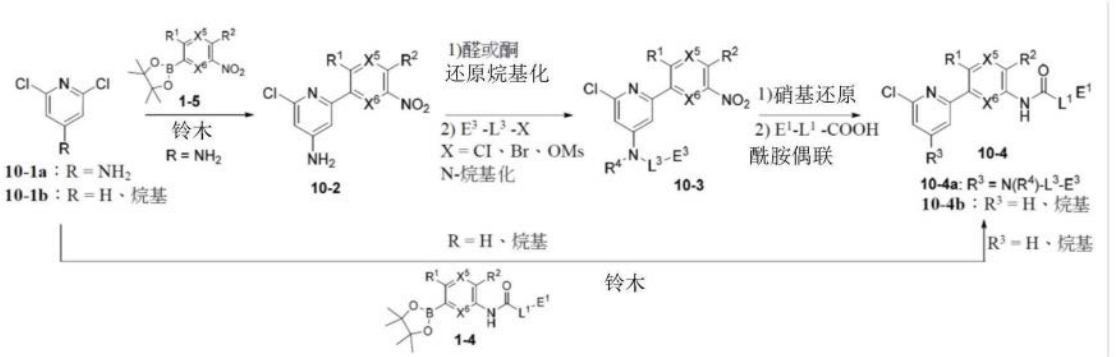
[0274] 方案8示出式I化合物的示例性制备。化合物2,4-二氯嘧啶或4-溴-2-氯嘧啶(8-1)与硼酸酯1-4通过铃木反应而反应,得到8-2a,其可与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7进行另一铃木反应,得到式I化合物。以类似方式,化合物2,4-二氯嘧啶或4-溴-2-氯嘧啶(8-1)与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7通过铃木反应而反应,得到8-2a,其可与硼酸酯1-4进行另一铃木反应,得到式I化合物。

方案9



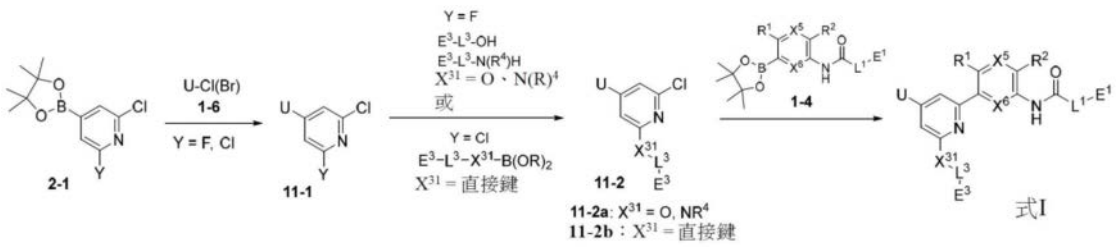
[0275] 方案9示出中间物9-3的示例性制备。在钯催化剂存在下,用硼酸酯1-5(市售或由本领域技术人员合成)处理溴化物9-1(市售或由本领域技术人员合成)(铃木反应),得到胺9-2。胺9-2与羧酸E^1-L^1-COOH在本领域技术人员已知的酰胺偶联条件下反应,得到9-3。在另一实施方案中,溴化物9-1与硼酸酯1-4通过铃木反应而反应,得到9-3。

方案10



[0276] 方案10示出中间物10-4的示例性制备。在钯催化剂存在下,用硼酸酯1-5(市售或由本领域技术人员合成)处理2,6-二氯吡啶-4-胺(10-1a,R=NH_2)(铃木反应),得到10-2。用醛或酮处理10-2,以通过本领域技术人员已知的还原烷基化引入R^4,得到经R^4取代的仲胺。在碱存在下,用不同的烷基化试剂(E^3-L^3-X:X=Cl、Br、OMs)对仲胺进行N-烷基化,得到10-3。在温和还原条件(锌或铁金属与氯化铵)下,对10-3进行硝基还原得到胺,其在本领域技术人员已知的酰胺偶联条件下与羧酸E^1-L^1-COOH反应,得到10-4a(R^3=N(R^4)-L^3-E^3)。在另一实施方案中,市售10-1b(R=H、烷基)与硼酸酯1-4通过铃木反应而反应,得到10-4b(R^3=H、烷基)。

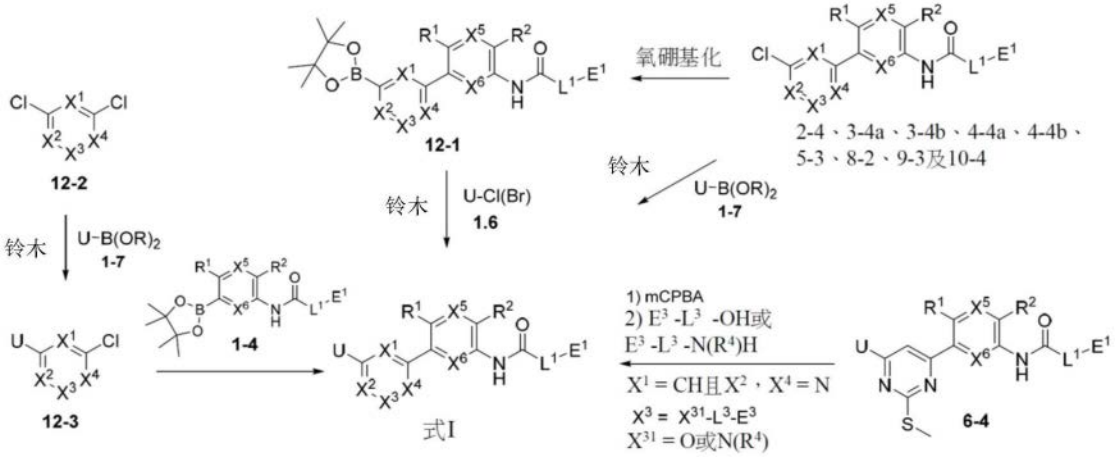
方案11



[0277] 方案11示出式I化合物的示例性制备。在钯催化剂存在下,用氯化物或溴化物1-6(市售或由本领域技术人员合成)处理硼酸酯2-1(市售或由本领域技术人员合成)(铃木反应),得到11-1。化合物11-1(Y=F)与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H通过S_NAr反应在碱存在下

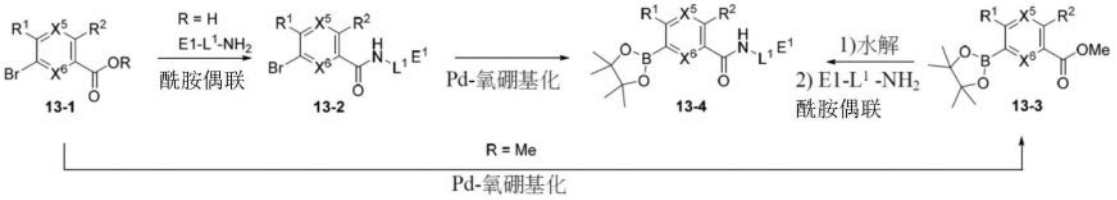
反应,得到11-2a。或者,化合物11-1(Y=Cl)与硼酸酯或硼酸E^3-L^3-X^{31}-B(OR)$_2$(X^{31}=直接键)在Pd(0)催化的偶联条件下,使用本领域技术人员熟知的已确立的文献条件反应,得到11-2b。最后,氯化物11-2可通过铃木反应与硼酸酯1-4反应,得到式I化合物。

方案12



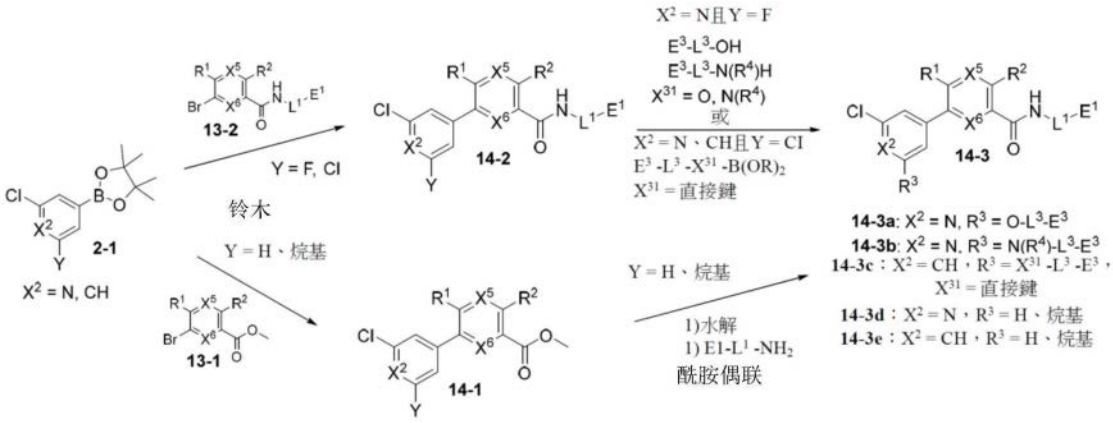
[0278] 方案12示出式I化合物的示例性制备。式I化合物可通过氯化物(2-4、3-4a、3-4b、4-4a、4-4b、5-3、8-2、9-4和10-4)与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7(市售或由本领域技术人员合成)的铃木反应制备。或者,氯化物(2-4、3-4a、3-4b、4-4a、4-4b、5-3、8-2、9-4和10-4)可在Pd(0)条件下,通过氧硼基化转化为硼酸酯12-1。硼酸酯12-1与经U取代的氯化物(或溴化物)1.6(市售或由本领域技术人员合成)通过铃木反应而反应,得到式I化合物。二氯化物12-2(市售或由本领域技术人员合成)与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7(市售或由本领域技术人员合成)在铃木条件下反应,得到中间物12-3。最后,式I化合物可通过氯化物(12-3)与硼酸酯1-4的铃木反应制备。在另一实施方案中,硫化物6.4根据有据可查的反应顺序转化为式I化合物:使用本领域中已知的条件(如含mCPBA的DCM)进行氧化反应,随后用市售醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H对所得中间物进行取代反应。

方案13



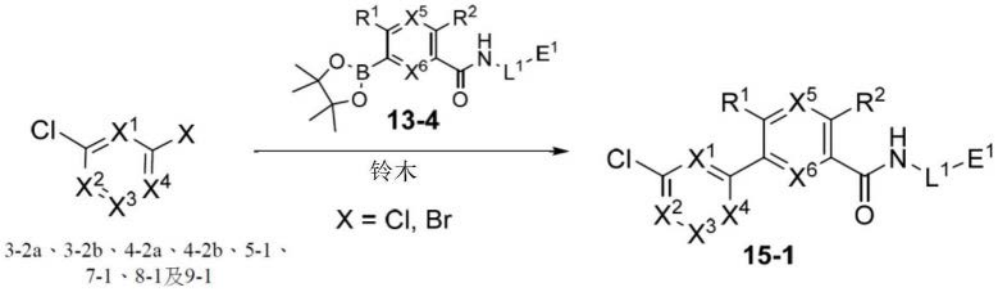
[0279] 方案13示出关键中间物13-4的示例性制备。通过文献中已知的标准酰胺键形成条件,羧酸13-1(R=H,市售或由本领域技术人员合成)与胺E^1-L^1-NH_2(市售或由本领域技术人员合成)反应,得到13-2。溴化物13-2通过Pd催化的氧硼基化转化为硼酸酯13-4。在另一实施方案中,13-4可由13-3(通过Pd催化的13-1(R=Me)的氧硼基化制备)通过水解,随后使所得中间物与胺E^1-NH_2进行酰胺偶联反应来制备。

方案14



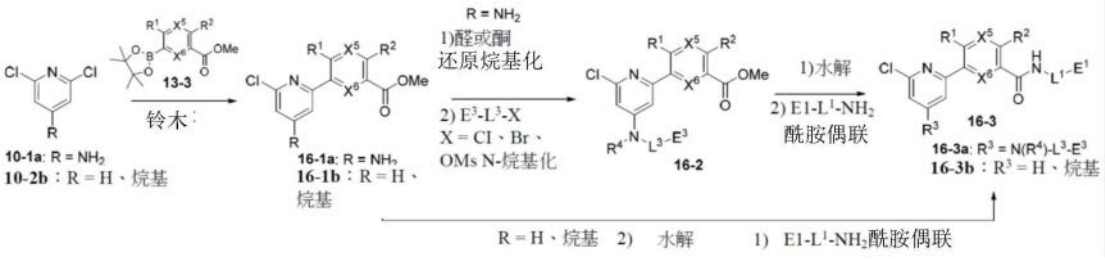
[0280] 方案14示出中间物14-3的示例性制备。在钯催化剂存在下,用溴化物13-2处理硼酸酯2-1(市售或由本领域技术人员合成)(铃木反应),得到14-2。化合物14-2(X^2=N且Y=F)在碱存在下,通过S_NAr反应与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H反应,分别得到14-3a和14-3b。或者,化合物14-2(X^2=N或CH且Y=Cl)与硼酸酯或硼酸E^3-L^3-X^{31}-B(OR)$_2$(X^{31}=直接键)在Pd(0)催化的偶联条件下,使用本领域技术人员熟知的已确立的文献条件反应,得到14-3c。在另一实施方案中,2-1(X^2=N或CH且Y=H或烷基,市售)与溴化物13-1的铃木反应,得到14-1。14-1水解,随后使所得中间物与胺E^1-L^1-NH_2进行酰胺偶联反应,得到中间物14-3d和14-3e。

方案15



[0281] 方案15示出中间物15-1的示例性制备。化合物3-2a、3-2b、4-2a、4-2b、5-1、7-1、8-1和9-1与硼酸酯13-4在钯催化剂存在下反应(铃木反应),得到15-1。

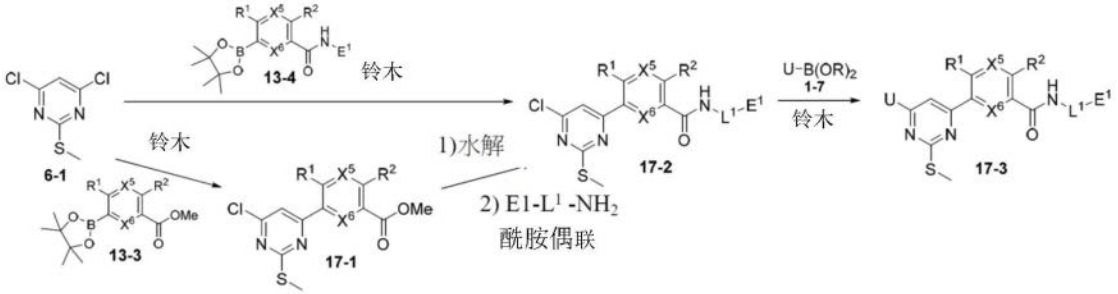
方案16



[0282] 方案16示出中间物16-3的示例性制备。10-1a和10-1b各自与硼酸酯13-3(市售或由本领域技术人员合成)在钯催化剂存在下反应(铃木反应),分别得到16-1a和16-1b。用醛或酮处理16-1a(R=NH_2),以通过本领域技术人员已知的还原烷基化条件引入R^4,得到经R^4取代的仲胺。在碱存在下,用不同的烷基化试剂(E^3-L^3-X;X=Cl、Br、OMs)对仲胺进行N-烷基化,得到16-2。16-2水解得到相应的酸,其与胺E^1-L^1-NH_2在酰胺偶联条件下反应,得到16-

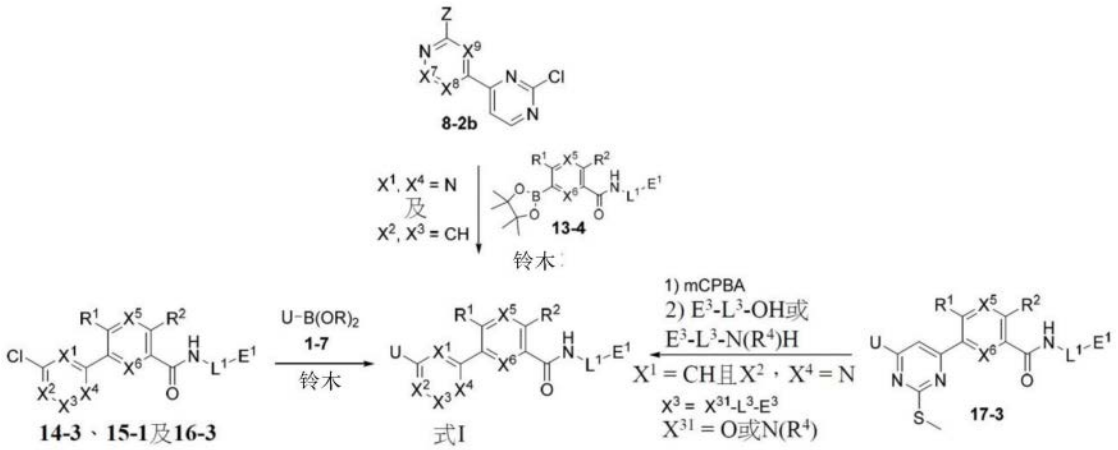
3a。以类似方式,使16-1b(R=H、烷基)水解,随后使所得中间物与胺E^1-L^1-NH_2进行酰胺偶联反应,得到16-3b。

方案17



[0283] 方案17示出中间物17-3的示例性制备。4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(6-1)与硼酸酯13-3在钯催化剂存在下反应(铃木反应),得到17-1。17-1水解,随后使所得中间物与胺E^1-L^1-NH_2进行酰胺偶联反应,得到17-2。或者,17-2可直接由6-1与硼酸酯13-4通过铃木反应制备。氯化物17-2与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7(市售或由本领域技术人员合成)通过铃木反应而反应,得到17-3。

方案18



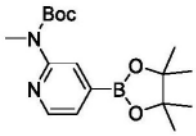
[0284] 方案18示出式I化合物的示例性制备。式I化合物可通过氯化物(14-3、15-1和16-3)与硼酸酯或硼酸U-B(OR)$_2$1-7(市售或由本领域技术人员合成)的铃木反应制备。化合物8-2b(X^1、X^4=N且X^2、X^3=CH)与硼酸酯13-4在钯催化剂存在下反应(铃木反应),得到式I化合物。在另一实施方案中,硫化物17-3根据有据可查的反应顺序转化为式I化合物:使用本领域中已知的条件(如含mCPBA的DCM)进行氧化反应,随后用市售醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H对所得中间物进行取代反应。

中间物制备.

[0285] 使用本文所描述的合成程序和方法以及本领域技术人员已知的方法制备以下化合物:

通用方法A:氧硼基化

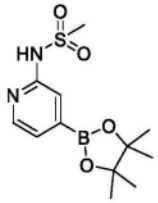
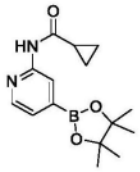
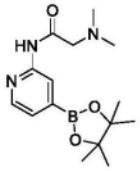
[0286] 中间物A1:甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

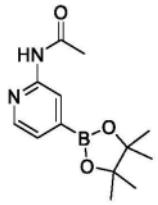
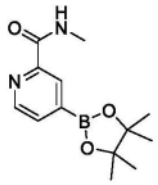
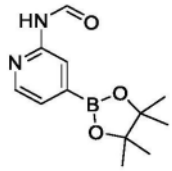
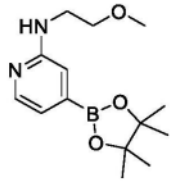
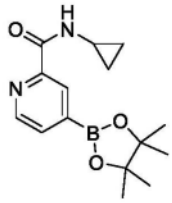
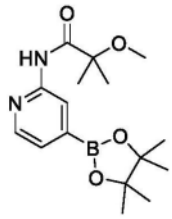
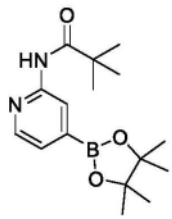


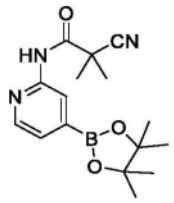
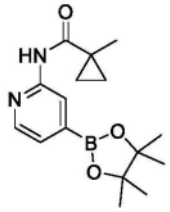
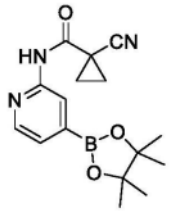
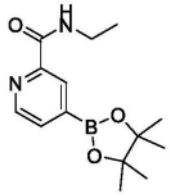
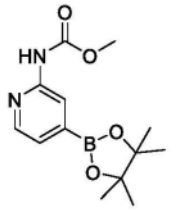
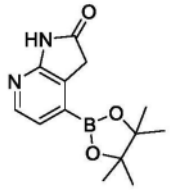
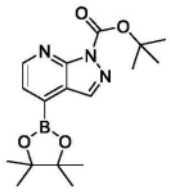
[0287] 使(4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.82g,2.9mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.87g,3.4mmol)和KOAc(0.84g,8.6mmol)于DMF(15mL)中的混合物,在室温下搅拌。反应混合物用Ar鼓泡10分钟。添加Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.12g,0.14mmol),密封反应混合物,且加热至80℃过夜。使反应物冷却至室温,且用EtOAc(30mL)稀释。分离有机层,且用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色油状物。用已烷(20mL)处理棕色油状物,且过滤固体。将滤液真空浓缩至干燥,得到呈棕色固体状的甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.09g,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.40(d,J=4.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.27(d,J=4.8Hz,1H),3.29(s,3H),1.48(s,9H),1.30(s,12H);MS(ESI)m/z:335.2($M+H^+$)。

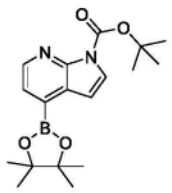
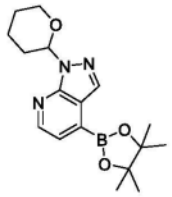
[0288] 使用上文通用方法A,制备表A的以下中间物。

表A.

实例编号	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
A2		粗产物	无资料	299.2
A3		粗产物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H)。	288.9
A4		粗产物	无资料	224.0 (硼酸)

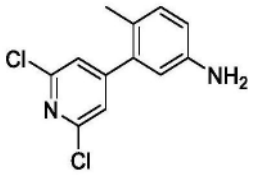
A5		粗产物	10.4 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	263.3
A6		57	8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2和4.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H)。	无资料
A7		粗产物	10.5 (brs, 1H), 9.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。	249.7
A8		粗产物	8.09 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.57 (brm, 1H), 3.41 (brm, 4H), 3.24 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)。	279.3
A9		粗产物	8.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 1.32 (s, 12H), 0.68 (m, 4H)。	206.9 (硼酸)
A10		91	9.35 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.29 (s, 12H)。	321.3
A11		粗产物	无资料	305.3

A12		粗产物	无资料	234.2 (硼酸)
A13		粗产物	9.51 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.12 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。	303.1
A14		粗产物	10.3 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。	314.3
A15		粗产物	8.81 (brm, 1H), 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H),7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.32 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	195.1 (硼酸)
A16		42	10.2 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.0和 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	无资料
A17		粗产物	无资料	179.0
A18		粗产物	无资料	286.2 (硼酸)

A19		粗产物	无资料	无资料
A20		粗产物	无资料	248.2 (硼酸)
A21		粗产物	8.68 (brs, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.16 (s, 12H)。	306.8
A22		60	8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 2H), 1.37 (s, 12H), 0.79-0.88 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。	376.1
A23		粗产物	无资料	293.0
A24		粗产物	无资料	404.0
A25		粗产物	无资料	206.0 (硼酸)
A26		40	8.69 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.16 (s, 12H)。	238.0
A27		粗产物	无资料	184.0 (硼酸)

通用方法B:铃木偶联反应

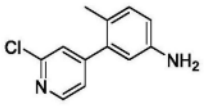
[0289] 中间物B1:3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

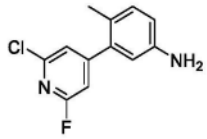
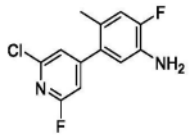
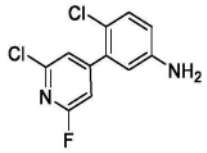
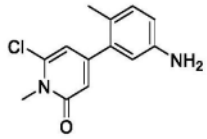
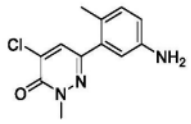
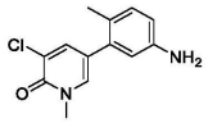
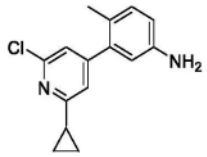


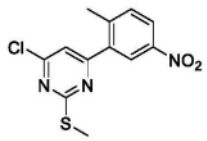
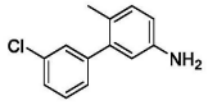
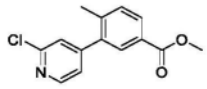
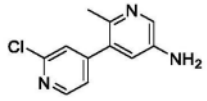
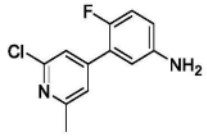
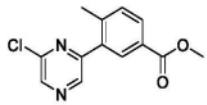
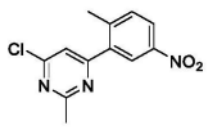
[0290] 用K_2CO_3(2.0N,7.3mL,15mmol)处理2,6-二氯-4-碘吡啶(2.0g,7.3mmol)和4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯胺(2.0g,8.8mmol)于1,4-二恶烷(50mL)中的溶液。反应混合物用Ar鼓泡2分钟,且随后添加Pd(dppf)Cl_2(0.3g,0.37mmol)。反应混合物在80℃下加热20小时,且随后冷却至室温。溶液通过硅藻土垫过滤,且用EtOAc(50mL)洗涤。用盐水洗涤滤液,且有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,获得粗产物。粗产物通过硅胶管柱层析(0-70% EtOAc/已烷)纯化,获得呈浅棕色固体状的3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(1.7g,92%产率)。MS(ESI)m/z:253.0($M+H^+$)。

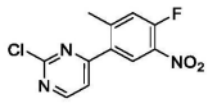
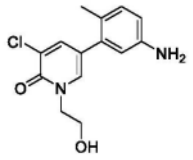
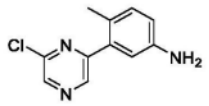
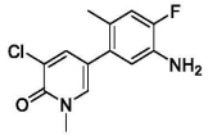
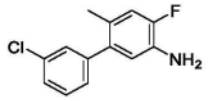
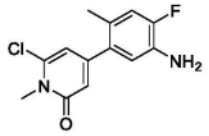
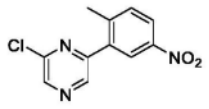
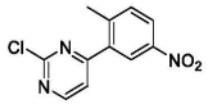
[0291] 使用上文通用方法B,制备表B的以下中间物。

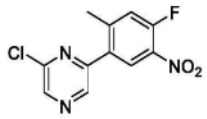
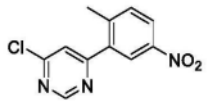
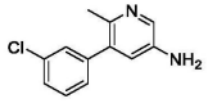
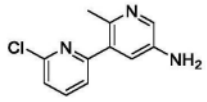
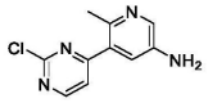
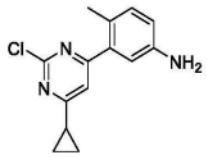
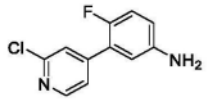
表B.

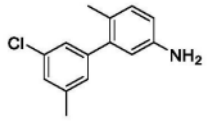
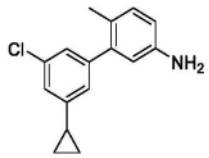
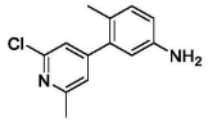
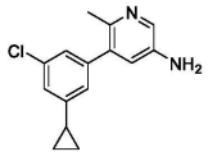
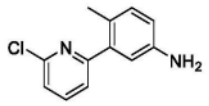
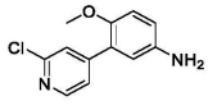
实例编号	产物	产率(%)	^1H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
B2		76	8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4和8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。	219.2

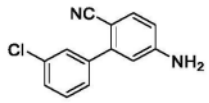
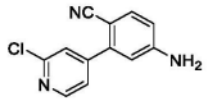
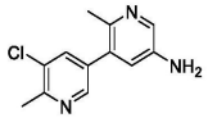
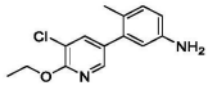
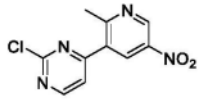
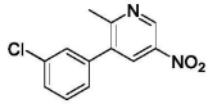
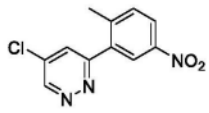
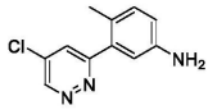
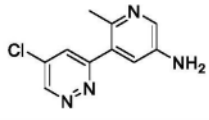
B3		65	7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 5.00 (brs, 2H), 2.08 (s, 3H)。	237.2
B4		50	7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.11 (s, 3H)。	255.0
B5		96	7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.8和8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H)。	257.0
B6		57	6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	248.8
B7		26	6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。	250.2
B8		44	7.60 (s, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。(在$CDCl_3$中，NH_2质子缺失)	248.8
B9		71	7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.00 (brs, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 2H)。	259.2

B10		36	8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。	296.0
B11		56	8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.4和5.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。	237.0
B12		89	7.37-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (brs, 2H), 2.03 (s, 3H)。	217.9
B13		90	8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。	262.2
B14		60	8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)。	219.8
B15		56	7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8和6.4 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.1 (brs, 2H), 2.51 (s, 3H)。	236.8
B16		60	无资料	263.0
B17		49	无资料	464.0

B18		59	8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。	268.0
B19		52	7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (brs, 2H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).	279.3
B20		63	8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H)。	219.8
B21		41	7.73 (s, 2H), 6.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.9 (brs, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	266.9
B22		97	无资料	236.0
B23		28	6.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	266.9
B24		63	无资料	250.0
B25		70	8.91 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.5和8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。	250.0

B26		20	无资料	268.0
B27		48	9.18 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.5和8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。	250.0
B28		59	无资料	238.0
B29		73	7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H)。	218.9
B30		60	7.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.22 (brs, 2H), 2.33 (s, 3H)。	219.9
B31		25	8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H)。	220.9
B32		28	7.57 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 5.08 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。	259.9
B33		72	8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.17 (brs, 2H)。	222.9

B34		80	7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (brs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。	231.9
B35		60	7.30 (brs, 1H), 7.05 (brd, J = 13.2 Hz, 1H), 6.92 (brt, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48-6.53 (m, 1H), 6.42 (brm, 1H), 4.92 (brs, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.79 (m, 2H)。	258.1
B36		48	7.21 (brs, 2H), 6.95 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 6.44 (brd, J = 2.4 Hz, 1H), 5.01 (brs, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。	233.1
B37		54	7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.16 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。	259.0
B38		58	7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (brd, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 4.98 (brs, 2H), 2.14 (s, 3H)。	219.1
B39		70	8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.82 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H)。	234.9

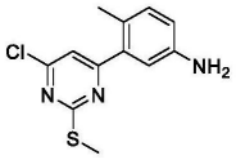
B40		78	7.51 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.45 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 6.28 (brs, 2H)。	229.1
B41		62	8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.39 (br s, 2H)。	230.0
B42		48	无资料	234.2
B43		91	8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (brs, 2H), 4.41 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	263.0
B44		77	无资料	251.0
B45		62	9.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。	248.9
B49		55	无资料	268.0
B50		59	9.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。	250.0
B51		91	无资料	220.0
B52		55	9.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H),	221.0

			7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。	
B53		粗产物	8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4和8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。	233.0
B54		87	无资料	237.0
B55		62	无资料	251.0
B56		25	9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H)。	254.1
B57		72	无资料	219.0
B58		66	无资料	220.2
B59		粗产物	无资料	241.0
B60		84	无资料	233.0
B61		49	8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8和10.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.8和6.6 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.16(s, 2H)。	223.0
B62		52	8.55 (dd, J = 0.7和5.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.3和9.4 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 2.6	267.0

			Hz, 3H)。	
B63		88	无资料	239.0
B64		81	无资料	220.0

通用方法C:硝基还原

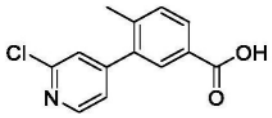
[0292] 中间物B46:3-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺



[0293] 4-氯-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)嘧啶(B10,0.53g,1.8mmol)于THF(6mL)和MeOH(3mL)的混合物中的溶液,用NH_4Cl(0.096g,1.8mmol)和锌(1.17g,1.8mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌1.5小时。反应混合物用THF(15mL)稀释,且通过硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液,且将残余物溶解于EtOAc(30mL)中。用盐水洗涤溶液,且有机层经无水Na_2SO_4干燥且减压浓缩,得到呈橙色残余物的3-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺(B46,0.49g,102%产率)。MS(ESI)m/z:266.0($M+H^+$)。

通用方法D:水解

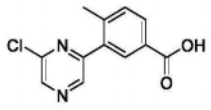
[0294] 中间物B47:3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯甲酸



[0295] 将3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(B13,0.32g,1.2mmol)和LiOH(3.0g,71mmol)于1,4-二恶烷(3.0mL)和水(3.0mL)的混合物中的混合物,加热至60℃持续2小时。将反应混合物冷却至室温,且用水(30mL)稀释。添加浓HCl,直至反应混合物pH=2。溶液用DCM(50mL)处理,且随后用饱和$NaHCO_3$(aq,50mL)洗涤。有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩,获得呈白色固体状的3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯甲酸(B47,0.31g,100%产率)。MS(ESI)m/z:248.0($M+H^+$)。

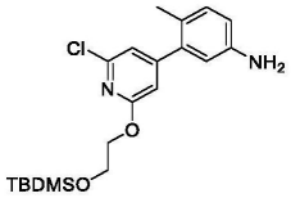
[0296] 使用上文通用方法D,制备表C的以下中间物。

表C.

实例编号	SM	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
B48	B16		84	13.0 (brs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.8和8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。	249.0

通用方法E:芳族取代反应-NaH作为碱

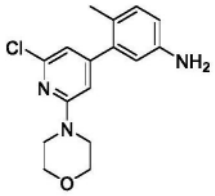
[0297] 中间物C1:3-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺



[0298] 在冰水浴中,向2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙-1-醇(0.42g,2.4mmol)于DMF(5.0mL)中的溶液,逐份添加NaH(0.15g,3.8mmol,60%于矿物油中),且将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将3-(2-氯-6-氟吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(B3,0.45g,1.9mmol)于DMF(1mL)中的溶液,添加至反应混合物中,且将反应混合物在40℃下加热2小时。在冰水浴中,反应混合物用饱和$NaHCO_3$(aq,20mL)淬灭。用DCM(4×25mL)萃取溶液,且合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(5至40% EtOAc/己烷)纯化,获得3-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(0.47g,62%产率)。MS(ESI)m/z:393.2(M+H$^+$)。

[0299] 通用方法F:芳族取代反应-Cs_2CO_3作为碱

[0300] 中间物C2:3-(2-氯-6-N-吗啉基吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

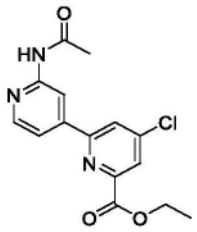


[0301] 3-(2-氯-6-氟吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(B3,0.9g,3.6mmol)于DMF(10mL)中的溶液,用Cs_2CO_3(1.15g,3.6mmol)处理。添加吗啉(0.9mL,10.7mmol),且将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,且随后用水(80mL)淬灭。用EtOAc(2×70mL)萃取溶液,且合并的有机物用盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩。粗产物经硅胶管柱层析(0-60%,EtOAc/己烷)纯化,得到呈胶质块状的3-(2-氯-6-N-吗啉基吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

(0.81g,75%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ6.92(d,J=8.1Hz,1H),6.63(s,1H),6.59(s,1H),6.52(dd,J=2.4和8.1Hz,1H),6.43(d,J=2.4Hz,1H),4.97(s,2H),3.67(t,J=4.8Hz,4H),3.46(t,J=4.8Hz,4H),2.05(s,3H);MS(ESI)m/z:304.2($M+H^+$)。

通用方法G:铃木反应

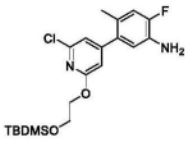
[0302] 中间物C3:2'-乙酰胺基-4-氯-[2,4'-联吡啶]-6-甲酸乙酯

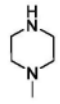
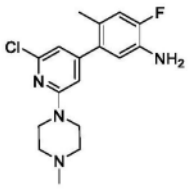
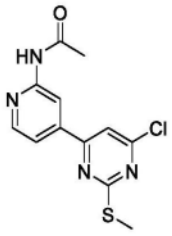
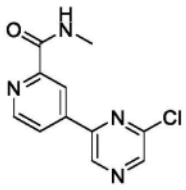
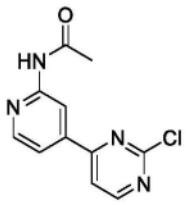
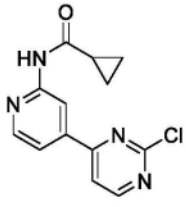


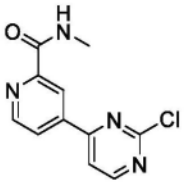
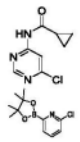
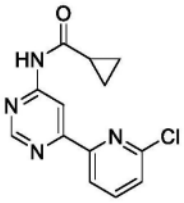
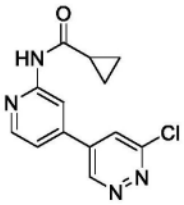
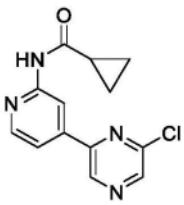
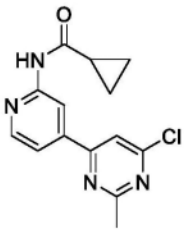
[0303] 4,6-二氯吡啶甲酸乙酯(3.0g,13.6mmol)和N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(A5,8.93g,34.1mmol)于1,4-二恶烷(45mL)和水(5mL)的混合物中的溶液,用$NaHCO_3$(2.3g,27.3mmol)处理。反应混合物用氮气吹扫20分钟,且随后添加$PdCl_2$(dppf)DCM加合物(0.55g,0.68mmol)。反应混合物在90℃下加热6小时,且随后冷却至室温。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物,且通过硅藻土垫过滤溶液。用水(50mL)洗涤滤液,且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(0-60% EtOAc/庚烷)纯化,获得呈淡棕色固体状的2'-乙酰胺基-4-氯-[2,4'-联吡啶]-6-甲酸乙酯(0.8g,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.6(brs,1H),8.77(s,1H),8.47(d,J=6.0Hz,1H),8.39(s,1H),8.14(brs,1H),7.80(brs,1H),4.40(m,2H),2.13(s,3H),1.15(m,3H);MS(ESI)m/z:320.2($M+H^+$)。

[0304] 使用上文通用方法E、F和G,制备表D的以下中间物。

表D.

实例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
C4	B4		E	76	6.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).	411.2

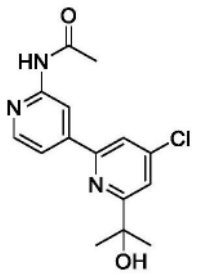
C5	B4 		F	95	无资料	335.2
C6	A5		G	50	无资料	295.0
C7	A6		G	65	9.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	249.2
C8	A5		G	27	10.7 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).	249.2
C9	A3		G	85	11.1 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)	275.2

C10	A6		G	13	8.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	249.2
C11			G	50	11.4 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.90 (m, 4H).	275.1
C12	A3		G	31	无资料	275.2
C13	A3		G	33	11.0 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 和5.2 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.81-0.88 (m, 4H)。	275.2
C14	A3		G	35	11.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.04 (m, 1H),	289.2

					0.83-0.85 (m, 4H).	
C15	A16		G	67	10.6 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, 0.8和1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)。	265.0
C17	A17		G	25	11.3 (s, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H).	247.0
C18	A6		G	34	8.85 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。	248.1
C19			G	71	无资料	249.0
C20			G	59	无资料	234.0
C21			G	84	无资料	275.0
C22	A16		G	45	10.4 (brs, 1H), 8.94 (d, J	265.0

					= 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).	
C23			G	27	11.0 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).	264.8
C24	A16		G	65	10.4 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (s, 3H),	278.8
C25	A6		G	35	8.89 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (br m, 1H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H)。	263.0

[0305] 制备实例C16:N-(4-氯-6-(2-羟基丙-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

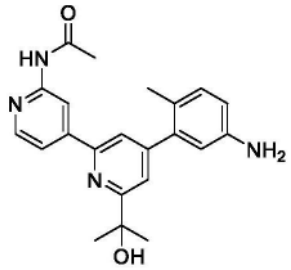


[0306] 在-78℃下,搅拌2'-乙酰胺基-4-氯-[2,4'-联吡啶]-6-甲酸乙酯(C3,1.0g,3.1mmol)于THF(50mL)中的溶液。在-78℃下,逐滴添加甲基锂(1.6M于THF中,9.8mL,15.7mmol),且随后在-78℃下搅拌反应混合物3小时。使反应混合物逐渐升高至室温,且随

后在室温下搅拌16小时。用冷却水(20mL)淬灭反应混合物,且用EtOAc(3×60mL)萃取溶液。使合并有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(0-80% EtOAc/庚烷)纯化,获得呈白色固体状的N-(4-氯-6-(2-羟基丙-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(C16,0.3g,31%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.8(brs,1H),8.85(s,1H),8.47(brs,1H),7.96(s,1H),7.77(brs,2H),5.4(s,1H),2.13(s,3H),1.50(s,6H);MS(ESI)m/z:306.3($M+H^+$)。

通用方法H:铃木反应

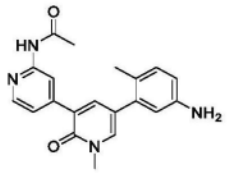
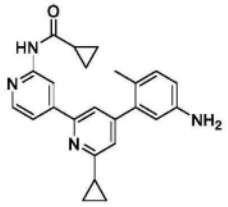
[0307] 中间物D1:N-(4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-(2-羟基丙-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

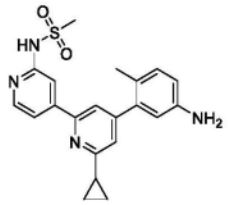
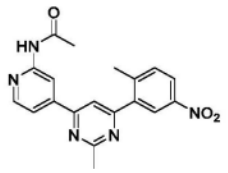
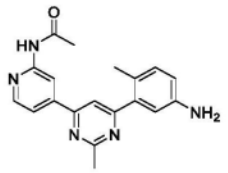
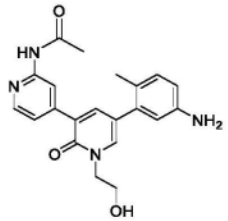
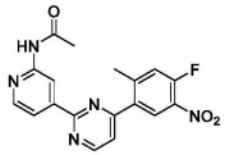
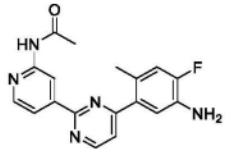
[0308] 

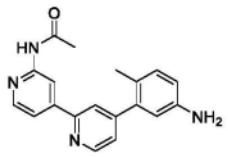
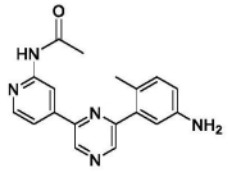
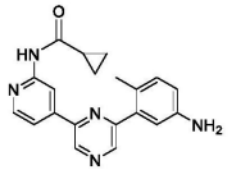
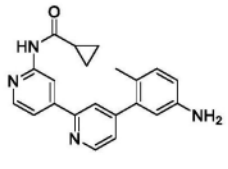
[0309] N-(4-氯-6-(2-羟基丙-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(C16,0.28g,0.91mmol)和4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯胺(0.64g,2.75mmol)于1,4-二恶烷(6mL)和水(1mL)的混合物中的溶液,用K_2CO_3(0.38g,2.75mmol)处理。反应混合物用氮气吹扫10分钟。添加$PdCl_2$(dppf)DCM加合物(0.037g,0.045mmol),且随后在90℃下加热混合物5小时。将反应物冷却至室温,且随后用EtOAc(30mL)稀释。溶液通过硅藻土垫过滤,且用EtOAc(50mL)洗涤。用水(10mL)洗涤滤液,且有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(0-80% EtOAc/庚烷)纯化,获得呈淡棕色固体状的N-(4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-(2-羟基丙-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(0.22g,64%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.5(brs,1H),8.82(s,1H),8.39(brs,1H),7.78(m,1H),7.70(s,1H),7.65(s,1H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),6.56(m,2H),5.3(s,1H),5.0(brs,2H),2.11(s,6H),1.55(s,6H);MS(ESI)m/z:377.2($M+H^+$)。

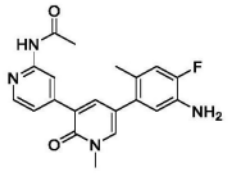
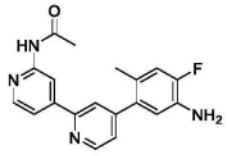
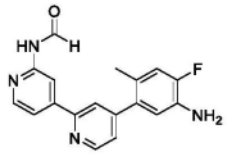
[0310] 使用上文通用方法H,制备表E的以下中间物。

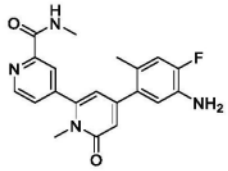
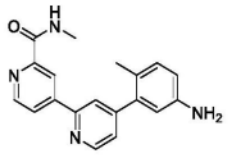
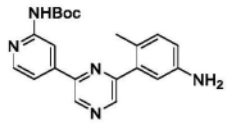
表E.

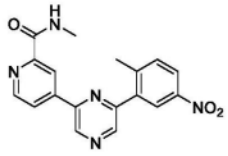
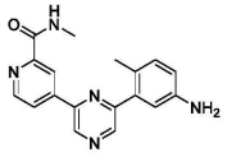
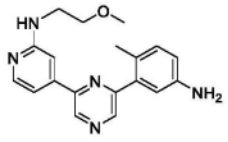
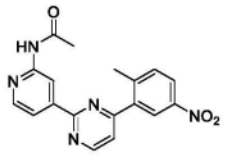
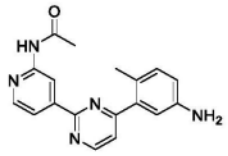
实例编号	SM	产物	产率(%)	1H NMR (400或500 MHz, DMSO-d6): δ	MS (m/z: M+H+)
D2	A5 B8		46	10.4 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	349.3
D3	A3 B9		44	10.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H),	385.4

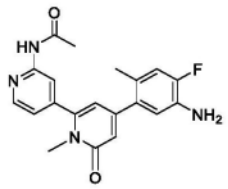
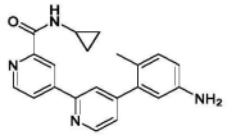
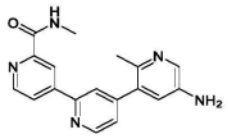
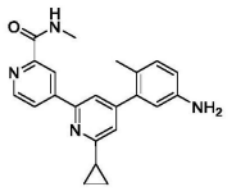
				1.98 (m, 1H), 1.02 (m, 4H), 0.85 (m, 4H).	
D4	A2 B9		40	10.9 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4和 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.00 (brs, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。	395.3
D5	A5 B17		60	无资料	364.2
D6	D5	 方法C	57	无资料	334.2
D7	B19		59	无资料	379.0
D8	A5 B18		粗产物	无资料	368.2
D9	D8	 方法C	44	无资料	338.2

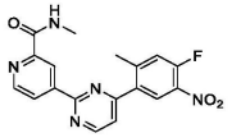
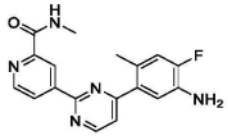
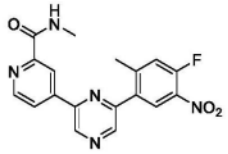
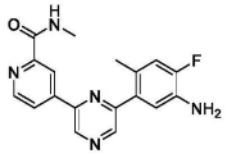
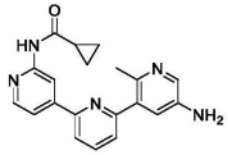
D10	A5 B2		62	10.6 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	319.1
D11	A5 B20		42	10.6 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	320.4
D12	A3 B20		59	10.9 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.85 (m, 4H)。	346.0
D13	A3 B2		61	10.8 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s,	345.3

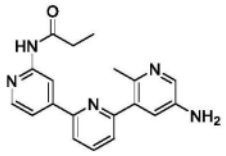
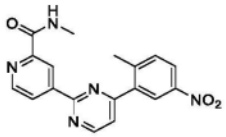
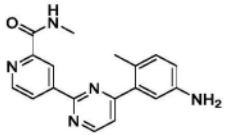
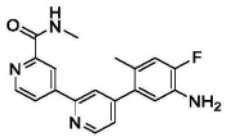
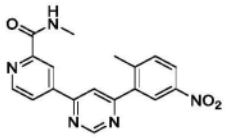
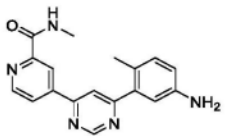
				1H), 7.78 (dd, J = 1.2和5.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	
D14	A5 B21		70	10.4 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	367.0
D15	A5 B11		84	10.5 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	337.3
D16	A7 B11		37	10.8 (brs, 1H), 9.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J	323.3

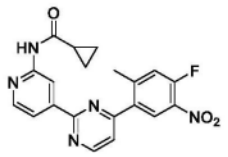
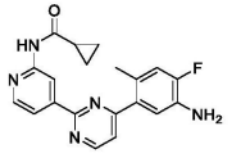
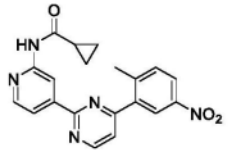
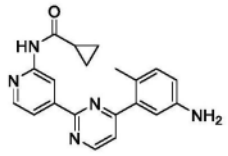
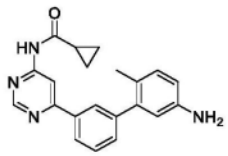
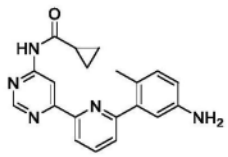
				= 12.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H).	
D17	A6 B23		87	8.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H)。	367.0
D18	A6 B2		64	8.83 (m, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (m, 2 H), 8.30 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4和8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H)。	319.2
D19	 B20		47	9.93 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 5.05 (brs, 2H), 2.24 (s	378.0

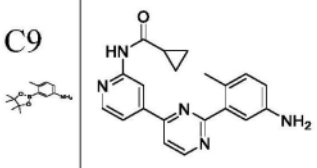
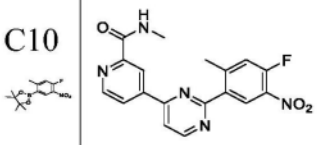
				3H), 1.48 (s, 9H)。	
D20	A6 B24		84	无资料	350.2
D21	D20	 方法C	82	无资料	320.2
D22	A8 B20		30	9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 4.0和8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (brs, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。	336.1
D23	A5 B25		粗产物	无资料	350.2
D24	D23	 方法C	75	10.6 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	320.2

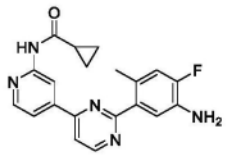
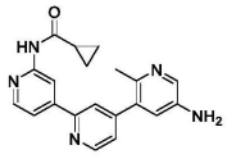
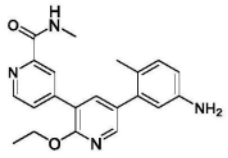
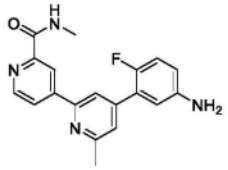
D25	A5 B23		44	10.7 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	367.0
D26	A9 B2		78	8.79 (m, 2H), 8.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.6和2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (m, 2H), 5.02 (brs, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.74 (m, 4H)。	345.2
D27	A6 B14		61	8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 3.2和6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz 3H), 2.30 (s, 3H)。	320.0
D28	A6 B9		75	8.83 (brm, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (s,	359.3

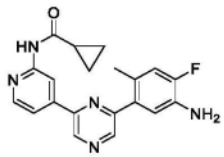
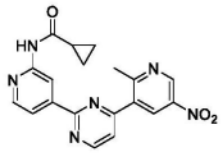
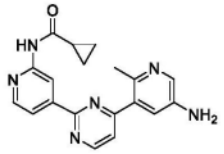
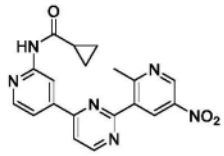
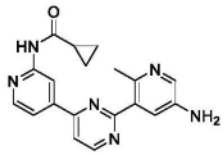
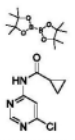
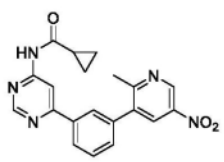
				1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.61 (m, 2H), 5.01 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.02-1.09 (m, 4H).	
D29	A6 B18		91	无资料	368.2
D30	D29	 方法C	83	9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。	无资料
D31	A6 B26		77	无资料	368.2
D32	D31	 方法C	86	无资料	338.2
D33	A3 B30		95	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04	346.1

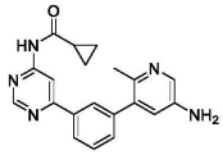
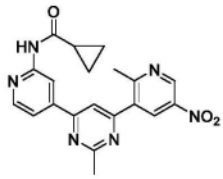
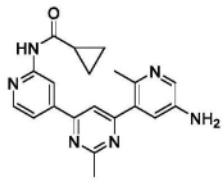
				(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 (brs, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 4H).	
D34	B30		55	10.5 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.24 (brs, 2H), 2.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	334.2
D35	A6 B25		粗产物	无资料	350.2
D36	D35	 方法C	56	无资料	320.2
D37	A6 B11		41	无资料	337.2
D38	A6 B27		71	无资料	350.2
D39	D38	 方法C	51	无资料	320.2

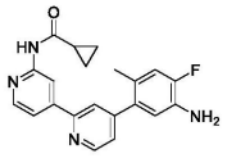
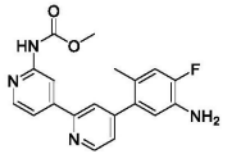
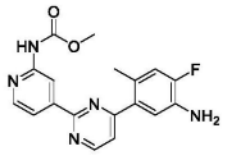
D40	A3 B18		粗产物	无资料	394.2
D41	D40	 方法C	49	无资料	364.2
D42	A3 B25		粗产物	无资料	376.2
D43	D42	 方法C	62	无资料	346.2
D44	B12 		72	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (brm, 2H), 4.93 (brs, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.88 (m, 4H).	345.1
D45	C11 		51	11.3 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (brd, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 6.58 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (brs, 2H), 2.25	346.1

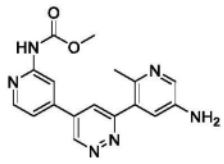
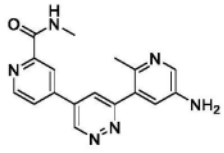
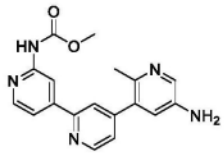
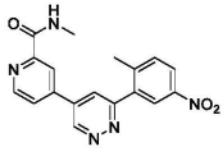
				(s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.88 (m, 4H).	
D46	C9 		25	11.0 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.8和8.4 Hz, 1H), 5.02 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.84 (m, 4H)。	346.1
D47	C10 		85	9.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.92 (brm, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H)。	368.2
D48	D47		粗产物	无资料	338.2
D49	C9		58	11.0 (s, 1H), 9.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J =	394.2

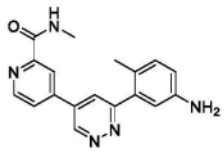
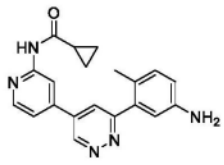
				12.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 4H)。	
D50	D49		粗产物	无资料	364.2
D51	A3 B14		63	无资料	346.2
D52	A6 B43		29	8.81 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.93 (brs, 2H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	363.0
D53	A6 B15		56	8.85 (brq, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (td, J = 2.0和8.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8和6.8 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 3.2和8.4 Hz, 1H), 5.13 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H)。	337.0

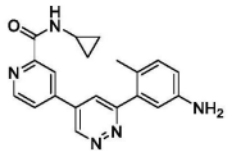
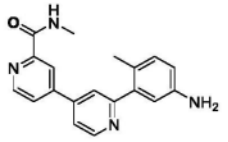
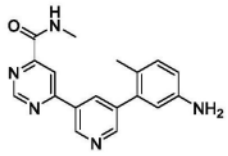
D54	C13		54	10.9 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 0.79-0.89 (m, 4H)。	364.1
D55	A3 B44		78	无资料	377.2
D56	D55		59	无资料	347.2
D57	C9		44	11.1 (s, 1H), 9.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6 and 5.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H).	377.2
D58	D57		90	无资料	347.2
D59	B45 		55	11.3 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H),	376.2

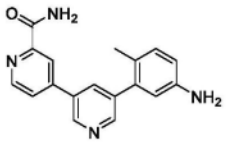
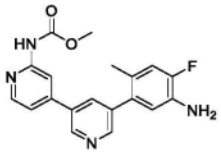
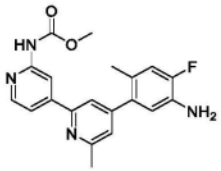
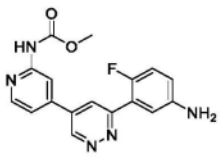
				8.15 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 4H).	
D60	D59		67	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 4H).	346.0
D61	C14		38	11.0 (s,1H), 9.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.83-0.86 (m, 4H).	391.0
D62	D61		73	11.0 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.84-0.87 (m, 4H).	361.3
D63	C12		24	11.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.43-8.61 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H),	364.2

				7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 4H).	
D64	C15		71	无资料	354.2
D65	A3 B11		67	10.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.81-0.84 (m, 4H).	363.3
D66	A16 B11		54	10.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).	353.0
D67	A16 B28		60	10.35 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	354.0

D68	A16 B51		35	无资料	336.2
D69	C15		22	10.44 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	337.0
D70	A6 B52		46	9.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H).	321.1
D71	A16 B14		71	10.28 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	336.0
D72	A6 B50		粗产物	无资料	No Data

D73	D72		20	9.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.2, 0.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (br s, 2H), 2.86 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H).	320.3
D74	C12		54	11.01 (s, 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.85 (m, 4H).	346.1
D75	A3 B52		56	11.03 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.84-0.87 (m, 4H).	347.3
D76	A17 B2		8	无资料	317.2
D77	A21		54	9.71 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8	364.2

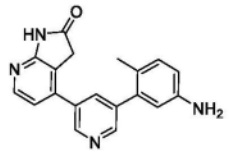
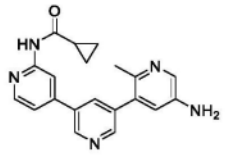
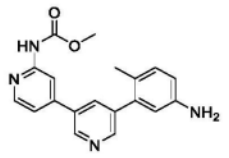
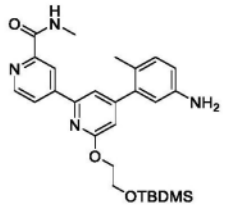
	B50	用Fe还原		Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (brs, 2H) 3.50 (brm, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	
D78	A19 B50	用Fe还原	65	9.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.05 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H).	301.9
D79	A9 B50	 用Fe还原	36	无资料	346.1
D80	C18 	 用Fe还原	34	8.87 (m, 1H), 8.74-8.79 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.84 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (br s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H).	319.3
D81	C19 		97	9.40 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H),	320.2

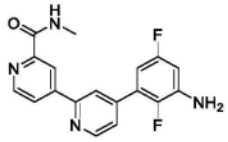
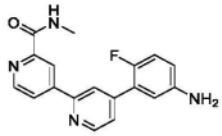
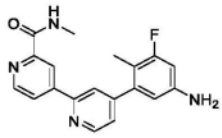
				8.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H).	
D82	C20		粗产物	无资料	350.0
D83	A16 B54		75	10.3 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	353.2
D84	A16 B55		83	10.3 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	
D85	A16 B56	 用Fe还原	65	无资料	340.0

D86	A16 B25	用Fe还原	粗产物	无资料	336.2
D87	C21		84	11.4 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4和8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.05-2.10 (m, 4H), 0.85-0.95 (m, 4H)。	346.2
D88	A22 B50	用Fe还原	12	9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。	433.1
D89	A16 C1		63	10.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.51 (t,	509.1

				J = 4.4 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).	
D90	A16 B29		46	10.3 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	335.2
D91	C29		44	10.8 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	336.2
D92	C23		38	9.19 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H),6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H) 5.02 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	336.0
D93	C21		79	无资料	347.2
D94	B57		42	9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J	375.9 负值

				= 2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。NH质子缺失。	
D95	A6 B57		66	无资料	319.2
D96	A3 B57		76	无资料	345.2
D97	B57		50	11.0 (s, 1H), 9.17 (2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.11 (d, J = 8.4 Hz, 6H).	348.2
D98	C21		39	无资料	364.2
D99	C25		38	8.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.39 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。	334.0

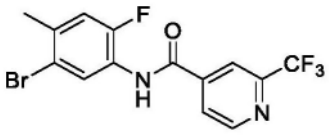
D100	A17 B57		19	无资料	347.0
D101	A3 B58		44	11.0 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	346.0
D102	A16 B57		60	10.4 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	335.1
D103	A6 C1		25	8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.53 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.4	493.0

				Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	
D104	A6 B59		53	无资料	341.2
D105	A6 B61		22	8.89 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (dt, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8和10.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.8和6.7 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。	323.0
D106	A6 B62 H_2/ Pd- C		34	8.84 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.5和4.8 Hz, 1H), 6.39-6.48 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。	337.0
D107	A6 B36		69	8.82-8.88 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz,	333.2

				1H), 6.51-6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	
D108	A27 B36		45	无资料	336.2

通用方法I:与酰氯的酰胺偶联反应

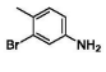
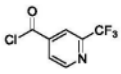
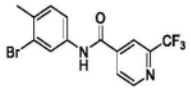
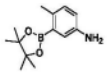
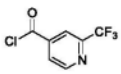
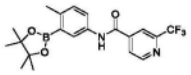
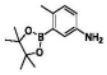
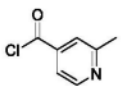
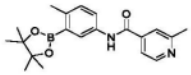
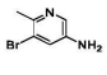
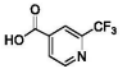
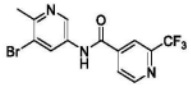
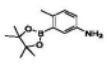
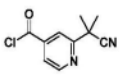
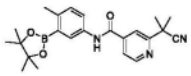
[0311] 中间物E1:N-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

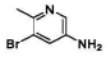
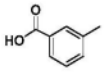
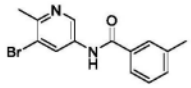
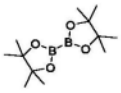
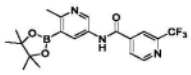
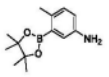
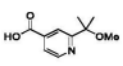
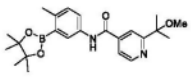
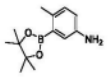
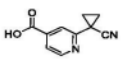
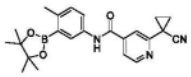
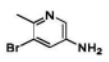
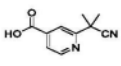
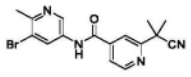
[0312] 

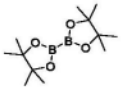
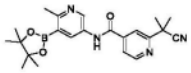
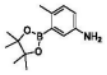
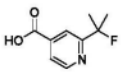
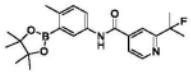
[0313] 将2-(三氟甲基)异烟酸(1.40g,7.4mmol)于无水THF(25mL)中的溶液,在Ar下冷却至0℃。添加DMF(0.076mL,0.98mmol),且随后逐滴添加乙二酰二氯(0.84mL,9.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,同时缓慢升温至室温。将混合物浓缩至几乎完全干燥(剩余约1mL),且随后将残余物溶解于无水THF(15mL)中。在0℃下在Ar下搅拌溶液。在0℃下,将5-溴-2-氟-4-甲基苯胺(1.0g,4.9mmol)和DIEA(1.88mL,10.8mmol)于无水THF(10mL)中的溶液,逐滴添加至2-(三氟甲基)异烟酰氯于THF中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,且随后缓慢升温至室温持续1小时。用饱和$NaHCO_3$(aq,50mL)淬灭混合物,且随后用EtOAc(3×30mL)萃取溶液。合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩。粗产物经硅胶管柱层析(0-5%,DCM/MeOH)纯化,得到呈白色固体状的N-(5-溴-2-氟-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(1.29g,70%产率)。MS(ESI)m/z:377.0($M+H^+$)和379.0。

[0314] 使用上文通用方法I,制备表F的以下中间物。

表F.

实例编号	SM1	SM2	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
E2				57	无资料	358.0 360.0
E3				粗产物	无资料	407.2
E4				粗产物	10.4 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	无资料
E5				89	10.9 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。	360.0
E6				粗产物	10.5 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93	406.0

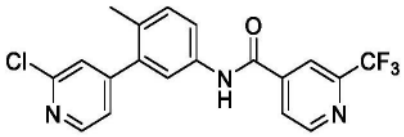
					(m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s, 12H)。	
E7				75	10.5 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (brs, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。	306.8
E8	E5		 方法A	60	10.8 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。	408.0
E9				粗产物	无资料	411.1
E10				28	无资料	404.0
E11				91	10.8 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H),	无资料

					8.01 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
E12	E11		 方法A	81	10.7 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.33 (s, 12H)。	无资料
E13				50	10.5 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H), 1.31 (s, 12H)。	399.3
E14				100	无资料	405.0 407.0
E15				100	10.8 (s, 1H), 8.75	无资料

					(dt, J = 1.0和5.1 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 1.0和2.1 Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 22.2 Hz, 6H)	
E16				粗产物		
E17				粗产物	无资料	373.0 375.0
E18				粗产物	无资料	355.0 357.0

通用方法J:与HATU的酰胺偶联反应

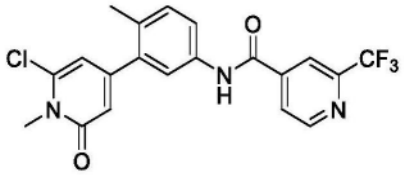
[0315] 中间物F1:N-(3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺



[0316] 2-(三氟甲基)异烟酸(2.63g,14mmol)于DMF(34mL)中的溶液,用HATU(5.23g,14mmol)和DIEA(3.61mL,21mmol)处理。将反应混合物搅拌10分钟,且随后添加3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(B2,1.50g,6.9mmol)。随后将反应物在室温下搅拌4小时,且随后冷却至室温。反应混合物用冰水(100mL)淬灭,且使其搅拌90分钟。过滤黄色固体,且溶解于MeOH中。减压浓缩溶液,得到黄色油状物。黄色油状物通过硅胶管柱层析(0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色固体状的N-(3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(1.49g,55%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.7(s,1H),8.99(d,J=5.0Hz,1H),8.49(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,1H),8.18(d,J=5.0Hz,1H),7.78(dd,J=2.2和8.3Hz,1H),7.70(d,J=2.2Hz,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J=5.1Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,1H),2.24(s,3H);MS(ESI)m/z:392.0($M+H^+$)。

通用方法K:与T3P的酰胺偶联反应

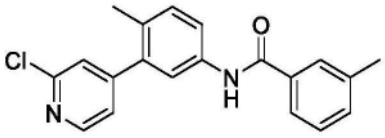
[0317] 中间物F2:N-(3-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺



[0318] 4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(B6,0.6g,2.4mmol)和2-(三氟甲基)异烟酸(0.55g,7.2mmol)于THF(12mL)中的溶液,用DIEA(1.2g,9.6mmol)处理。添加T3P(50%于EtOAc中,4.6mL,7.2mmol),且在室温下搅拌反应混合物6小时。用水(12mL)淬灭反应混合物,且用EtOAc(3×30mL)萃取溶液。合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈棕色固体状的N-(3-(6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.95g,93%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.7(s,1H),8.99(d,J=4.8Hz,1H),8.35(s,1H),8.19(d,J=4.0Hz,1H)),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=2.0Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),6.55(s,1H),6.35(s,1H),3.61(s,3H),2.27(s,3H);MS(ESI)m/z:422.0($M+H^+$)。

通用方法L:与酰氯的酰胺偶联反应

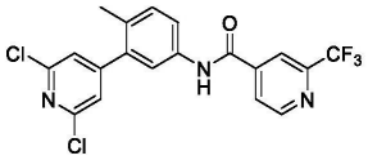
[0319] 中间物F3:N-(3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-甲基苯甲酰胺



[0320] 将DMF(0.071mL,0.91mmol)和3-甲基苯甲酸(0.75g,5.5mmol)于THF(15mL)中的混合物,冷却至0℃。逐滴添加乙二酰氯(0.80mL,9.1mmol),且在相同条件下搅拌反应混合物30分钟。将混合物浓缩至干燥,随后添加THF(20mL),且浓缩(重复两次)。将3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(B2,1.0g,4.6mmol)和DIEA(1.8mL,10.1mmol)于THF(30mL)中的混合物,冷却至0℃,且将酰氯于THF(20mL)中的溶液添加至所述胺溶液中。在相同条件下搅拌反应混合物30分钟。减压浓缩反应混合物,且用饱和$NaHCO_3$(aq,50mL)和DCM(30mL)处理残余物。用DCM(2×30mL)萃取水层。合并的有机萃取物经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩,得到N-(3-(2-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-甲基苯甲酰胺(1.54g,粗产物)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.3(s,1H),8.48(d,J=5.1Hz,1H),7.75(m,4H),7.54(s,1H),7.45(dd,J=1.5和5.1Hz,1H),7.39(m,2H),7.32(d,J=8.3Hz,1H),2.39(s,3H),2.23(s,3H);MS(ESI)m/z:337.0($M+H^+$)。

通用方法M:铃木反应

[0321] 中间物F4:N-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

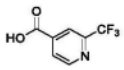
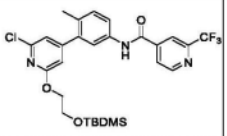
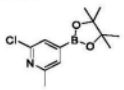
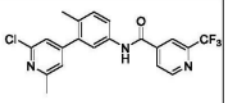
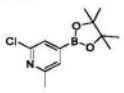
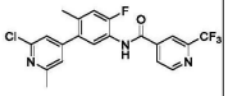
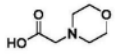
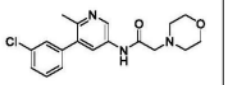
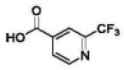
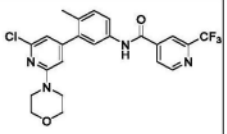


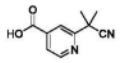
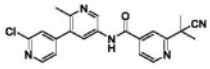
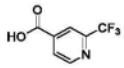
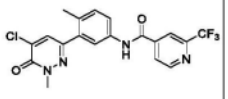
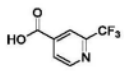
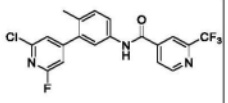
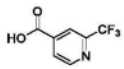
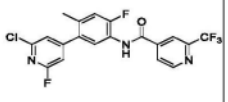
[0322] 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶(1.53g,5.6mmol)、N-(3-溴-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(E2,2.0g,5.6mmol)和K_2CO_3(1.54g,11mmol)于1,4-二恶烷(25mL)和水(3mL)的混合物中的混合物,用Ar鼓泡2分钟。添加Pd(dppf)Cl_2(0.10g,0.14mmol),且随后再次用Ar鼓泡2分钟。将反应混合物加热至85℃持续2小时,且随后冷却至室温。用DCM(100mL)稀释反应混合物,且通过硅藻土垫过滤溶液。滤液用饱和$NaHCO_3$(aq,125mL)处理,且随后有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色固体。粗产物通过硅胶管柱层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化,得到呈茶色固体状的N-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(2.22g,93%产率)。MS

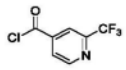
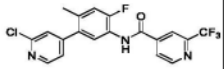
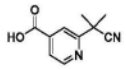
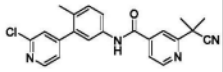
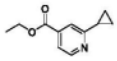
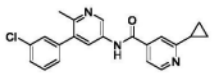
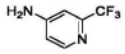
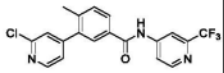
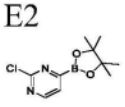
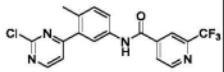
(ESI)m/z:426.0($M+H^+$)。

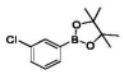
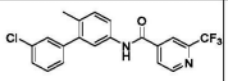
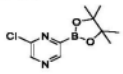
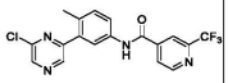
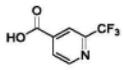
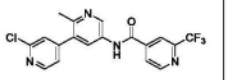
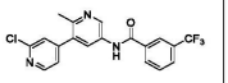
[0323] 使用上文通用方法J、K、L和M,制备表G的以下中间物。

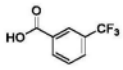
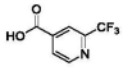
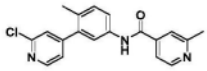
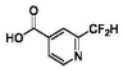
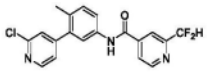
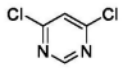
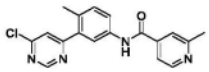
表G.

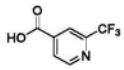
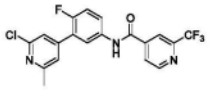
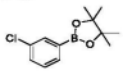
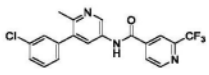
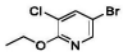
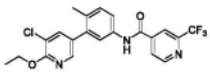
实例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^1H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
F5	C1 		J	69	无资料	566.2
F6	E2 		M	45	无资料	406.0
F7	E1 		M	40	无资料	424.0
F8	B29 		J	粗产物	无资料	346.2
F9	C2 		J	93	10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s,	477.2

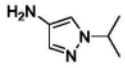
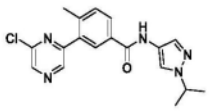
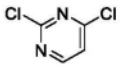
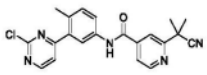
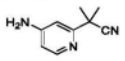
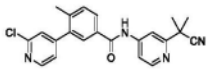
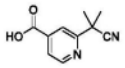
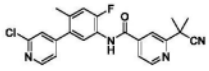
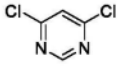
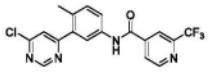
					1H), 6.69 (s, 1H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H)。	
F10	B14 		K	45	无资料	392.2
F11	B7 		J	41	10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	421.3 ($M-H^+$)
F12	B3 		J	52	10.7 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.26 (s, 3H)。	408.0 ($M-H^+$)
F13	B4 		J	53	10.7 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d,	426.0 ($M-H^-$)

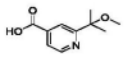
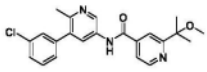
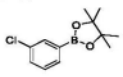
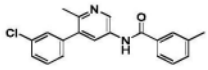
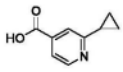
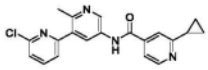
					J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)。	
F14	B11 		L	粗产物	无资料	410.0
F15	B2 		J	58	无资料	391.2
F16	B29 		与 LiHMDS 直接酰胺偶联	91	无资料	364.2
F17	B16 	 使用乙二酰氯	L	粗产物	10.6 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。	392.0
F18	E2 		M	53	10.8 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d,	393.0

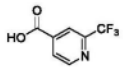
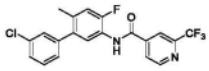
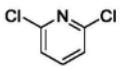
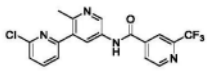
					J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.2和8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)。	
F19	E2 		M	91	无资料	391.0
F20	E2 		M	35	10.8 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。	393.0
F21	B14 		J	75	10.9 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。	393.1
F22	B14		J	65	10.7 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2	392.1

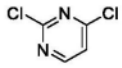
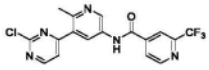
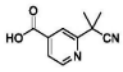
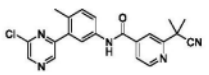
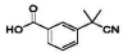
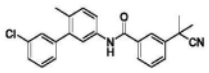
					Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。	
F23	B2 		J	粗产物	无资料	338.2
F24	B2 	 使用乙二酰氯	L	粗产物	10.7 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.3和8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。	374.0
F25	E4 		M	71	10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J =	339.2

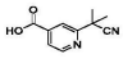
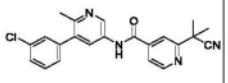
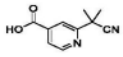
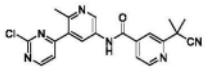
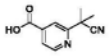
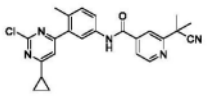
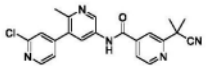
					5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。	
F26	B15 		J	96	10.8 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.47 (m, 3H), 2.53 (s, 3H)。	410.0
F27	E5 		M	69	10.9 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。	392.3
F28	E3 		M	61	10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.4 和 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	436.0

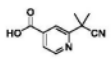
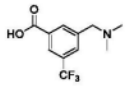
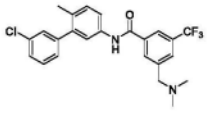
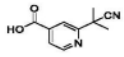
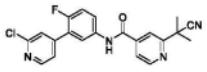
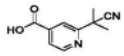
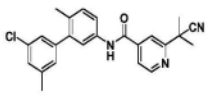
F29	B48 		J	59	10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 1.9 和8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	356.2
F30	E6 		M	41	10.7 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	无资料
F31	B47  使用CDI		J	6	无资料	391.2
F32	B11 		J	78	无资料	409.0
F33	E3 		M	64	10.8 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95	393.2

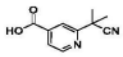
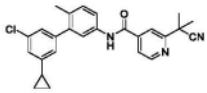
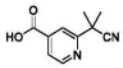
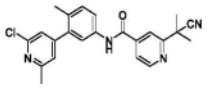
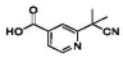
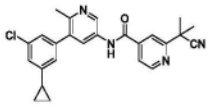
					(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。	
F34	B29 		J	35	10.7 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。	396.2
F35	E7 		M	92	10.4 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 2.40 (s, 6H)。	337.0
F36	B30 		J	48	10.7 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57	365.0

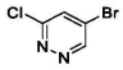
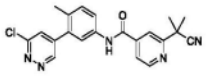
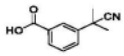
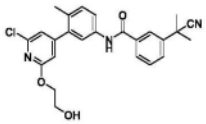
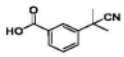
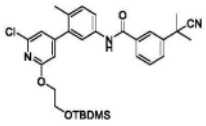
					(m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 4H)。	
F37	B2			62	10.61 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	383.9
F38	B22 	 使用乙二酰氯	L	89	10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。	409.2
F39	E8 		M	67	11.0 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6	392.9

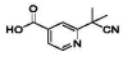
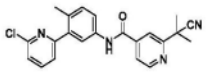
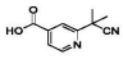
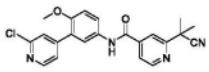
					Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。	
F40	E2		M	45	无资料	406.0
F41	E8 		M	50	11.0 (s, 1H), 9.01 (brm, 2H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)。	393.8
F42	B20 		L	76	10.7 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (brm, 1H), 8.80 (s. 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	392.0
F43	B12 		L	80	10.3 (s, 1H), 8.04 (brm, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 (brm, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz,	389.0

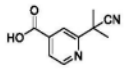
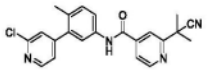
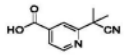
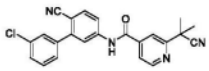
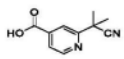
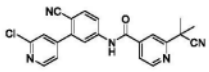
					1H), 2.21 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	
F44	B29 		L	89	10.8 (s, 1H), 8.86 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 1.6和6.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	391.0
F45	B31 		L	50	10.9 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.36 (brm, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	393.0
F46	B32 		J	56	10.7 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)。	432.0
F47	B14		J	42	无资料	392.2

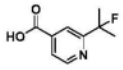
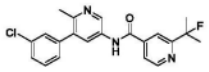
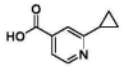
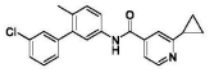
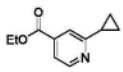
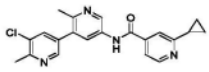
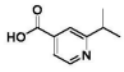
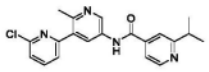
						
F48	B12 		K	45	10.4 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0 和 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)。	447.0
F49	B33 		K	78	10.7 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (brm, 2H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 6.61 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (brt, J = 9.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H)。	394.9
F50	B34 		J	80	10.5 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (brm, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.37 (s, 3H),	404.0

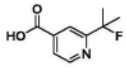
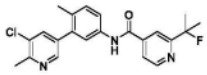
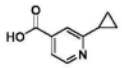
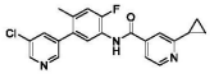
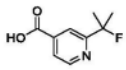
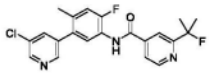
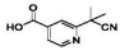
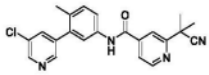
					2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
F51	B35 		K	74	10.6 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (brm, 1H), 7.73 (brm, 1H), 7.66 (brm, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (brm, 1H), 7.15 (brm, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)。	430.1
F52	B36 		K	28	10.6 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.77 (brm, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	405.2
F53	B37 		K	50	10.8 (brs, 1H), 8.83 (brm, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (brm, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.10 (brm, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (m, 1H),	431.0

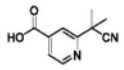
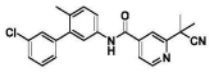
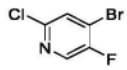
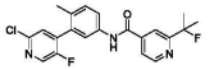
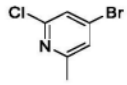
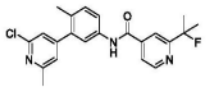
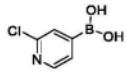
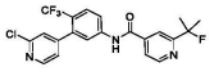
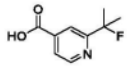
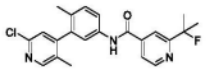
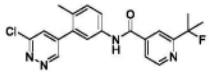
					1.76 (s, 6H), 0.98 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)。	
F54	E6 		M	89	10.7 (s, 1H), 9.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.3 和 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	392.2
F55	C1 		K	30	10.3 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	450.2
F56	C1 		K	28	10.3 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.8	564.3

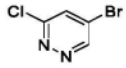
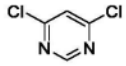
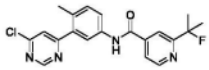
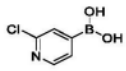
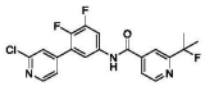
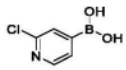
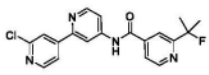
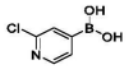
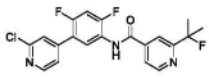
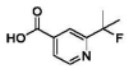
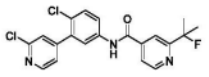
					Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (brs, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	
F57	B38 		K	56	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.79-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6, Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	391.0
F58	B39 		K	53	10.6 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H),	407.0

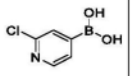
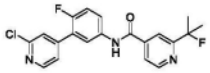
					3.83 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	
F59	B2 		K	78	10.6 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	390.9
F60	B40 		K	51	11.0 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.88 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 1.77 (s, 6H)。	401.2
F61	B41 		K	40	11.1 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (brm, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 1.77 (s, 6H)。	402.0

F62	B29 		J	68	10.8 (s, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.78 (brm, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (brm, 3H), 7.42 (brm, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	384.3
F63	B12 		K	72	10.4 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 0.97-1.01 (m, 4H)。	363.2
F64	B42 		与LiHMDS直接酰胺偶联	粗产物	无资料	379.2
F65	B30 		J	50	10.7 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	367.3

					8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	
F66	B53 		K	55	无资料	398.2
F67	B54 		K	粗产物	无资料	382.0
F68	B54 		K	98	无资料	402.2
F69	B57 		J (EDC)	87	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.5 和 5.1 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H),	391.2

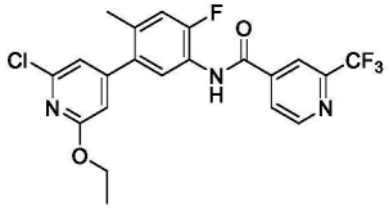
					2.23 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
F70	B12 		L	92	10.5 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4和8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.75 (s, 6 H)。	390.2
F71	E13 		M	99	无资料	385.2
F72	E13 		M	粗产物	无资料	398.2
F73	E14 		M	57	无资料	438.0
F74	B60 		L	85	无资料	398.0
F75	E13		M	99	无资料	385.2

						
F76	E13 		M	48	10.7 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	385.0
F77	E15 		M	39	无资料	406.2
F78	E16 		M	74	无资料	371.0
F79	E17 		M	粗产物	无资料	406.0
F80	B63 		L	38	10.79 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H),	404.0

					7.83 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 1.1和5.0 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
F81	E18 		M	40	10.71 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 1.0和5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04(m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 1.69 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	388.0
F82	B11		L	39	无资料	402.0
F83	B64		J (EDC)	粗产物	无资料	385.0

通用方法N:取代反应

[0324] 实例G1:N-(3-(2-氯-6-乙氧基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

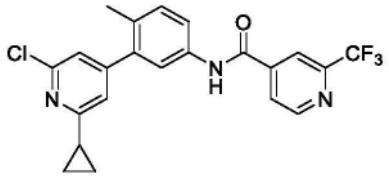


[0325] N-(5-(2-氯-6-氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(F13,0.3g,0.70mmol)于1,4-二恶烷(3.0mL)中的溶液,用NaOEt(21%于乙醇中,0.45mL,1.40mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌2.5小时。用水(10mL)淬灭反应混合物,且用EtOAc(3×20mL)萃取溶液。合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈浅棕色固体状的N-(5-(2-氯-6-乙氧基吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.25g,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.6(s,1H),9.00(d,J=4.8Hz,1H),8.35(s,1H),8.18(d,J=4.4Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=11.6Hz,1H),7.09(s,1H),6.80(s,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),2.25(s,3H),1.33(t,

J＝7.2Hz,3H);MS(ESI)m/z:454.1($M+H^+$)。

通用方法O:铃木反应

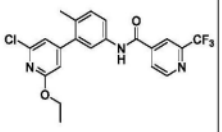
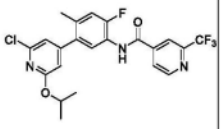
[0326] 中间物G2:N-(3-(2-氯-6-环丙基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

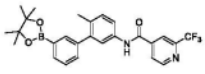
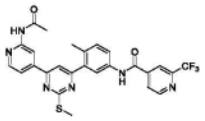
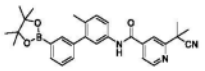
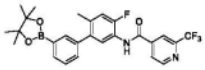
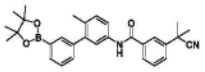
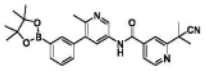
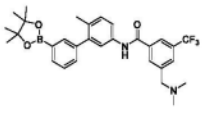


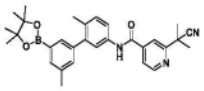
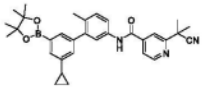
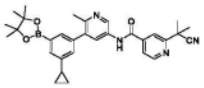
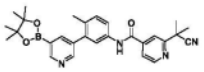
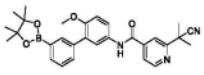
[0327] 环丙基硼酸(0.22g,2.5mmol)、N-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(F4,1.0g,2.3mmol)和K_3PO_4(1.0g,4.7mmol)于甲苯(10mL)和水(1.2mL)的混合物中的混合物,用Ar鼓泡2分钟。添加$Pd(OAc)_2$(53mg,0.23mmol)和三环己基磷烷(0.10g,0.35mmol)。将反应混合物加热至90℃持续3小时。将反应物冷却至室温,且随后用DCM(30mL)稀释。溶液通过硅藻土垫过滤,且滤液用饱和$NaHCO_3$(aq,50mL)处理。有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色油状物。粗产物经硅胶管柱层析(0-50％ EtOAc/己烷)纯化,得到呈澄清固体状的N-(3-(2-氯-6-环丙基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.23g,23％产率)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.7(s,1H),8.99(d,J＝5.0Hz,1H),8.36(s,1H),8.18(d,J＝5.0Hz,1H),7.77(dd,J＝2.2和8.4Hz,1H),7.68(d,J＝2.2Hz,1H),7.36(m,2H),7.24(s,1H),2.24(s,3H),2.17(m,1H),1.01(m,2H),0.95(m,2H);MS(ESI)m/z:432.0($M+H^+$)。

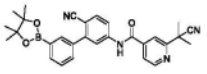
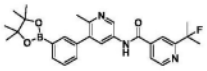
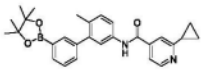
[0328] 使用上文通用方法A、N和O,制备表H的以下中间物。

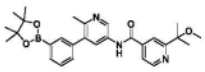
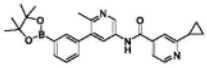
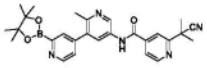
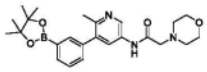
[0329] 表H.

实例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
G3	F12		N	75	10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	436.0
G4	F13		N	90	10.7 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.8 Hz 1H), 8.39 (d, J = 15.0 Hz 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),	468.3

					1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	
G5	F19		A	粗产物	无资料	387.0 (硼酸)
G6	C6 E3		O	11	无资料	539.2
G7	F70		A	粗产物	无资料	482.0
G8	F38		A	粗产物	无资料	501.0
G9	F43		A	60	无资料	481.1
G10	F44		A	粗产物	10.8 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s, 12H)。	483.1
G11	F48		A	粗产物	10.4 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.20 (s, 3H),	539.1

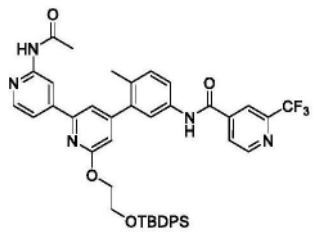
					2.18 (s, 6H), 1.30 (s, 12H)。	
G12	F50		A	粗产物	无资料	496.1
G13	F51		A	41	10.5 (brs, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (brm, 1H), 7.86 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s, 12H), 0.96 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。	522.4
G14	F53		A	38	无资料	523.1
G15	B57		A和J	粗产物	无资料	483.1
G16	F58		A	57	10.5 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.4和8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H),), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (s,	498.3

					12H)。	
G17	F60		A	78	11.0 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.31 (s, 12H)。	493.1
G18	F62		A	79	10.7 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 12H)。	476.4
G19	F63		A	80	10.4 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (br m, 2H), 7.68 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.71 (brm, 2H), 7.57 (brm, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.29 (brd, J = 8.4 Hz, 1H),	455.1

					2.19 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.30 (s, 12H), 0.98 (m, 4H)。	
G20	F34		A	粗产物	10.7 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (brm, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.31 (s, 12H)。	488.1
G21	F16		A	89	无资料	456.2
G22	F10		A	粗产物	无资料	484.2
G23	F8		A	粗产物	无资料	438.2
G24	F67		A	粗产物	无资料	392.2 (硼酸)
G25	F69		A	粗产物	无资料	401.2 (硼酸)

通用方法P:铃木反应

[0330] 实例1a:N-(3-(2'-乙酰胺基-6-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙氧基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

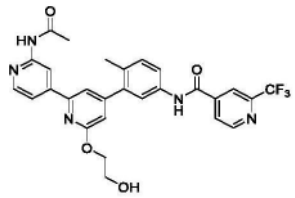
[0331] 

[0332] N-(3-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(F5,0.17g,0.30mmol)和N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(A5,0.12g,0.45mmol)于EtOH(3.0mL)和甲苯(3.0mL)的混合物中的溶液,用K_2CO_3(2.0N,0.30mL,0.60mmol)处理。反应混合物用Ar鼓泡2分钟,且随后添加Xphos Pd G2(24mg,0.03mol)。将混合物在Ar下在80℃下加热过夜。将反应物冷却至室温,且用饱和$NaHCO_3$(aq,30mL)淬灭。用DCM(4×25mL)萃取溶液。合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到棕色油状物。棕色油状物通过硅胶管柱层析(0-80% EtOAc/己烷)纯化,得到呈黄色油状的N-(3-(2'-乙酰胺基-6-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.18g,粗产物)。

通用方法Q:去除保护基

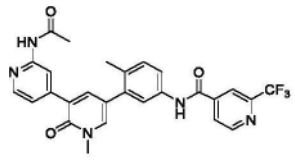
[0333] 实例1:N-(3-(2'-乙酰胺基-6-(2-羟基乙氧基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

[0334] 

[0335] N-(3-(2'-乙酰胺基-6-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(1a,0.18g,0.30mmol)于THF(10mL)中的溶液,用TBAF(1.0M于THF中,0.90mL,0.90mmol)处理。在室温下搅拌反应混合物3小时。减压浓缩反应物。粗产物通过硅胶管柱层析(0-7% MeOH/DCM)纯化,得到呈白色固体状的N-(3-(2'-乙酰胺基-6-(2-羟基乙氧基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.11g,68%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.7(s,1H),10.6(s,1H),8.98(d,J=5.0Hz,1H),8.80(s,1H),8.40(d,J=5.3Hz,1H),8.37(s,1H),8.19(d,J=5.0Hz,1H),7.78(m,2H),7.74(d,J=2.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),4.88(t,J=5.5Hz,1H),4.46(t,J=5.1Hz,2H),3.81(m,2H),2.28(s,3H),2.11(s,3H);MS(ESI)m/z:552.2($M+H^+$)。

通用方法R:酰胺偶联反应

[0336] 实例21:N-(3-(2'-乙酰胺基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

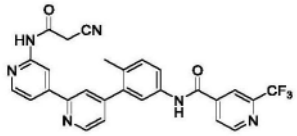
[0337] 

[0338] 2-(三氟甲基)异烟酸(0.13g,0.69mmol)于DMF(5mL)中的溶液,用DIEA(0.5mL,2.87mmol)处理。添加HATU(0.44g,1.15mmol),且随后在室温下搅拌反应混合物15分钟。添加N-(5-(5-氨基-2-甲基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(D2,0.2g,0.57mmol),且在室温下搅拌反应混合物5小时。用冷却水(10mL)淬灭混合物,且用EtOAc(4×30mL)萃取溶液。合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(0-100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈淡黄色固体状的N-(3-(2'-乙酰胺基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)

异烟酰胺(0.055g,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.7(s,1H),10.4(s,1H),8.99(d,J=4.8Hz,1H),8.44(s,1H),8.36(s,1H),8.30(d,J=5.2Hz,1H),8.19(d,J=4.4Hz,1H),7.96(brs,1H),7.72(m,3H),7.48(m,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),3.60(s,3H),2.31(s,3H),2.08(s,3H);MS(ESI)m/z:522.2($M+H^+$)。

通用方法S:酰胺偶联和取代

[0339] 实例39:N-(3-(2'-(2-氰基乙酰胺基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺

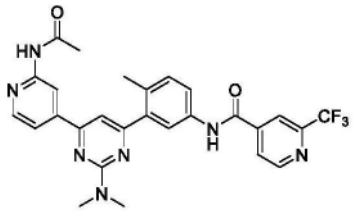


[0340] N-(3-(2'-氨基-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(16,0.10g,0.22mmol)于EtOAc(10ml)中的溶液,用饱和$NaHCO_3$(aq,10mL)处理。在冰水浴下逐滴添加2-氯乙酰氯(0.1mL,1.1mmol),且随后将反应混合物升温至室温。在室温下搅拌反应混合物4小时。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到N-(3-(2'-(2-氯乙酰胺基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.11g,粗产物)。

[0341] N-(3-(2'-(2-氯乙酰胺基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.11g,0.22mmol)于DMSO(5mL)中的溶液,用NaCN(0.022g,0.45mmol)处理。在室温下搅拌反应混合物1小时。用饱和$NaHCO_3$(aq,40mL)淬灭反应混合物且用DCM(4×20mL)萃取溶液。合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到呈黄色固体状的N-(3-(2'-(2-氰基乙酰胺基)-[2,4'-联吡啶]-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.026g,23%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.0(s,1H),10.8(s,1H),8.98(d,J=5.0Hz,1H),8.82(d,J=5.0Hz,1H),8.79(brs,1H),8.44(d,J=5.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.21(d,J=5.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.88(dd,J=1.6和5.3Hz,1H),7.82(dd,J=2.2和8.3Hz,1H),7.76(d,J=2.2Hz,1H),7.53(dd,J=1.5和5.0Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),4.02(s,2H),2.29(s,3H);MS(ESI)m/z:517.2($M+H^+$)。

通用方法T:氧化和取代

[0342] 实例41:N-(3-(6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-2-(二甲氨基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺



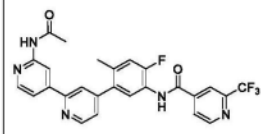
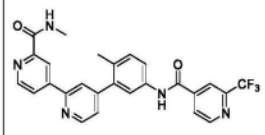
[0343] 将N-(3-(6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(G6,0.15g,0.27mmol)于DCM(5mL)中的悬浮液,冷却至0℃,且添加m-CPBA(0.070g,0.30mmol)。将混合物升温至室温,且在室温下搅拌30分钟。反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)处理,且搅拌15分钟。水层用DCM(2×25mL)萃取,且合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且减压浓缩,得到N-(3-(6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-2-(甲基亚磺酰基)

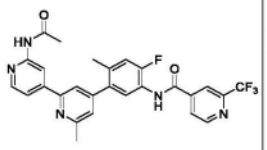
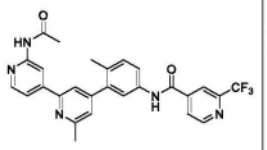
嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.15g,粗产物)。

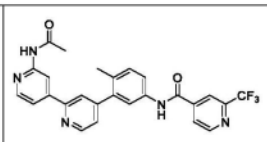
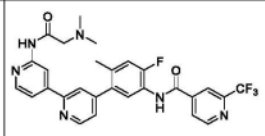
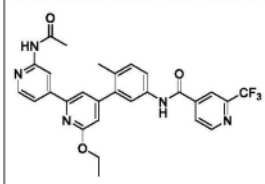
[0344] 向N-(3-(6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.15g,0.27mmol)于THF(3mL)中的溶液,添加二甲胺(2N于THF中,0.41mL,0.82mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。溶液用5% Na_2SO_3(aq,30mL)淬灭,且用DCM(3×25mL)萃取。合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。粗产物通过硅胶管柱层析(0-50%,EtOAc/己烷)纯化,获得N-(3-(6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-2-(二甲氨基)嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)异烟酰胺(0.034g,23%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.8(s,1H),10.6(s,1H),8.99(d,J=5.0Hz,1H),8.85(s,1H),8.44(d,J=5.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.20(d,J=5.0Hz,1H),7.90(d,J=2.3Hz,1H),7.84(dd,J=2.3和8.3Hz,1H),7.80(dd,J=1.6和5.2Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,1H),7.25(s,1H),3.25(s,6H),2.42(s,3H),2.12(s,3H);MS(ESI)m/z:536.2($M+H^+$)。

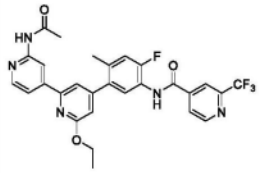
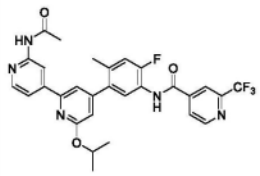
[0345] 使用上文通用方法K、P、Q、R、S和T,制备表I的以下中间物。

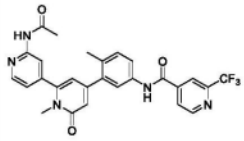
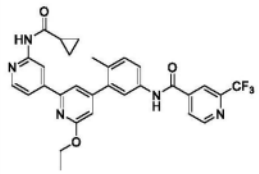
[0346] 表I.

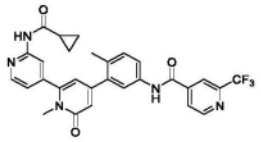
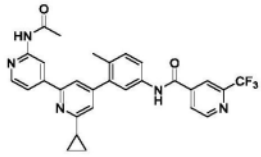
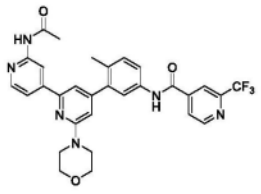
实例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
2	A5 F14		P	64	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.6 和5.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	510.2
3	A6 F1		P	41	10.8 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.75 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.82	492.2

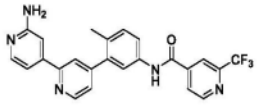
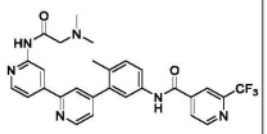
					(dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	
4	A5 F7		P	39	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	524.2
5	A5 F6		P	57	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	506.2

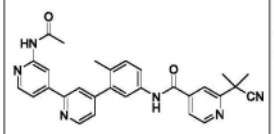
6	A5 F1		P	28	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	492.2
7	A4 F14		P	16	10.7 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。	553.2
8	A5 G3		P	30	10.7 (s, 1H), 10.6 (s,1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19	536.1

					(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
9	A5 G1		P	21	10.7 (s, 1H), 10.5 (s,1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	554.1
10	A5 G4		P	12	10.7 (s, 1H), 10.5 (s,1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52	568.2

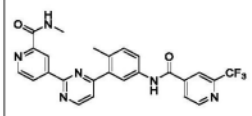
					(s, 1H), 7.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	
11	A5 F2		P	34	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	522.1
12	A3 G3		P	20	10.8 (s, 1H), 10.7 (s,1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.49 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84	562.1

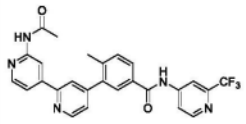
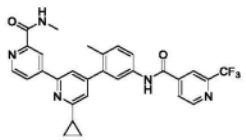
					(m, 4H)。	
13	A3 F2		P	23	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.75 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	548.1
14	A5 G2		P	39	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)。	532.2
15	A5 F9		P	79	10.7 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.74	577.2

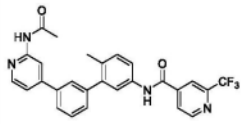
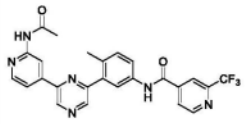
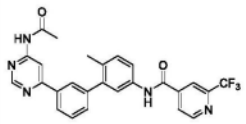
					(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.74 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	
16	F1		P & Q	44	10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。	450.2
17	16		S	46	10.8 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.76 (s,	535.2

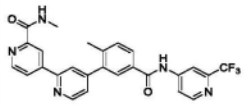
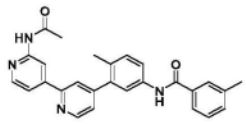
					1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (brs, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。	
18	A17 F1		P	4	11.10 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。	490.2
19	A5 F15		P	41	10.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.81 (m, 3H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	491.2
20	A17		P	8	11.08 (s, 1H), 10.72 (s,	504.2

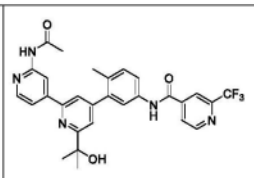
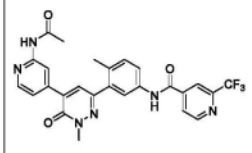
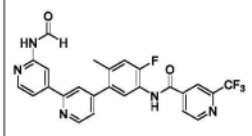
	F40				1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.29 (s, 3 H)。	
22	C17 E6		P	29	1H NMR (500 MHz, DMSO) ? 11.25 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	490.2
23	D76 		R (T3P)	16	1H NMR (500 MHz, DMSO) ? 11.13 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87	489.2

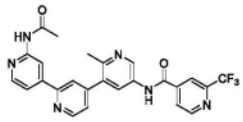
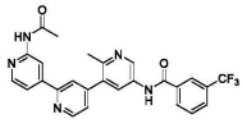
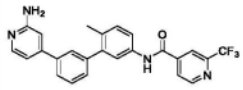
					(dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
24	A5 F18		P	20	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	493.2
25	A6 F18		P	67	10.8 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.98 (m, 2H), 8.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80	493.2

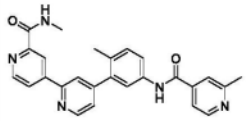
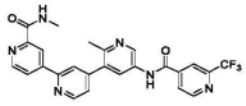
					(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H)。	
26	A5 F17		P	49	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	492.2
27	A6 G2		P	65	10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 4H), 1.12 (m, 2H), 1.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。	532.2

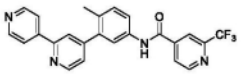
28	A5 F19		P	53	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	491.2
29	D11 		R	59	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	493.2
30	A5 G5		P	87	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.2 和 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H),	492.2

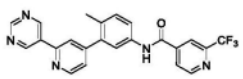
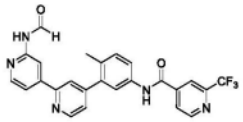
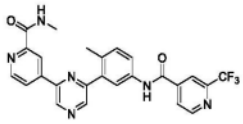
					7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	
31	A6 F17		P	44	10.9 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H)。	492.2
32	A5 F3		P	55	10.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。	437.2

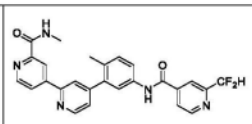
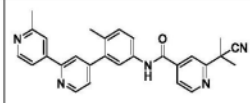
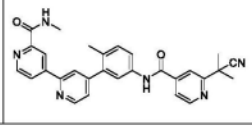
33	D1		R	17	10.7 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.2 和8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.79 (brs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.4 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。	550.2
34	A5 F11		P	20	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0 和8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。	523.2
35	 F14		P	37	10.7 (m, 2H), 9.99 (m, 3H), 8.37 (s, 2H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J =	496.0

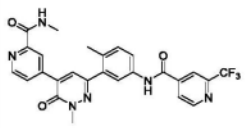
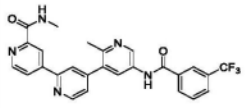
					11.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。	
36	A5 F21		P	40	10.9 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 4.8, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	493.0
37	A5 F22		P	28	10.7 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d J = 5.2, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 1H), 7.82 (m, 2H) 7.60 (d, J = 4.8, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	492.1
38	 F19		P	61	10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.4 Hz,	449.2

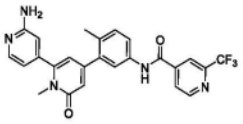
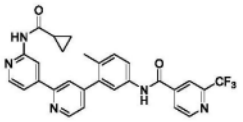
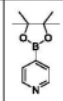
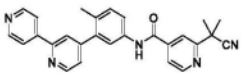
					1H), 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 1.6和5.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。	
40	A6 F23		P	11	10.5 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。	438.2
42	A6 F21		P	46	10.9 (s, 1H), 9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8	493.1

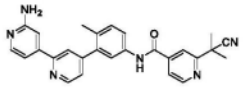
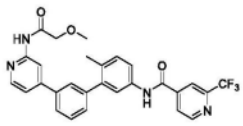
					Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H)。	
43	A17 F42		P	28	11.20 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	490.2
44	F1 		P	65	10.8 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。	435.2

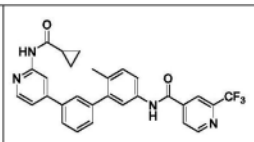
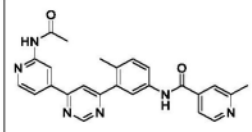
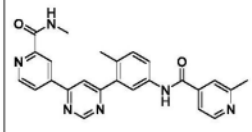
45	F1		P	71	10.8 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。	436.2
46	F1		P	38	10.8 (s, 1H), 10.7 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 4H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。	478.2
47	A6 F20		P	5	10.8 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.99 (m, 2H), 8.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)。	493.2

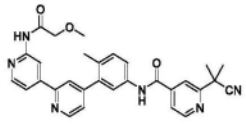
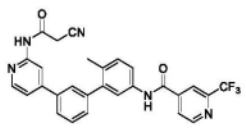
48	A6 F24		P	66	10.7 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	474.2
49	F15 		P	49	10.6 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.5和5.0, Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	448.2
50	D18 		R	43	10.6 (s, 1H), 8.84 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 8.80 (d, J =	491.2

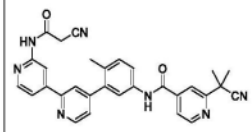
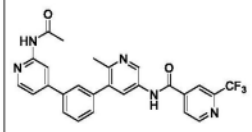
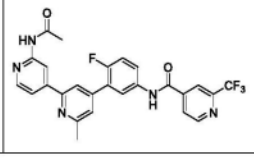
					5.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H),8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H),2.29 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
51	A6 F11		P	23	10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.21 (brs, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H)。	523.1
52	A6 F22		P	41	10.7 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (brs, 2H), 8.30 (m, 2H),	492.1

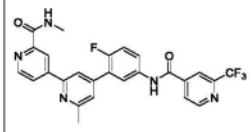
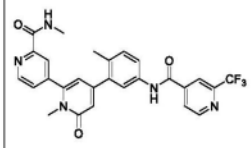
					8.17 (brs, 1H), 8.00 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H)。	
53	F2		P和Q	32	10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz,1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.2 (brs, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。	479.4
54	A3 F1		P	36	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.81 (m, 4H)。	518.2
55	 F15		P	75	10.6 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz,	432.2

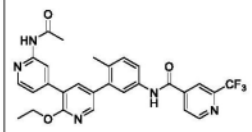
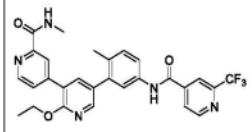
					2H), 8.13 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.75 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。	
56	F15		P和Q	47	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 2.3和 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.5 和 5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.5 和 5.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	449.2
57	38		L	79	10.7 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (m, 3H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3 H)。	521.2

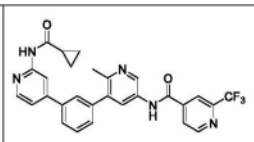
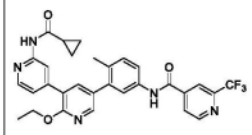
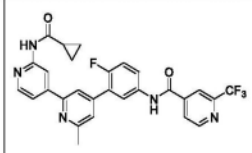
58	A3 F19		P	73	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.75 (m, 4H)。	217.2
59	A5 F25		P	66	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。	439.2
60	A6 F25		P	73	10.6 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 1.8和5.1 Hz,	439.2

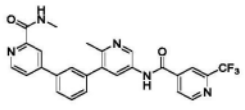
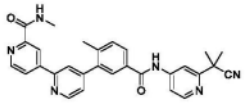
					1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。	
61	56		L	90	10.7 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 14.1Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	521.2
62	38 & NaCN		L & S_N2	58	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H),7.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz,	516.2

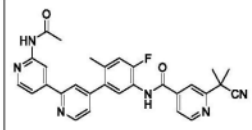
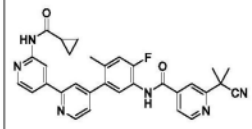
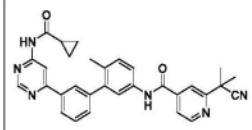
					1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。	
63	56 & NaCN		L 和 S_N2	19	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 2.2和 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	516.2
64	A5 F27		P	26	10.9 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	492.0
65	A5 F26		P	63	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz,	509.9

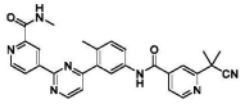
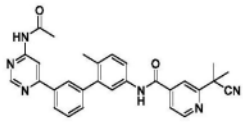
					1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	
66	A6 F26		P	30	10.8 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz,1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H)。	510.0
67	A6 F2		P	12	10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz,1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (brm, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (brm, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (brs,	522.0

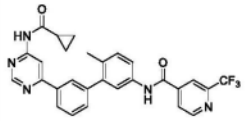
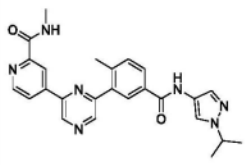
					1H), 6.27 (brs, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。	
68	A5 F28		P	42	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6和8.0 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.46 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	536.0
69	A6 F28		P	42	10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	536.0

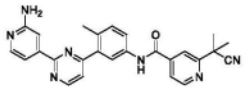
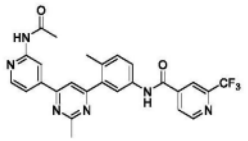
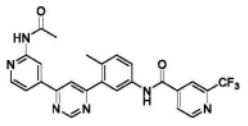
70	A3 F27		P	29	10.8 (s, 2H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (brm, 2H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 0.82 (m, 4H)。	518.0
71	A3 F28		P	25	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz,1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (brs, 4H)。	562.0
72	A3 F26		P	31	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8	536.0

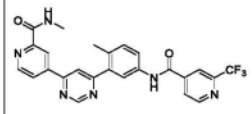
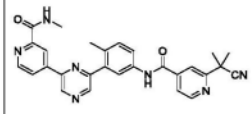
					Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (s, 1H) 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	
73	A6 F27		P	35	10.9 (s, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H)。	491.9
74	A6 F31		P	20	10.7 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8	491.2

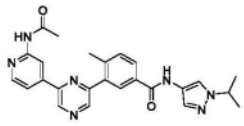
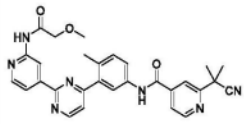
					Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。	
75	A5 F32		P	51	10.6 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.81 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	509.2
76	A3 F32		P	32	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 0.81 (m, 4H)。	535.2
77	 G7		P	33	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61	517.2

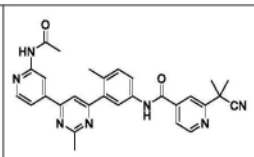
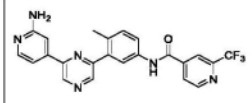
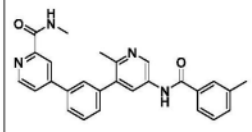
					(s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 4H)。	
78	A6 F30		P	81	10.7 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	492.2
79	 G7		P	30	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H),	491.2

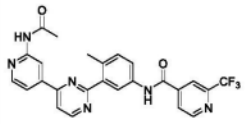
					7.76 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
80	G5		P	58	11.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.2 和 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 4H)。	518.2
81	A6 F29		P	77	10.4 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J =	456.2

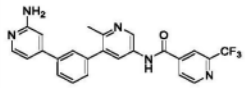
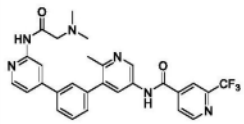
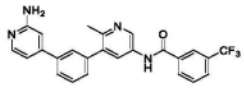
					8.1 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	
82	F30		P & Q	38	10.7 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	450.2
83	D6		R	45	10.8 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).	507.2
84	A5 F33		P	50	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99	493.2

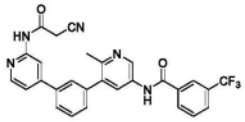
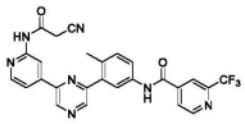
					(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	
85	A6 F33		P	72	10.8 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.7和 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.3和 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H)。	493.2
86	C7 E6		P	30	10.7 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s,	492.2

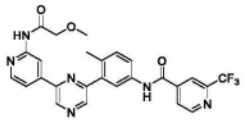
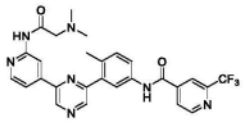
					1H), 7.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	
87	A5 F29		P	64	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	456.2
88	82 		L	60	10.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.4和5.2 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	522.2

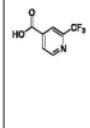
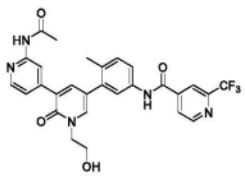
89	D6		R	39	10.7 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	506.2
90	F20		P和Q	73	10.7 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (brm, 2H), 6.1 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H)。	450.9
91	A6 F35		P	20	10.4 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H),	437.1

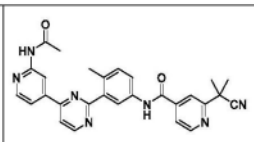
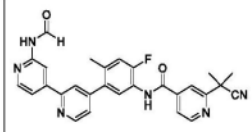
					7.45 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	
92	C8 E3		P	19	10.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。	493.2
93	C17 E11		P	5	1H NMR (500 MHz, DMSO) ? 11.27 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.78	491.2

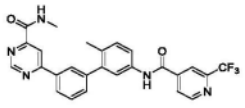
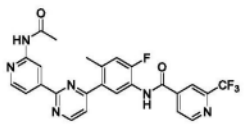
					(s, 6H)。	
94	F21	 HCl盐	P和Q	77	13.8 (brs, 1H), 11.6 (brs, 1H), 9.12 (brs, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)。	450.0
95	94 二甲胺		L 和 S_N2	51	10.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (brs, 2H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.2 Hz & 1.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。	535.0
96	F22	 HCl盐	P和Q	65	13.6 (brs, 1H), 11.1 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H),	449.0

					8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.89 (brs, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 2.56 (s, 3H)。	
97	96 NaCN		L 和 S_N2	14	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (brs, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。	515.9
98	90 NaCN		L 和 S_N2	41	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.94 (dd, J = 5.2 Hz & 1.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4 Hz & 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H),	517.9

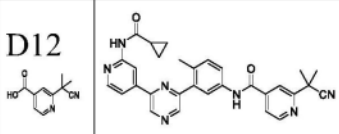
					2.46 (s, 3H)。	
99	90		L	80	10.8 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.91 (dd, J = 5.2 Hz & 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4 Hz & 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。	522.9
100	90 NHMe2		L 和 S_N2	30	10.8 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.91 (dd, J = 5.2 Hz & 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4 Hz & 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 6H)。	536.0

101	A17 F30		P	29	1H NMR (500 MHz, DMSO) ? 11.18 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1Hz), 3.97 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	490.2
102	D7 		R	27	10.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.69 (brs, 1H), 7.49 (dd, J = 5.6 Hz & 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.9 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	551.9

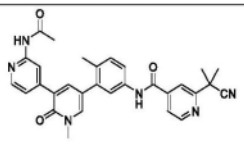
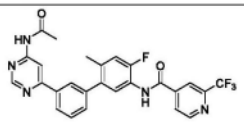
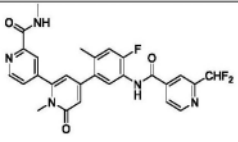
103	C8 E6		P	42	10.7 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1 H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。	492.2
104	D16 		R	30	10.6 (brs, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.34 (brs, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.38 (brs, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	495.0
105	A17 F10		P	18	11.1 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H),	489.2

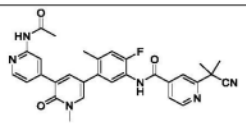
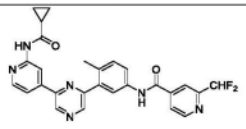
					7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	
106	G5		P	23	10.8 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H)。	492.2
107	D9		R	5	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	511.2

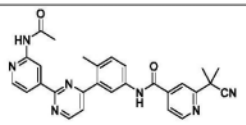
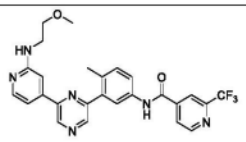
108	A17 F55		P	19	10.85 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。在高温下。	548.4
109	G7		P	7	11.55 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	489.2
110	G10		P	14	11.59 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H),	490.2

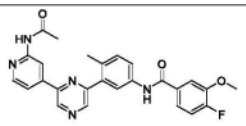
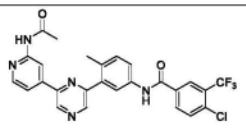
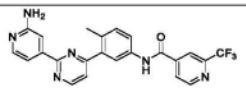
					8.06 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)	
111	G10		P	35	13.13 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	474.2
112	D12 		R	29	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.81 (m,	518.0

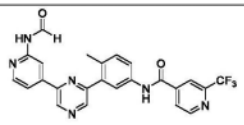
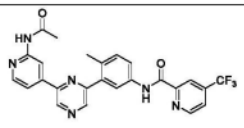
					4H).	

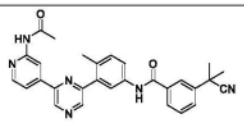
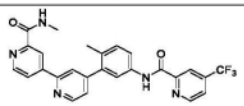
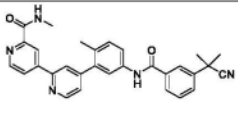
113	D2		R	12	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	521.0
114	G8		P	22	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).	510.2
115	D17		R	19	10.6 (s, 1H), 8.91 (m, 2H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H),	522.0

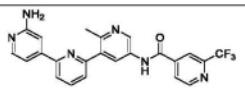
					8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.28 (brs, 3H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H).	
116	D14		R	20	10.5 (brs, 1H), 10.4 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.76 (s, 6H).	539.0
117	D12		R	15	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.90 (m, 3H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (brs,	500.9

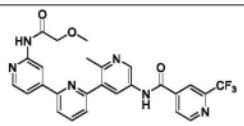
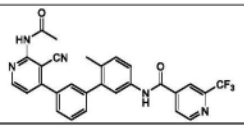
					2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.82 (brm, 4H)。	
118	A5 F30		P	40	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	492.0
119	A8 F20		P	20	10.7 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 3.47 (brm, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。	509.0

120	D11		R	75	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 2.1和8.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	472.2
121	D11		R	36	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.1和8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	526.2
122	F18		P & Q		10.8 (s, 1H), 9.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87	

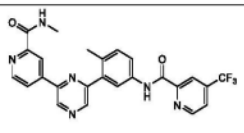
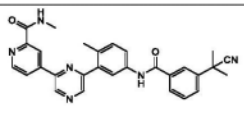
					(dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。	
123	F20		P & Q	10	10.79 (s, 1H), 10.76 (m, 1H), 9.35 (m, 1.6H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (br s, 0.4H), 8.50 (m, 0.4H), 8.47 (m, 0.6H), 8.38 (s, 1.4H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.74 (s, 0.6H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。旋转异构体	
124	D11		R	53	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H),	493.2

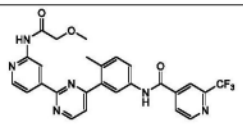
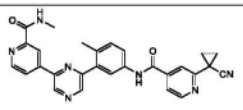
					2.11 (s, 3H)。	
125	D11		R	34	10.6 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	491.2
126	D18		R	71	10.9 (s, 1H), 9.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.0和7.2 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)。	492.2
127	D18		R	12	10.4 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J =	490.2

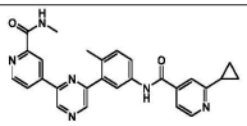
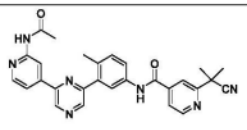
					1.8和5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	
128	F39		P & Q	粗产物	无资料	451.0
129	G10		1839-004-2	43	14.25 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.30 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	475.2

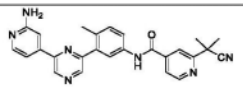
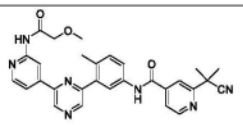
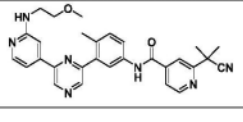
130	128		L	24	11.0 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。	523.0
131	G21		P	23	14.25 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.05 - 0.93 (m, 4H)。	448.2
132	G5		P	37	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.0	516.2

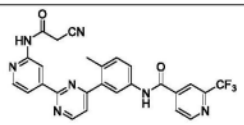
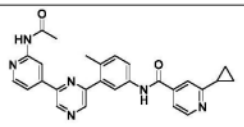
					Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 4 H), 7.57 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3 H), 2.13 (s, 3H)。	
133	G9		P	44	11.84 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	472.2
134	G9		P	50	13.84 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz,	473.2

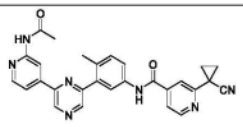
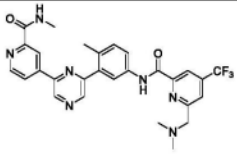
					1H), 7.86 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。	
135	D21		R	44	10.94 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H). 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H). 2.44 (s, 3H)。	493.2
136	D21		R	31	10.44 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1,8和5.1 Hz,	491.2

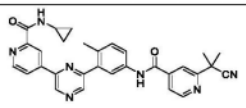
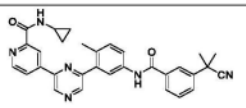
					1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	
137	122		L	48	10.8 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.38 (s, 3H)。	523.2
138	D21		R	19	10.7 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.8和5.1	490.2

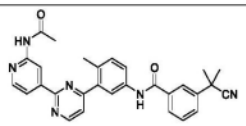
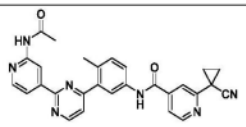
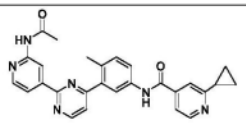
					Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2 和 8.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	
139	D21		R	15	10.6 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 4H)。	465.2
140	D11		R	52	10.7 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H),	492.2

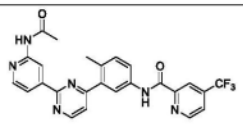
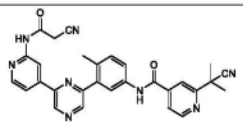
					8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
141	D19		R & Q	73	10.7 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (brs, 2H), 6.15 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	450.2
142	141		L	58	10.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s., 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	522.3
143	D22		R	21	10.7 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81	508.3

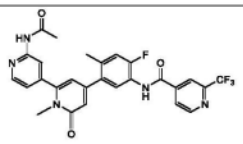
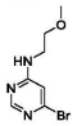
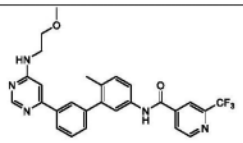
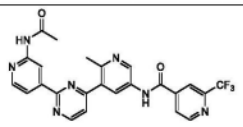
					(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
144	122 NaCN		L & S_N2	27	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.4 和5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H)。	518.2
145	D11		R	11	10.6 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz,	465.2

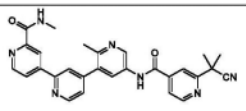
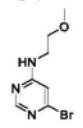
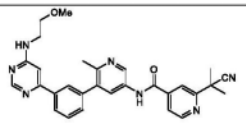
					1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.95-1.02 (m, 4H)。	
146	D11	 使用乙二酰氯	L	10	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	490.2
147	D11 LiOH	 使用乙二酰氯	L	29	10.7 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4	550.2

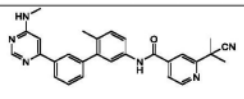
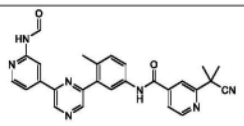
					Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。	
148	D12		R	43	10.7 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.80 (dd, J = 3.1和5.1 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 0.70 (m, 4H)。	518.2
149	D12		R	60	10.4 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 1.8和5.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 0.70 (m, 4H)。	517.2

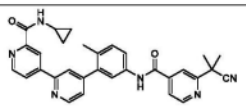
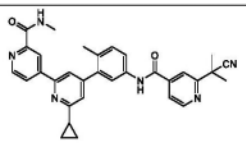
150	D24		R	33	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	491.2
151	D24		R	32	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)	490.2
152	D24		R	39	10.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz,	465.2

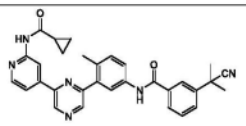
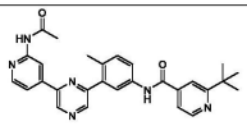
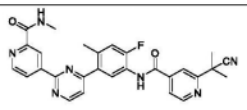
					1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.95-1.02 (m, 4H)。	
153	D24		R	60	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	493.2
154	141 NaCN		L & SN2	16	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.45 (d, J	517.3

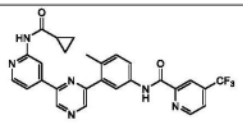
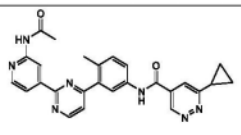
					= 8.4 Hz, 1H), 4.02 (brs, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
155	D25		R	20	10.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	540.2
156	G5 		P	14	10.7 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (brm, 2H), 7.76 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0, Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。	508.2
157	A5 F41		P	44	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.14 (m, 2H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	493.9

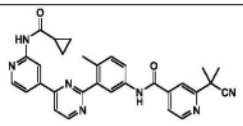
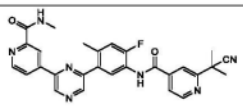
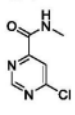
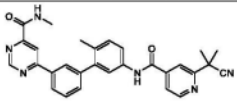
					9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。	
158	D27		R	68	10.8 (s, 1H), 8.94 (brs, 1H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。3个氢与溶剂峰合并	491.9
159	G7 		P	6	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (brm, 2H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0	507.2

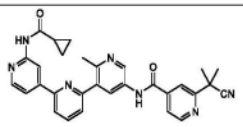
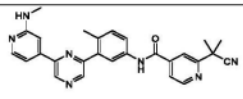
					Hz, 1H), 7.48 (brm, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.48 (brm, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
160	G7		P	31	10.6 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.01 (br m, 3H), 7.86 (dd, J = 1.2 和 5.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (brm, 2H), 6.98 (s, 1H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	463.2
161	A7 F42		P	35	10.8 (brm, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.33 (brm, 1.5H), 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 0.4H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38-8.51 (m, 1.5H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (brm, 3H), 7.75 (s, 0.6H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。旋转异构体	478.0

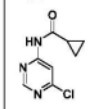
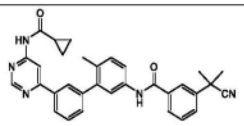
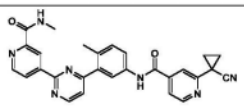
162	D26		R	27	10.6 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 0.71 (brm, 4H)。	517.0
163	D28		R	29	10.6 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (brm, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.27 (brm, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.05-1.12 (m, 4H)。	531.3

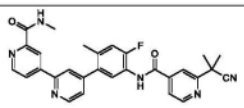
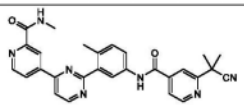
164	D12		R	17	10.7 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。	481.0
165	D11		R	22	11.0 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	517.2
166	D30		L	19	10.7 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1 H), 8.88 (m, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.8和5.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (m, 2H),	510.2

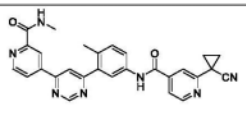
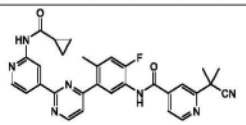
					7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
167	D12		R	4	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.5和5.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) 2.03 (m, 1H), 0.80 (m, 4H)。	519.2
168	D30		R	11	10.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J =	466.2

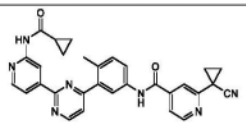
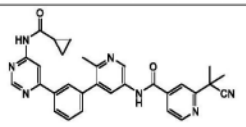
					8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.13-1.16 (m, 4H)。	
169	C9 E6		P	64	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	518.2
170	D32 		R	35	10.7 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 3.0和5.3 Hz, 3H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	510.2
171	G7 		P	25	10.6 (s, 1H), 9.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	491.2

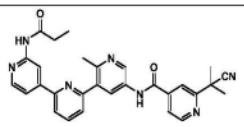
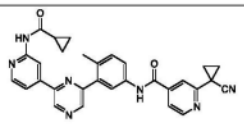
					8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
172	D33		R	54	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	518.3
173	F42		P	21	10.7 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94	464.1

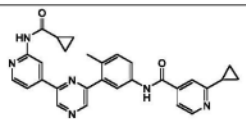
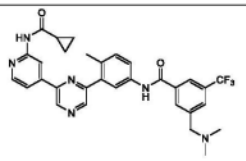
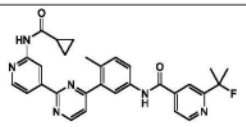
					(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.73 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
174	G9 		P	51	11.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97-8.10 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 0.89 (m, 4H)。	516.2
175	D36		R	29	10.8 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.3 和 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.43	490.2

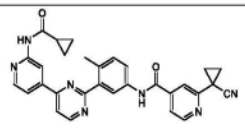
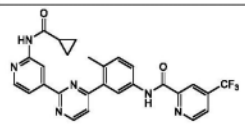
					(d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.88 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 4.5 Hz, 2H)。	
176	D37		R	21	10.6 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	509.2
177	E6 C10		P	59	10.7 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.92 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78-8.83 (m, 2H), 8.40 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	492.2

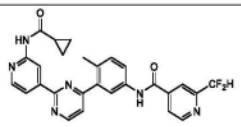
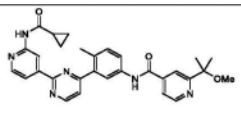
					8.03 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
178	D39		K	5	10.7 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.97 (brm, 1H), 8.82-8.89 (m, 2H), 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.9和5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H)。	490.2
179	D41		R	45	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2	536.2

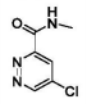
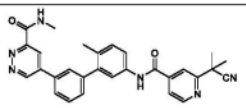
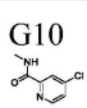
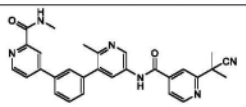
					Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.78-0.86 (m, 4H)。	
180	D43		R	43	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	516.2
181	G10		P	37	11.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08	518.3

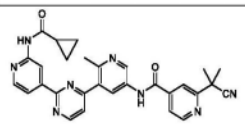
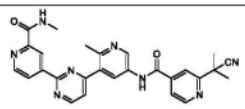
					(m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.89 (m, 4H)。	
182	D34		K	72	10.8 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.91 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	506.1
183	D12		K	25	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (brm, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.80 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.81 (m, 4H)。	516.2

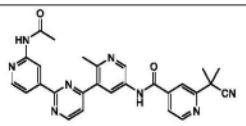
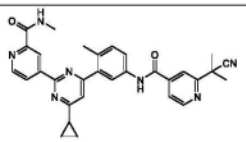
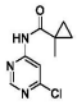
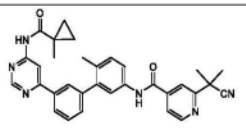
184	D12		K	11	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (brm, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2 和5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.99 (m, 4H), 0.83 (m, 4H)。	491.3
185	D12		K	7	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (brd, J = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.03 (m, 1H), 0.81 (m, 4H)。	575.3
186	D43		K	56	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H),	511.2

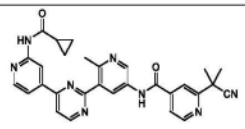
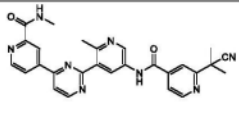
					8.00-8.03 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7和5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.70 (d, J = 20 Hz, 6H), 0.77-0.86 (m, 4H)。	
187	C9 E10		P	63	11.03 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 4H)。	516.2
188	D43 		K	62	11.0 (brm, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.3	519.2

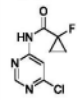
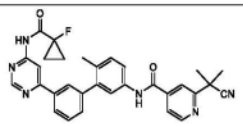
					Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.8 和 5.1 Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.78-0.86 (m, 4H)。	
189	D43		K	66	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 0.5 和5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	501.2
190	D43		K	60	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 2.3 和 8.3 Hz, 1H), 7.77	523.2

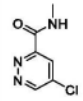
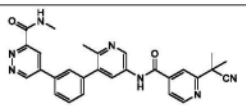
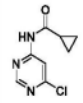
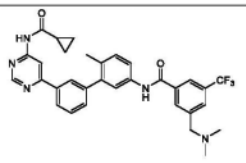
					(dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	
191	G7 		P	57	10.6 (s, 1H), 9.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.33 (brq, J = 5.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	491.2
192	G10 		P	29	10.8 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.00 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6	491.3

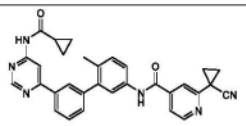
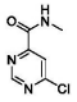
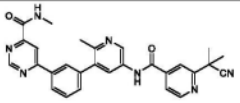
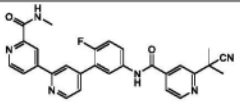
					Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
193	A3 F45		P		11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.83 (m, 4H)。	519.3
194	A6 F45		P		10.9 (s, 1H), 9.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.01 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.51 (dd, J = 3.6和6.4 Hz, 1H), 8.44 (brd J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	493.1

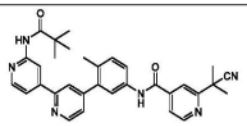
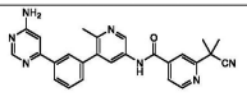
195	A5 F45		P		10.9 (brs, 1H), 10.7 (brs, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 3.6和16.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	493.1
196	A6 F46		P	43	10.7 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.44 (dd, J = 3.6和6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6和8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.21 (m, 2H)。	532.3
197	G7 		P	77	10.6 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 0.9和5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 1.4和7.9	531.2

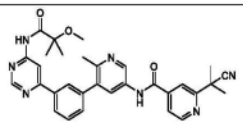
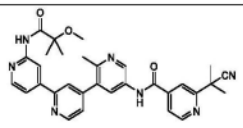
					Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 1.5 和 5.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 1.4 和 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。	
198	C9 E12		P	64	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.15 (dd, J = 1.2 和5.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.8和5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (s, 6H), 0.88-0.81 (m, 4H)。	516.2
199	C10 E12		P	49	10.9 (s, 1H), 9.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.94	493.2

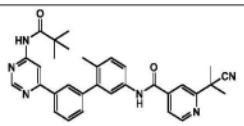
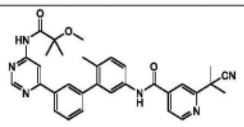
					(brm, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。	
200	G7 		P	39	11.0 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.4和5.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H)。	535.2

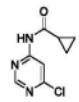
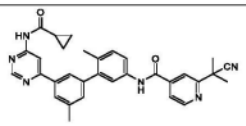
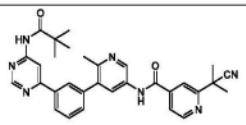
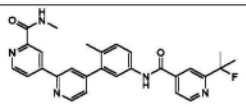
201	G10 		P	34	10.8 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.34 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	492.2
202	G11 		P	10	11.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.07 (brm, 1H), 8.00 (brm, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.79 (dd, J = 6.0 和10.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.07 (m, 1H), 0.89 (m, 4H)。	574.4

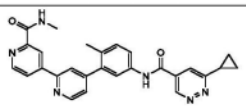
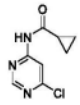
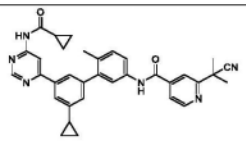
203	D44		K	21	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.88 (m, 4H)。	515.4
204	G10 		P	40	10.8 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (brm, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.67 (m, 1H0, 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。在高温下	492.4
205	A6 F49		P	32	10.8 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84	495.3

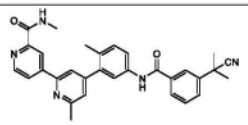
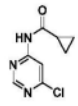
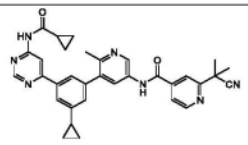
					(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 (brm, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 2.8和7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.72 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.77 (s, 6H)。在高温下	
206	A11 F15		P	47	10.6 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.81 (m, 3H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (brm, 1H), 7.52 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。	533.4
207	G10 		P和Q(使用HCl)	31	11.0 (brs, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83(d, J = 4.0 Hz, 1H) 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 1.2和4.8 Hz,	450.3

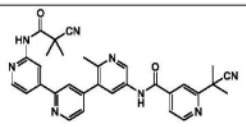
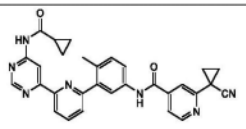
					1H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。在高温下	
208	G10		P	25	10.8 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.40 (s, 6H)。	550.2
209	A10 F47		P	28	10.9 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 2H), 8.84 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8和5.3 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 0.9和1.5 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.41 (s, 6H)。	550.2

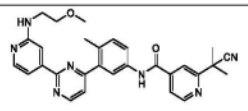
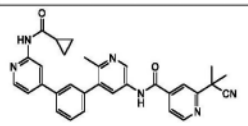
210	G7		P	66	10.6 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。	533.2
211	G7		P	69	10.6 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-07.56 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.39 (s, 6H)。	549.2

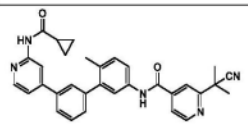
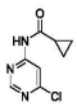
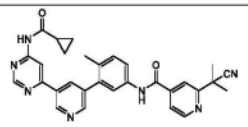
212	G12 		P	17	11.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4和8.0 Hz, 1H), 7.67 (brm, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.88 (m, 4H)。	531.2
213	G10		P	15	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。	534.2
214	D18		K	43	10.7 (s, 1H), 8.86-8.90 (m, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.72-8.76 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.77	484.2

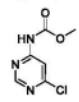
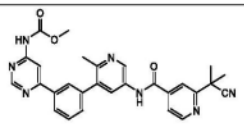
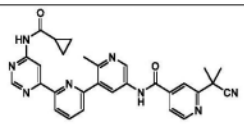
					(m, 1H), 7.56 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.5 Hz, 6H)。	
215	D18		K	28	10.7 (s, 1H), 9.38 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.11-1.19 (m, 4H)。	465.2
216	G13 		P	15	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.72 (brm,	557.4

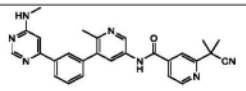
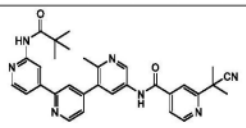
					1H), 7.65 (brm, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (brm, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.04 (m, 2H), 0.88 (m, 4H), 0.80 (m, 2H)。	
217	A6 F52		P	40	10.6 (s, 1H), 8.85 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 3.6和6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 3.6和6.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 6.0和10.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	505.4
218	G14 		P	18	11.3 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05	558.4

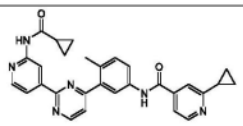
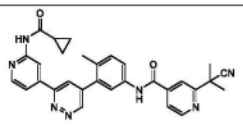
					(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.81 (brm, 1H), 7.78 (brm, 1H), 7.30 (brs, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.04 (m, 2H), 0.88 (m, 4H), 0.81 (m, 2H)。	
219	A12 F47		P	27	10.9 (s, 1H), 10.8 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.71 (s, 6H)	545.2
220	D45 		K	15	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.70 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H),	516.3

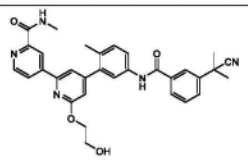
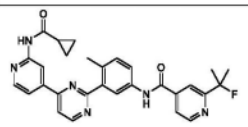
					8.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.87 (br m, 1H), 7.78-7.83 (br m, 2H), 7.70(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.86 (m, 4H)。	
221	A8 F30		P	27	10.68 (s, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (br s, 1H), 3.48 (br m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	508.4
222	A3 F44		P	46	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 0.7和5.3 Hz, 1H), 8.08 (d,	517.2

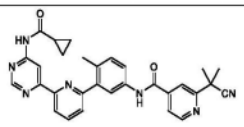
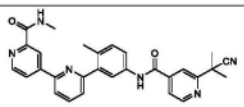
					J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 0.9和1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.79 (m,1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.7和5.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.74-0.89 (m, 4H)。	
223	A3 F43		P	64	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 0.76-0.83 (m, 4H)。	516.2
224	G15 		P	20	11.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J	518.4

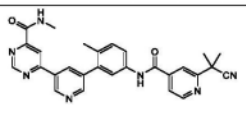
					= 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6和8.0 Hz, 1H), 7.72 (brm, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.89 (m, 4H)。	
225	G10 		P	28	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.82 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-8.15 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	508.3
226	C11 E12		P	77	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz,	519.2

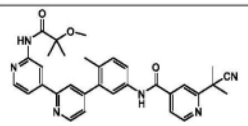
					1H), 8.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.85-0.88 (m, 4H)。	
227	G10		P	10	10.8 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s,1H), 7.95-8.29 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	494.2
228	A11 F47		P	51	10.7 (s, 1H), 9.95 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82-8.88 (m, 3H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.6	534.2

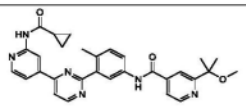
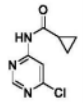
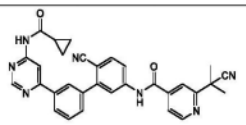
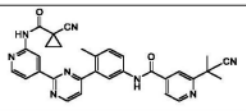
					和5.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.77 (s,6H), 1.26 (s, 9H)。	
229	D43		K	56	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.3 和 8.3 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 4H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	491.2
230	A3 F54		P	78	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.76	518.2

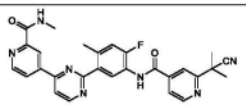
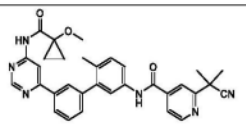
					(s, 6H), 0.83-0.85 (m, 4H)。	
231	A6 F55		P	66	10.4 (s, 1H), 8.84 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	550.4
232	D46 		K	47	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (m, 1H),	511.4

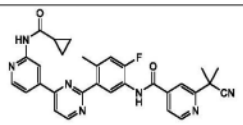
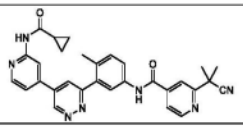
					1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.84 (m, 4H)。	
233	D45		K	11	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 2.0 和8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.86 (m, 4H)。	518.4
234	A6 F57		P	36	10.6 (s, 1H), 8.87 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J	491.4

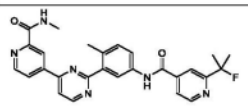
					= 4.8 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
235	G15		P	10	10.6 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.08 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	492.3
236	D43		R (EDC)	15	11.0 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 4H), 0.69-0.70 (m,	494.2

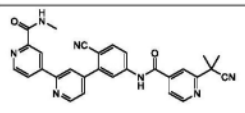
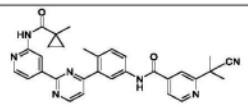
					2H)。	
237	A10 F59		P	19	10.6 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.89 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (brm, 1H), 7.54 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.40 (s, 6H)。	549.4
238	D92		R (EDC)	49	11.0 (brs, 1H), 10.71 (brs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (t, J = 18.8 Hz, 3H)。	505.1

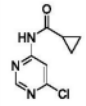
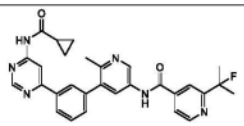
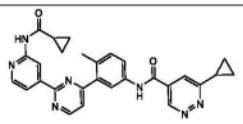
239	D46		K	26	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.2 和4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.81-0.87 (m, 4H)。	523.4
240	G17 		P	44	11.4 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 1.2 和 5.2 Hz, 1H), 7.80 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.89 (m, 4H)。	528.4
241	A14 F30		P	24	10.7 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2	543.4

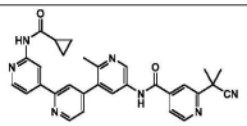
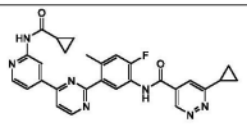
					Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 8.00 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。	
242	D48		K	44	10.7 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (brm, 1H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	510.2
243	G7		P	23	10.6 (s, 1H), 10.2 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79	547.2

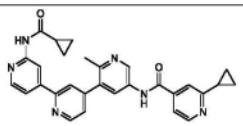
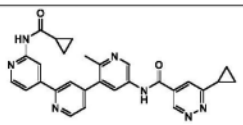
					(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 1.5和7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 1.5和7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.22-1.27 (m, 4H)。	
244	D50		K	47	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.80-0.85 (m, 4H)。	536.2
245	C12 E6		P	22	11.1 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.2	518.2

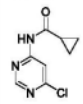
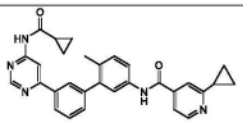
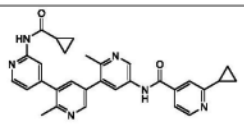
					Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.7 和5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 4H)。	
246	C10 E13		P	30	10.7 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (brd, J = 3.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6 和 8.0 Hz, 1H), 7.85 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz,	485.4

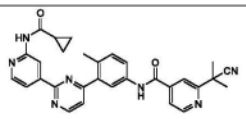
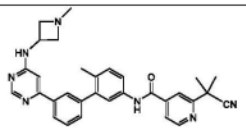
					6H)。	
247	A6 F61		P	16	10.8 (brs, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.84-8.90 (m, 2H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.6 和 4.8 Hz, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2 和5.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.77 (s, 6H)	502.3
248	A13 F30		P	24	10.7 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。	532.4

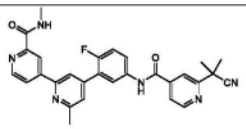
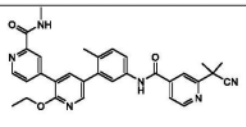
249	G18 		P	45	11.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.88 (m, 4H)。	511.4
250	D43		K	19	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.09-1.20 (m, 4H), 0.76-0.87 (m, 4H)。	492.2

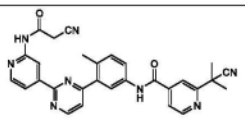
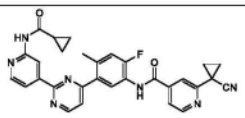
251	A3 F47		P	44	10.9 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 3.6和5.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 0.83 (m, 4H)。	518.2
252	D50 		K	18	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 4H), 0.78-0.85 (m, 4H)。	510.2

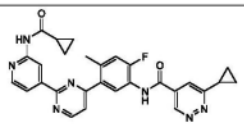
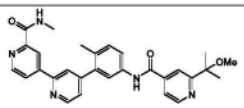
253	D51		K	67	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6 和5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.94-1.05 (m, 4H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	491.2
254	D51		K	75	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.10-1.24 (m, 4H),	492.2

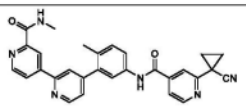
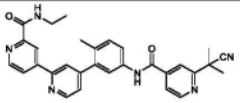
					0.78-0.88 (m, 4H)。	
255	G19 		P	51	11.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.70 (brm, 1H), 7.64 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (brd, J = 6.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.94-1.09 (m, 4H), 0.83-0.91 (m, 4H)。	490.5
256	A3 F64		P	51	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.7 和 5.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (m, 1H),	505.2

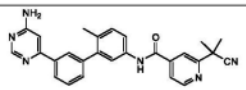
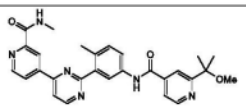
					2.02 (m, 1H), 0.95-1.04 (m, 4H), 0.80-0.82 (m, 4H)。	
257	A3 F30		P	64	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.78-0.85 (m, 4H)。	518.2
258	G7 		P、Q和用HCOH的还原烷基化	49	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.70 (brm, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.47 (brm, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。在高温下	518.2

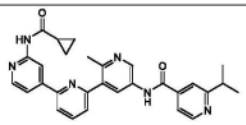
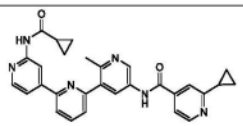
259	D53		K	30	10.8 (s, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	509.2
260	D52		K	35	10.6 (s, 1H), 8.83 (q J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s,	535.2

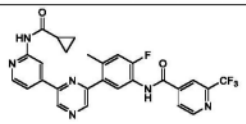
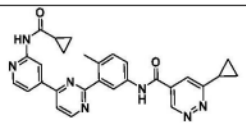
					3H), 1.76 (s, 6H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	
261	82 NaCN		L 和 SN2	8	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.76 (s, 6H)。	517.2
262	D41 		K	27	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.77-0.87 (m,	534.2

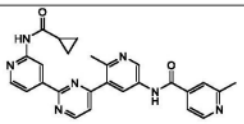
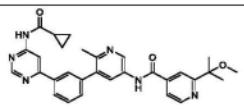
					4H)。	
263	D41		K	48	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.5 和 5.1 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.11-1.20 (m, 4H), 0.78-0.86 (m, 4H)。	510.2
264	D18		K	43	10.6 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 2.3和8.2 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。	496.2

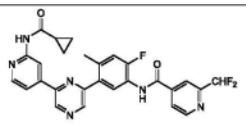
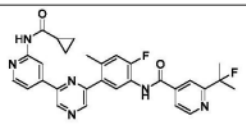
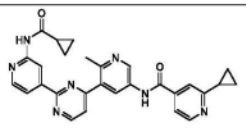
265	D18		K	63	10.6 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.76 (brs, 1H), 7.56 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	489.4
266	A15 F15		P	31	10.6 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6和8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.14	505.4

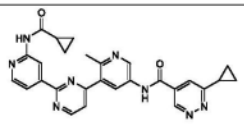
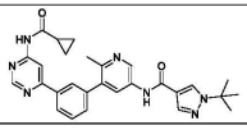
					(t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
267	G7	 副产物	P	24	10.6 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 1.5 和 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 1.4 和 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	449.2
268	C10 E9		P	24	10.6 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.91 (dd, J = 2.0 和 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6和5.2 Hz,	497.5

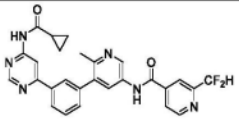
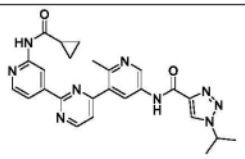
					1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。	
269	A3 F65		P	20	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.67-7.74 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.79-0.85 (m, 4H)。	493.4
270	A3 F36		P	23	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (brm, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 2.59	491.4

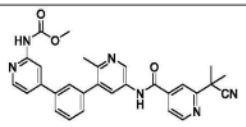
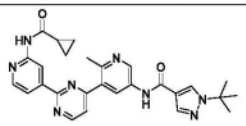
					(s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 4H), 0.79-0.89 (m, 4H)。	
271	D54		K	45	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84-7.90 (brm, 2H), 7.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	537.4
272	D46		与 LiHMDS 直接酰胺偶联	52	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.8和1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 4H),	491.2

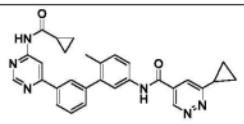
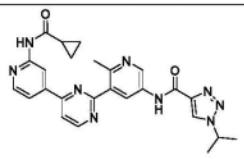
					0.87-0.81 (m, 4H)。	
273	D56		R	55	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.10-9.17 (m, 2H), 9.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 0.8和5.1 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 0.8和5.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 1.7和5.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.85 (m, 4H)	466.2
274	G20		P	43	11.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (brm, 2H), 8.06 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.78 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	523.4

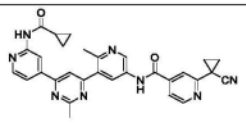
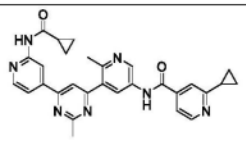
275	D54		K	72	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.79-0.85 (m, 4H)。	519.4
276	D54		K	41	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H), 0.79-0.85 (m, 4H)。	529.4
277	D56		K	42	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.13 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d,	492.2

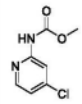
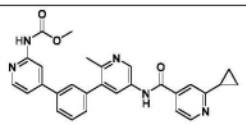
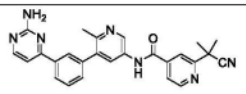
					J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 4H), 0.77-0.89 (m, 4H)。	
278	D56		K	19	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.08-9.15 (m, 2H), 8.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.47 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 4H), 0.78-0.86 (m, 4H)。	493.2
279	D60		K	31	11.0 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.84	496.4

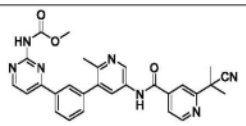
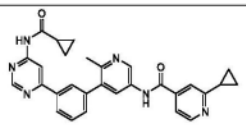
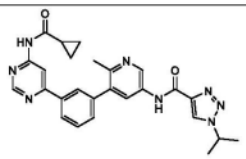
					(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 0.83-0.98 (m, 4H)。在高温下	
280	D60		R	26	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.11 (m, 4H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 4H)。	501.3
281	D56		K	27	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.08 (dd, J = 0.9 和1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.6 和5.2 Hz, 1H), 7.78 (d,	484.2

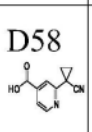
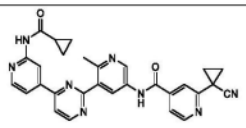
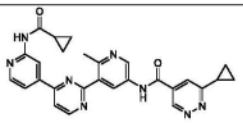
					J = 5.1 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.71-0.80 (m, 4H)。	
282	G10		P	16	10.8 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8和5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	507.2
283	D56		R	7	11.0 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.14 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H),	497.2

					7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 0.79-0.90 (m, 4H)。	
284	D44		R	13	11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0和6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.11-1.20 (m, 4H), 0.83-0.89 (m, 4H)。	491.4
285	D58		R	21	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 4.93	484.4

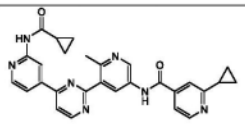
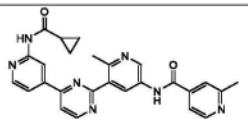
					(m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	
286	D62		R	65	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H), 0.82- 0.87 (m, 4H)。	531.4
287	D62		R	34	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.98-1.04	506.4

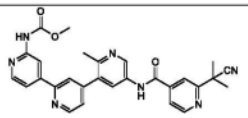
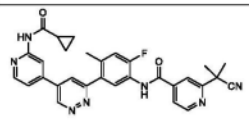
					(m, 4H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	
288	G21 		P	9	10.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 0.94-1.04 (m, 4H)。	480.2
289	G10		P	33	10.8 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	450.2

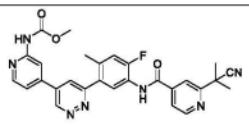
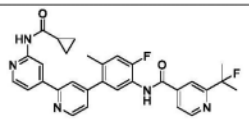
290	G10		P	52	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 1.5和7.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	508.2
291	D60		R	29	11.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (brm, 2H), 8.05 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.59 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 4H), 0.85-0.90 (m, 4H)。	491.1
292	D60		与 LiHMDS 直	27	11.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H),	483.4

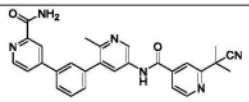
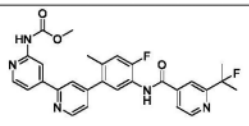
			接酰胺偶联		8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 H, 1H), 8.09 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	
293	D58 		K	11	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 2H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.80-0.87 (m, 4H)。	517.4
294	D58		与LiHMDS直接酰胺偶	20	11.0 (s, 1H), 10.9 (brm, 1H), 9.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (s,	493.4

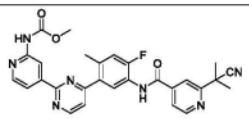
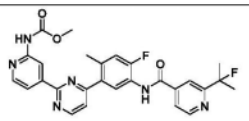
			联		1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.17-1.20 (m, 4H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	

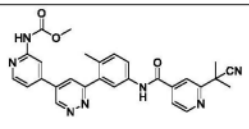
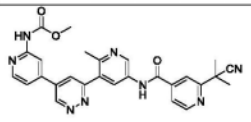
295	D58		R (TCFH)	38	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.15 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.61 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.97-1.05 (m, 4H), 0.80-0.90 (m, 4H)。	492.1
296	D58		K	42	11.0 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.15 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.96 (brs, 1H),	466.4

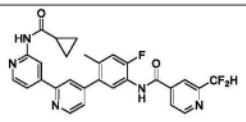
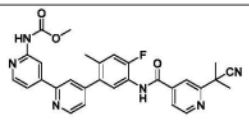
					8.78 (brs, 1H), 8.67 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (brm, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.82- 0.89 (m, 4H)。	
297	G22		P	21	10.8 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 5.0 和 11.0 Hz, 2H), 8.58 (m, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.5 和 5.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 和5.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H),1.71 (s, 6H)。	508.2
298	D63		K	44	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d,	536.2

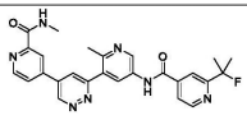
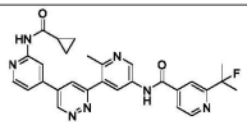
					J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.79-0.86 (m, 4H)。	
299	D64		K	11	10.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	526.2
300	D65		K	32	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.79 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76, (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (brs,	528.2

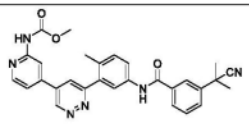
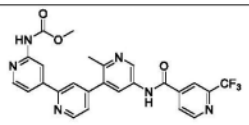
					1H), 7.95 (brs, 1H), 7.81 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (brm, 1H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.79-0.84 (m, 4H)。	
301	G10		P	46	10.8 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	477.2
302	D66		K	17	10.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (dd, J	518.1

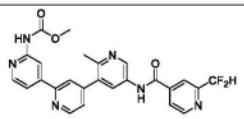
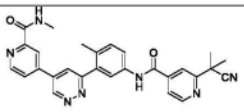
					= 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
303	D67		K	20	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 4.0和6.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	526.1
304	D67		K	14	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 4.0和6.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J =	519.1

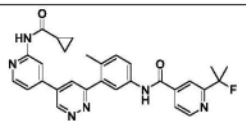
					8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.6和8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
305	D68		K	42	10.7 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	508.2
306	D69		K	9	9.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90	509.2

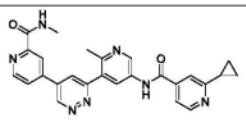
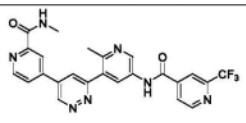
					(dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7和5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	
307	D65		K	6	10.9 (s, 1H), 10.7 (brs, 1H), 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.06 (brt, J = 54.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 4H)。	518.2
308	D66		K	7	10.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.62, (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6	525.4

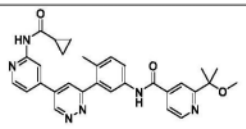
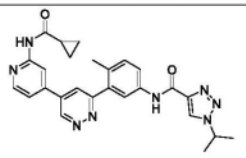
					Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
309	D70		R (TCFH)	34	10.9 (s, 1H), 9.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (brd, J = 5.6, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 3.2和6.8 Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 7.86 (dd, J = 3.4和6.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。3H处于溶剂中	486.2
310	D75		R (TCFH)	56	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s,	512.2

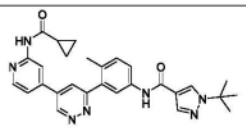
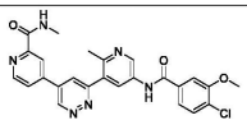
					1H), 7.85 (dd, J = 3.6和8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.4和5.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.85 (m, 4H)。	
311	D68		K	15	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。	507.2
312	D71		R	75	11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 0.8和5.2 Hz,	509.2

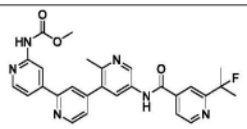
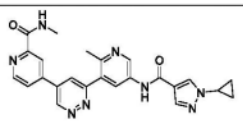
					1H), 8.20 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6 和 5.0 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 3H)。	
313	D71		R	34	10.9 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.90-7.24 (m, 1H), 3.68 (s, 3H)。	491.2
314	D73		R	47	10.7 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6和4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.44	492.4

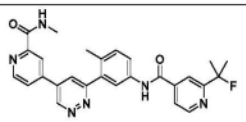
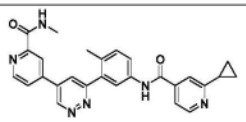
					(d, J =8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	
315	D74		R	26	11.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4和6.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2和3.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6和3.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H), 0.84 (m, 4H)。	511.4
316	D70		R (TCFH)	28	10.9 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J =	493.3

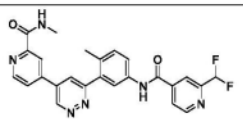
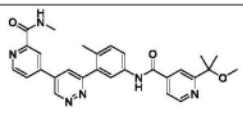
					1.6和3.2 Hz, 1H), 8.06, (s, 1H), 7.91 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	
317	D70		R	17	10.8 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8, Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2, Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.6和3.2 Hz, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6和3.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56, (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.83-0.86 (m, 4H)。	466.4
318	D70		R (TCFH)	29	11.0 (s, 1H), 9.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J	494.3

					= 2.0 Hz, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H),	
319	D74		R (TCFH)	31	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2, Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.0和6.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和3.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6和3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.84 (m, 4H)。	523.4
320	D74		R (TCFH)	22	10.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2, Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4和6.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J =	483.4

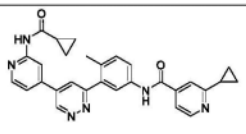
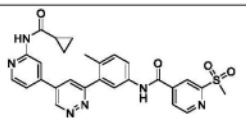
					1.6和3.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.83-0.85 (m, 4H)。	
321	D74		R (TCFH)	25	11.0 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 1.6和3.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.84 (m, 4H)。	496.4
322	D70		R	38	10.6 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (brm, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H)。	489.2

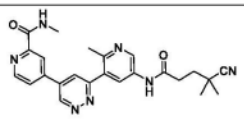
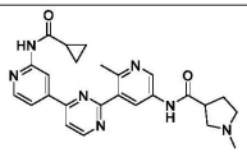
323	D71		K	40	10.8 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 0.8和5.0 Hz, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 0.8和1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 0.8和5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.7和5.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。	501.2
324	D70		R	17	10.1 (s, 1H), 9.81 (dd, J = 0.6和2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 0.7和1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.85 (d, J	455.2

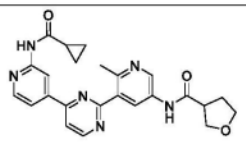
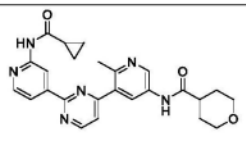
					= 4.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.05-1.13 (m, 2H), 0.96-1.05 (m, 2H)。	
325	D73		R	24	10.7 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	485.3
326	D73		R	24	10.5 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J =	465.3

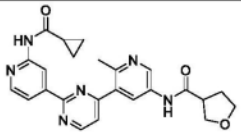
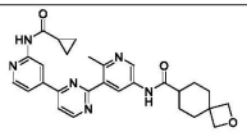
					2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 1H), 0.95-1.03 (m, 4H)。	
327	D73		R	23	10.8 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J =1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.08 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)。	475.3
328	D73		R	26	10.6 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2	497.3

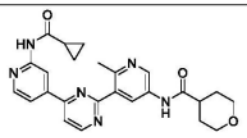
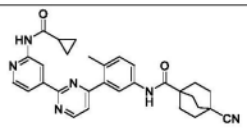
					Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。	
329	D73		R	22	10.6 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J =0.8 Hz, 1H), 8.35-8.40 (m, 3H), 8.21 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。	510.3
330	D73		R	17	11.0 (s, 1H), 9.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz,	476.3

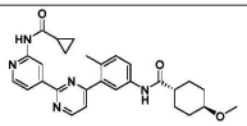
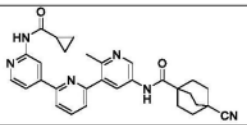
					1H), 8.85 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz 1H), 8.22 (m, 2H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H)。	
331	D74		R	32	11.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.87 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.68 (brd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 4H), 0.83-0.85 (m, 4H)。	491.3
332	D74		R (TCFH)	53	11.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s,	529.3

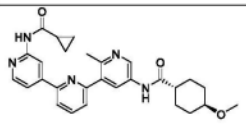
					2H), 8.52 (d, J = 5.2, Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.0 和 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.83-0.85 (m, 4H)。	
333	D70		R	26	10.4 (s, 1H), 9.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.0和5.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.55 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。3H处于溶剂中	444.3
334	D58		R (TCFH)	38	11.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz,	458.2

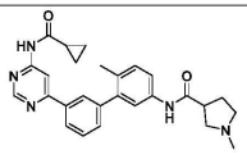
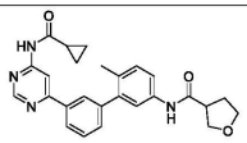
					1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 3H), 0.80-0.89 (m, 4H)。	
335	D58		R	39	11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.01-2.13 (m, 3H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	445.3
336	D56		R	59	11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.13 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51	459.2

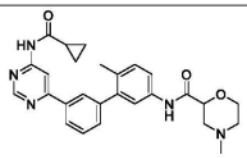
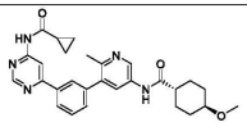
					(dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 0.81-0.87 (m, 4H)。	
337	D56		R	52	11.0 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.12 (m, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.66-3.82 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.98-2.16 (m, 3H), 0.77-0.89 (m, 4H)。	445.2
338	D58		K	24	11.2 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.8和1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H),	499.2

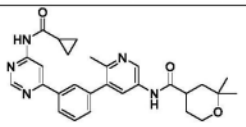
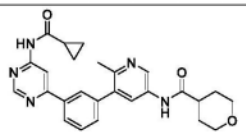
					8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 3H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.39-1.49 (m, 4H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	
339	D58		K	40	11.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 4H), 0.81-0.88 (m, 4H)。	459.2
340	D43		R	50	11.0 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H),	507.2

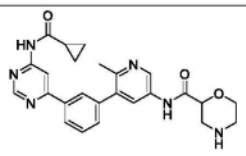
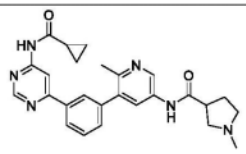
					8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.5 和5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 14H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	
341	D43		R	55	11.0 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.5 和5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.05-1.19 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	486.2
342	D33		R	36	10.9 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.6	507.2

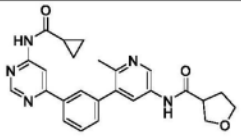
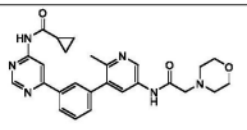
					Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.92 (m, 6H), 1.80-1.82 (m, 6H), 0.77-0.86 (m, 4H)。	
343	D33		R	47	10.9 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.7 和5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (tt, J = 4.1 和 10.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.06-1.17 (m, 2H), 0.81	486.2

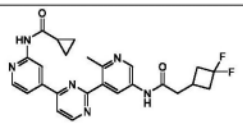
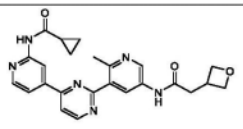
					(m, 4H)。	
344	D44		K	32	11.3 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (brd, J = 8.0 H, 1H), 7.95 (brm, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (brm, 2H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 0.84-0.92 (m, 4H)。	456.4
345	D44		K	21	11.3 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.60 (brm, 3H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67-3.78 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 3H), 0.84-0.92 (m,	443.4

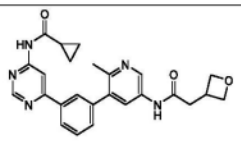
					4H)。	
346	D44		K	28	11.3 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.52 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (brd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 2.4和11.2 Hz, 1H), 2.92 (brd, J = 10.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 3H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	472.4
347	D60		K	30	11.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.01-2.10 (brm, 3H), 1.87 (brm, 2H), 1.44 (brm, 2H),	486.4

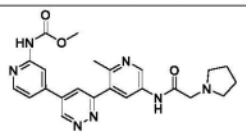
					1.10-1.20 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 4H)。	
348	D60		R	30	11.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 4.4和11.2 Hz, 1H), 3.58 (td, J = 2.4和12.0 Hz, 1H), 2.77 (tt, J = 3.6和12.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.43 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.85-0.93 (m, 4H)。	486.4
349	D60		R	26	11.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H),	458.4

					3.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 4H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	
350	D60		K和用TFA去除保护基	48	11.3 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (brm, 1H), 7.66 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 2.8和10.0 Hz, 1H), 3.88 (brd, J = 10.8 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 4.0和10.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 2.4 和 12.4 Hz, 1H), 2.63-2.73 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (brs, 1H), 0.86-0.94 (m, 4H)。	459.4
351	D60		R	15	11.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.96 (brd, J =	457.4

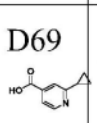
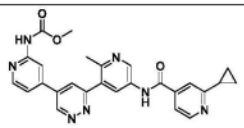
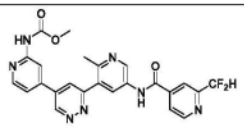
					2.4 Hz, 1H), 7.66 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	
352	D60		R	56	11.33 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06-2.11 (m, 3H), 0.87-0.93 (m, 4H)。	444.4
353	G23		P	25	12.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (dt,	473.2

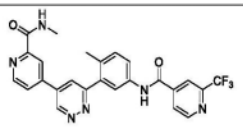
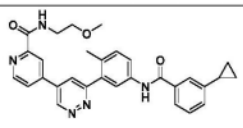
					J = 1.0和2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 2H)。溶剂：吡啶-d5	
354	D58		K	49	11.2 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.8和1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 2.67-2.79 (m, 5H), 2.60-2.63 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.80-0.89 (m, 4H)。	479.2
355	D58		K	42	11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.6 Hz,	445.2

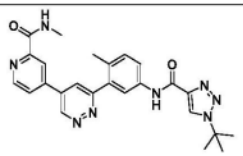
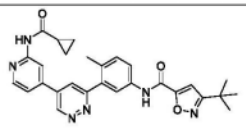
					1H), 8.54 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.0和7.9 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 4H)。	
356	D60		R	37	11.3 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.94 (brd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (brt, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 2.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 4H)。	444.3
357	D18		K	19	10.1 (s, 1H), 8.79-8.87 (m, 2H), 8.71-8.78 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 1.5	442.2

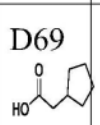
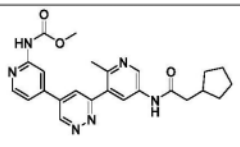
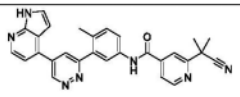
					和5.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。	
358	D18		K	25	9.73 (s, 1H), 8.79-8.87 (m, 2H), 8.70-8.79 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.62-7.76 (m, 2H), 7.51 (dt, J = 1.7和5.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 1.8和7.0 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 1.8和4.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.41-0.53 (m, 2H), 0.12-1.28 (m, 2H)。	431.2
359	D69		R	28	10.4 (s, 1H), 10.1 (brs, 1H), 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.41 (brm, 2H), 2.66 (brm, 4H), 1.78	448.3

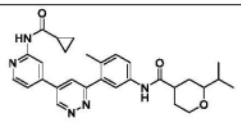
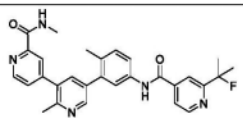
					(brm, 4H)。3H处于溶剂中	
360	D68		K	27	10.4 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 0.8和1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 0.41-0.54 (m, 2H), 0.12-0.28 (m, 2H)。	448.2
361	D69		K	6	11.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J =	502.2

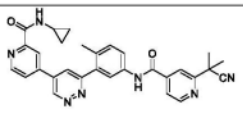
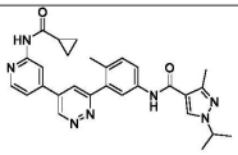
					1.6和5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。	
362	D69 		K	8	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7和5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 0.95-1.07(m, 4H)。	482.2
363	D69		K	8	10.9 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H),	492.2

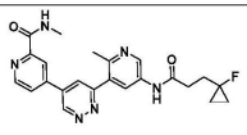
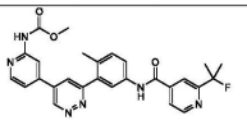
					8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 6.89-7.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。	
364	D72		R	49	10.8 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)。	493.3
365	D77		K	22	10.3 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (brd, J = 8.0 Hz, 1H),	508.4

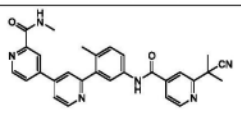
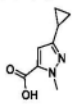
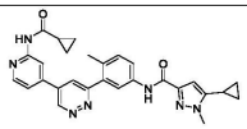
					7.64 (brs, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) 2.01 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H)。	
366	D72		R	66	10.4 (s, 1H), 9.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6和4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (s, 9H)。	471.3
367	D74		R	60	11.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6和5.2	497.3

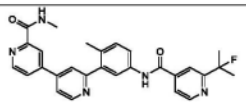
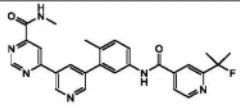
					Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.33 (s, 3H) 2.05 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.84 (m, 4H)。	
368	D69 		R	20	10.4 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.13-1.22 (m, 2H)。3H处于溶剂中	447.3
369	D78		R	15	12.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.8	474.3

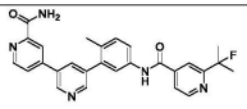
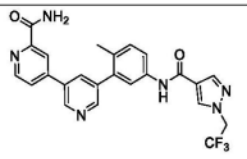
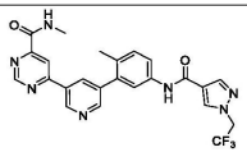
					Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) 1.76 (s, 6H)。	
370	D74		R	36	11.0 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 3.6 和 11.6 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (s, 3H) 2.04 (m, 1H), 1.76 (brd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.53-1.68 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 10H)。	500.4
371	A6 F66		P	9	10.6 (s, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70-8.76 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.83 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.69	498.2

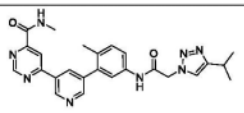
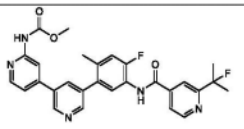
					(d, J = 22.3 Hz, 6H)。	
372	D79		R	25	10.7 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.37 (s, 3H) 1.77 (s, 6H), 0.70-0.85 (m, 4H)。	518.3
373	D74		R	14	11.0 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.0 和 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.35 (s, 3H) 2.30 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.84 (m, 4H)。	496.3

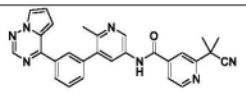
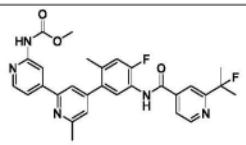
374	D70		R (TCFH)	13	10.3 (s, 1H), 9.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J -= 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.8和4.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.50- 2.62 (m, 2H), 2.09 (dt, J = 22.8, 7.2 Hz, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.60- 0.66 (m, 2H)。3H处于溶剂中	435.4
375	D68		R (T3P)	10	10.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s,	501.2

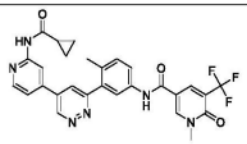
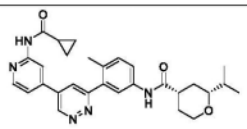
					3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。	
376	D80		R (T3P)	25	10.6 (s, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 5.2和6.8 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	491.3
377	D75 		R	15	11.0 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) 2.05 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.97 (m, 4H), 0.69 (m, 2H)。	494.3

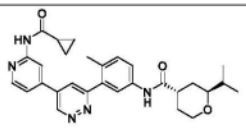
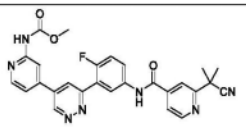
378	D80		R	41	10.6 (s, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 1.6和4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	484.3
379	D81		R (T3P)	29	10.6 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.3 Hz, 6H)。	485.2

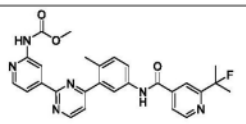
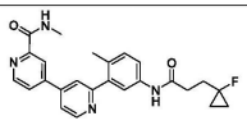
380	D82		R (T3P)	8	10.6 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (m, 2H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	470.2
381	D82		R (EDC)	20	10.1 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)。	481.2
382	D81		R (EDC)	17	10.1 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J =	496.0

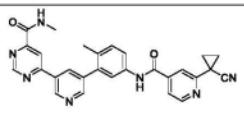
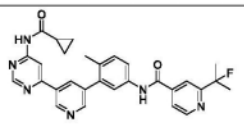
					2.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.2和8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H)。	
383	D81		R (EDC)	33	10.5 (s, 1H), 9.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。	471.2
384	D83		R (EDC)	12	10.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13	518.2

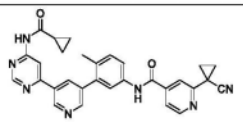
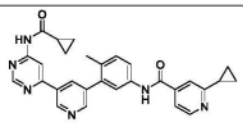
					(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。	
385	G10		P	51	10.78 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.03 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	474.2
386	D84		R (EDC)	25	10.6 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.76	532.2

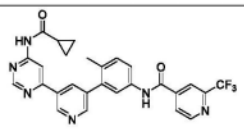
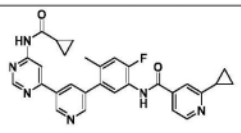
					(s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.5和5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	
3871097 9	D79		R	9	11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 1.6和3.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	549.3
388	D79	 纯顺式或反式	R 和 SFC 纯化	11	11.0 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 3.2和10.4 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (m, 1H),	500.3

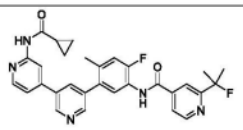
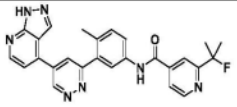
					2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 10H)。	
389	D79	 纯顺式或反式	R 和 SFC 纯化	12	11.0 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 3.2 和 10.0 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 10H)。	500.3
390	D85		R (T3P)	5	10.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.34 (brm, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J	512.4

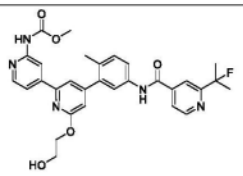
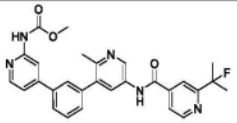
					= 9.2和10.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。	
391	D86		R (EDC)	15	10.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 1.0和5.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.72 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	501.2
392	D80		R (TCFH)	35	10.0 (s, 1H), 8.87 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85	433.3

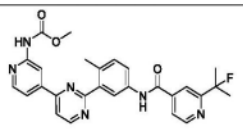
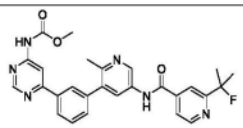
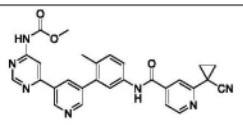
					(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 0.90-0.98 (m, 2H), 0.59- 0.65 (m, 2H)。	
393	D81		R (EDC)	37	10.6 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.07 (brq, J = 4.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H)。	490.2
394	D87		R (EDC)	38	11.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz,	511.2

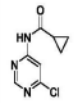
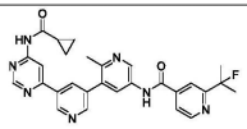
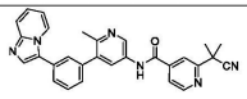
					1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.85-0.74 (m, 4H)	
395	D87		R (EDC)	38	11.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 1.87 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 0.85-0.93 (m, 4H)。	516.2
396	D87		R (EDC)	65	11.4 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (dt, J = 1.2和5.2 Hz, 1H),	491.2

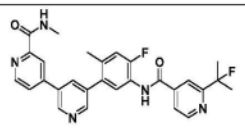
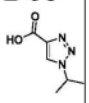
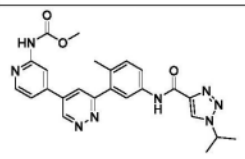
					7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (td, J = 4.1和8.1 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 4H), 0.86-0.93 (m, 4H)。	
397	D87		R (EDC)	40	11.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.96-9.08 (m, 2H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 0.88-0.95 (m, 4H)。	519.2
398	G24		P	10	11.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, 1H),	509.2

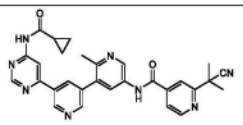
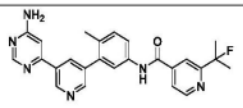
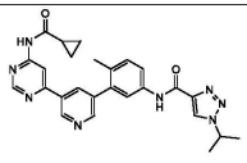
					2.09 (m, 1H), 0.94-1.05 (m, 4H), 0.88-0.94 (m, 4H)。	
399	A3 F68		P	68	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (brs, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (d, J = 25.0 Hz, 6H), 0.83 (m, 4H)。	528.2
400	D88 		R和用HCl去除保护基	52	9.71 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。在高温下，NH缺失	468.3

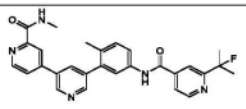
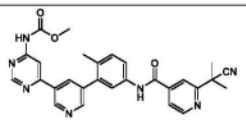
401	D89		R和用HCl去除保护基	89	10.60 (brs, 1H), 10.3 (brs, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79- 7.82 (m, 2H), 7.70- 7.75 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.89 (br m, 1H), 4.47 (br m, 2H), 3.81 (brm, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	560.1
402	D90		R (EDC)	44	10.8 (brs, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	500.3

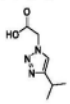
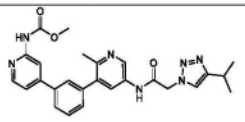
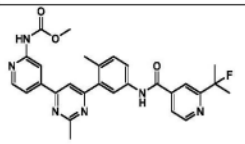
403	C22 E13		P	12	10.7 (brs, 1H), 10.43 (brs, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.4 和 8.4 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	501.2
404	D91 		R (EDC)	50	10.8 (brs, 2H), 8.91 (m, 2H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06- 8.12 (m, 4H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	501.1
405	D92 		R (EDC)	61	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80	506.2

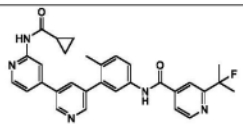
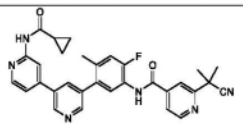
					(m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (brm, 2H), 1.76 (brm, 2H)。	
406	G24 		P	16	11.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.1 6 (m, 1H), 1.70 (d, J = 22.3 Hz, 6H), 0.84-0.94 (m, 4H)。	512.2
407	F44		P	15	10.8 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H),	473.2

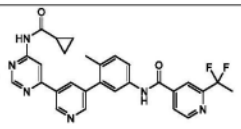
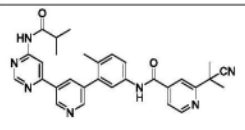
					7.31 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)1.75 (s, 6H)。	
408	A6 F68		P	17	10.6 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (m, 2H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.71 (d, J = 25.0 Hz, 6H)。	502.2
409	D68 		R	15	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.70 (s,	473.2

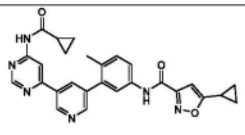
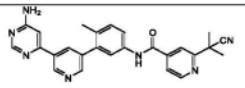
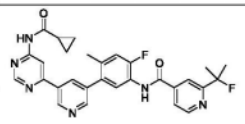
					3H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	
410	D93		R	9	11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80-8.85 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.85-0.94 (m, 4H)。	519.2
411	D94		R & Q	29	10.5 (s, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。在高温下NH质子缺失。	443.1
412	D87		R (EDC)	72	11.4 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (s,	483.2

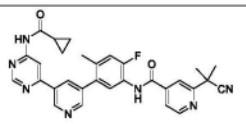
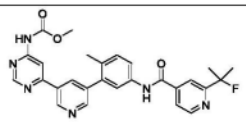
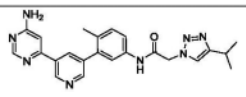
					1H), 8.31 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3和8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.84-0.94 (m, 4H)。	
413	D95		R (EDC)	28	10.6 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	484.2
414	D92		R (EDC)	19	11.0 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz,	508.1

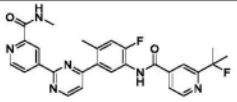
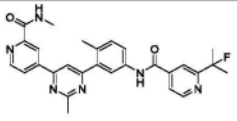
					1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。	
415	D90 		R	37	10.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (brd, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (brd, J = 7.2, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.51 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (m. 1H), 2.42 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	486.2
416	C24 E13		P	10	10.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H) 2.79 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	515.1

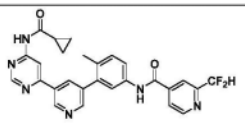
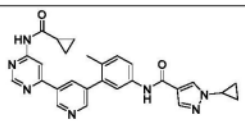
417	D96		R (EDC)	45	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.55 (dd, J = 1.6和3.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.82 (m, 4H)。	510.2
418	D83		R (EDC)	49	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 和5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	535.1

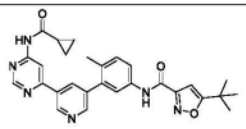
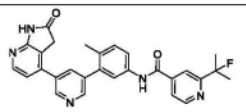
419	D87		R (EDC)	20	11.4 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.05 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 0.89 (m, 4H)。	515.1
420	D97		R	38	11.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	520.1

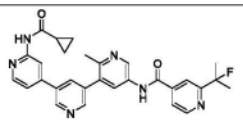
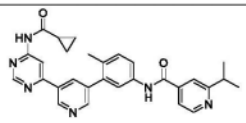
421	D87		R (EDC)	54	11.4 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.13-1.17 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.90 (m, 4H)。	481.1
422 1152 8	D94		R & Q	42	10.7 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (brs, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (m, 1H),7.81 (s, 1H) 7.74 (brd, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)。	450.2
423	D98		R (EDC)	6	11.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.23 (s,	529.2

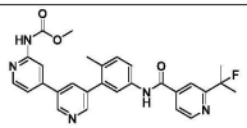
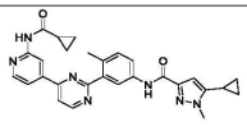
					3H), 2.02 (m, 1H), 1.63 (d, J = 20 Hz, 6H), 0.84 (m, 4H)。	
424	D98		R (EDC)	8	11.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 0.83 (m, 4H)。	536.2
425	D92		R (EDC)	33	11.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) 2.28 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	501.2
426	D94		R & Q	7	10.5 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d,	429.2

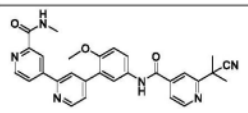
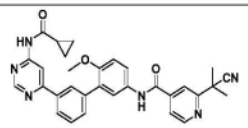
		HCl盐			J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0和9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	
427	D30		R (EDC)	16	10.7 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。3H处于溶剂中	503.2
428	D99		R (EDC)	33	10.69 (s, 1H), 8.90 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 1.2和5.2 Hz,1H), 8.25	499.2

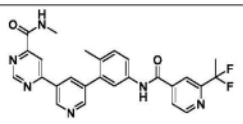
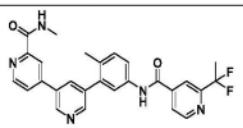
					(s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6 和8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	
429	D87		R (EDC)	53	11.2 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6 和8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H) 2.08 (m, 1H), 089 (m, 4H)。	501.2
430	D87		R (EDC)	24	11.4 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97,	480.2

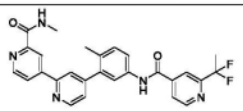
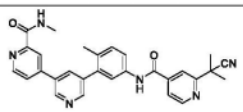
					(s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H). 2.21 (s, 3H) 2.08 (m, 1H), 1.14 (brm, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.89 (m, 4H)。	
431	D87		R (EDC)	49	11.3 (brs, 1H), 10.8 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.88-0.99 (m, 4H)。	497.3
432	D100		R (EDC)	18	11.2 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.28 (s, 3H) 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	482.1

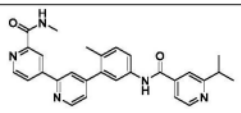
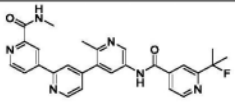
433	D101		R (EDC)	44	11.0 (brs, 1H), 10.8 (brs, 1H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, J =5.2 Hz, 1H), 8.18 (brt, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2和4.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.71 (d, J = 22.4 Hz, 6H), 0.82 (m, 4H)。	511.2
434	D87		R (EDC)	24	11.4 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.0 和7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.13 (m,	493.3

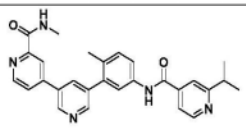
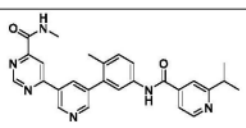
					1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.90 (m, 4H)。	
435	D102		R (EDC)	30	10.6 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	500.2
436	D46		R (EDC)	63	11.0 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.4和8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.84 (m,	494.3

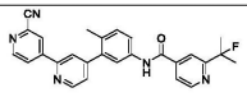
					4H), 0.69 (m, 2H)。	
437	A6 F58		P	26	10.6 (s, 1H), 8.85 (brm, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.67 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.77 (s, 6H)。	507.4
438	G16 		P	26	11.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.16 (brm, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (brd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.88 (m, 4H)。	533.4

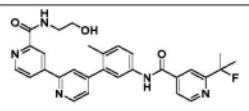
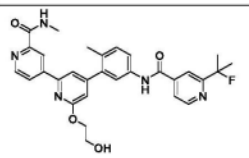
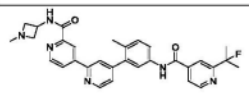
439	D81		R (T3P)	50	10.7 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6 和 5.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (t, J = 19.1 Hz, 3H)。	489.2
440	D95		R (T3P)	52	10.7 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 4.8, 1.6, Hz, 1H), 8.04 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.0和8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4	488.2

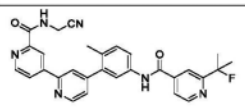
					Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (t, J = 19.2 Hz, 3H)。	
441	D18		R (T3P)	34	10.7 (s, 1H), 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.03 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (t, J = 19.4 Hz, 3H)。	488.1
442	D95		R (T3P)	79	10.6 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84-8.88 (brm, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.71-8.76 (m, 2H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.5	491.2

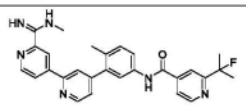
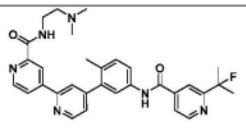
					和 5.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。	
443	D18		R (T3P)	52	10.5 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz 6H)。	466.2
444	D27		R	50	10.8 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.85 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.79 (s,1H), 8.74-8.79 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H),	485.2

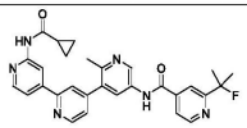
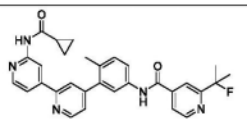
					8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5和4.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。3H处于溶剂中	
445	D95		R (T3P)	52	10.5 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84-8.88 (brm, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.3和 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。	466.2
446	D81		R	16	10.5 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H),	467.2

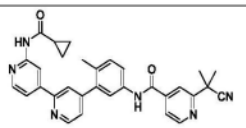
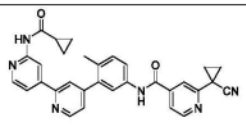
					8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 0.8和5.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。	
447	F37		P	58	10.6 (brs, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	452.2

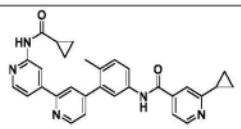
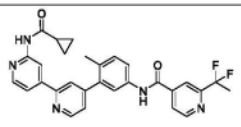
448	A23 F37		P	38	10.6 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (brs, 1H), 8.73-8.78 (m, 3H), 8.35 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2和5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	514.2
449	D103 		R & Q	14	10.6 (s, 1H), 8.83 (brq, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.86 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.91 (brt, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	544.3
450	A24 F37		P、Q和用	10	10.6 (brs, 1H), 9.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.85	539.2

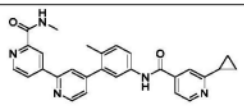
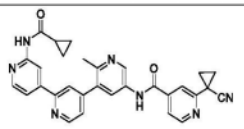
			HCOH的还原烷基化		(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75-8.78 (m, 3H), 8.36 (dd, J = 2.0和5.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4 Hz, 6H)。	
451	A25 F37		P	8	10.6 (brs, 1H), 9.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.2, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.6和4.8 Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.0	509.3

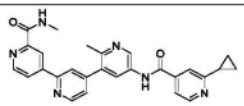
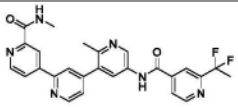
					Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.4Hz, 6H)。	
452	447		CH_3N H_2	11	10.7 (s, 1H), 9.54 (brs, 2H), 8.92 (m, 2H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 2.0和8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	483.3
453	A26 F37		P	16	10.6 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 8.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t,	541.3

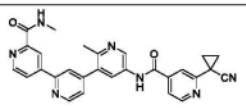
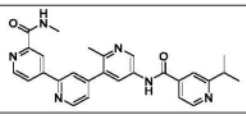
					J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.70 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
454	D51		R	44	10.9 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.85 (dd, J = 2.0和5.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 1.3和2.4 Hz, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.6和4.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.72 (d, J =24.0 Hz, 6H), 0.84 (m, 4H)。	511.2
455	D13		R	75	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04	510.2

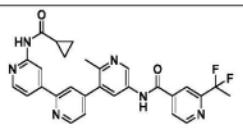
					(m, 1H), 1.70 (d, J = 22.5 Hz, 6H), 0.83 (m, 4H)。	
456	D13		R	46	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.5 和 5.1 Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6和4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	517.2
457	D13		R	58	10.9 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 0.5和5.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 0.5和5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H),	515.2

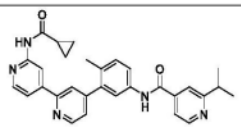
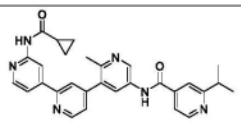
					2.28 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 4.4和8.5 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 4.4和8.5 Hz, 2H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	
458	D13		R	63	10.9 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.5和4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 4H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	490.2
459	D13		R	37	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.75	514.2

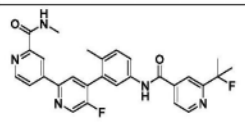
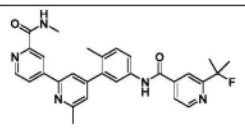
					(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.06 (t, J = 19.6 Hz, 3H), 0.83 (m, 4H)。	
460	D18		R	46	10.5 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.76 (brs, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3和8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 0.99 (m, 4H)。	464.2
461	D51		R	29	10.9 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 0.9和5.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (brs,	516.2

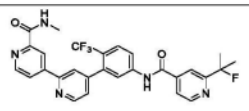
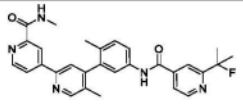
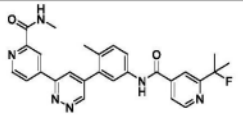
					1H), 7.97 (brt, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	
462	D27		R	14	10.7 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5和4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (m, 1H), 0.94-1.05 (m, 4H), 3H处于溶剂中。	465.2
463	D27		R	70	10.9 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.76	489.2

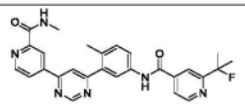
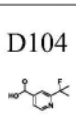
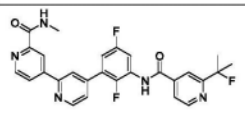
					(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (t, J = 19.1 Hz, 3H)，3H处于溶剂中。	
464	D27		R	40	10.9 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H)，3H处于溶剂中。	490.2
465	D27		R	31	10.7 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d,	467.2

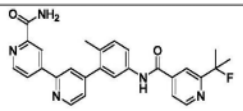
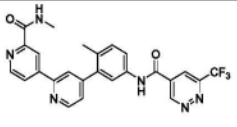
					J = 4.9 Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 1.7和5.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.6和4.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	
466	D51		R	42	10.92 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06 It, J = 19.0 Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.88	515.2

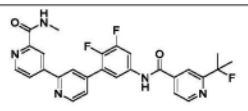
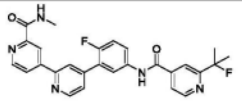
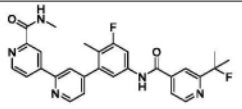
					(m, 4H)。	
467	D13		R	34	10.9 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.78-0.88 (m, 4H)。	492.2
468	D51		R	27	10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (brs, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.3 Hz, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.70 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 3.14	493.2

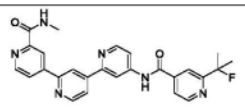
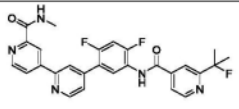
					(m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.80-0.87 (m, 4H)。	
469	A6 F71		P	60	10.6 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (m, 3H), 8.29 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	502.2
470	A6 F72		P	54	10.6 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69-8.77 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.68 (d, J = 22.2 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 1H)。	498.2

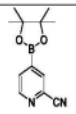
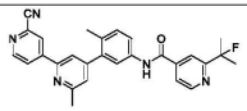
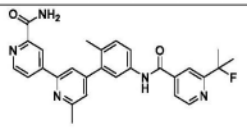
471	A6 F73		P	56	11.0 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 2H), 8.81 - 8.74 (m, 3H), 8.31 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 1.6 和5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	538.0
472	A6 F74		P	63	10.6 (s, 1H), 8.82 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.71-8.77 (m, 3H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	498.2
473	A6 F75		P	11	10.7 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J	485.2

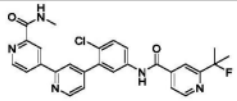
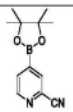
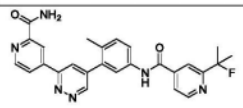
					= 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.68 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	
474	A6 F76		P	66	10.7 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.75 (dt, J = 1.0和5.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.04 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	485.2
475	D104 		R	21	10.8 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.77 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 1.9和5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (dd, J =	506.2

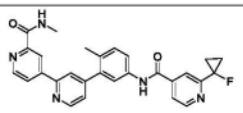
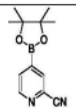
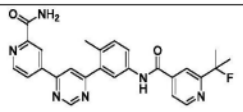
					1.6和5.1 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	
476	447		K_2CO_3 H_2O_2	100	10.6 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.33 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	470.2
477	D18		R	63	10.9 (s, 1H), 9.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 8.71-8.78 (m, 2H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	493.0

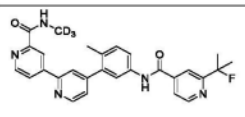
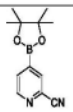
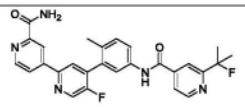
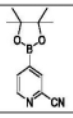
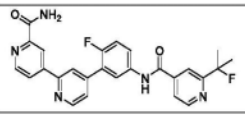
478	A6 F77		P	25	10.9 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72-8.80 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	506.0
479	D10 5 		R (T3P)	54	10.8 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73-8.81 (m, 3H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 2.8和6.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6和5.1Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	488.0
480	D10 6 		R (T3P)	39	10.8 (s, 1H), 8.87 (d, J = Hz, 1H), 8.84 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73-8.80 (m, 3H), 8.34 (dd, J =	502.2

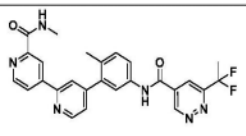
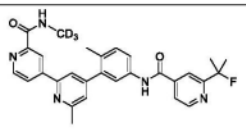
					1.8和5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0和12.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.2 Hz, 1H), 7.59 (br s 1H), 7.57 (dd, J = 1.2和4.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	
481	A6 F78		P	27	11.1 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.35 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 1.8和5.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	471.0
482	A6 F79		P	31	10.7 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74-8.82 (m, 3H),	506.2

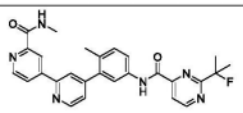
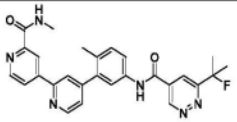
					8.32-8.38 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 22.8 Hz, 6H)。	
483	 F72		P	53	10.63 (s, 1H), 8.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (d, J =3.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0和6.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	466.2
484	483		K_2CO_3 H_2O_2	74	10.65 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.75	484.2

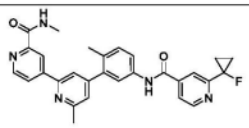
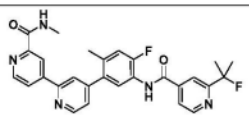
					(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	
485	A6 F80		P	36	10.81 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74-8.79 (m, 3H), 8.33 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6和4.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	504.0
486	 F75		P 且 随 后 K_2CO_3 H_2O_2	36	10.74 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83-7.92 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.71 (d, J	471.2

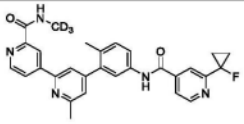
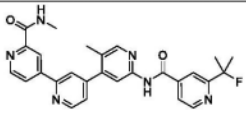
					= 22.2 Hz, 6H)。	
487	D18		R	54	10.66 (s, 1H), 8.84-8.88 (m, 2H), 8.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 1.8和1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 2H)。	482.0
488	 F76		P 且随后 K_2CO_3 H_2O_2	81	10.69 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82-8.87 (m, 2H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.6和4.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H),	471.0

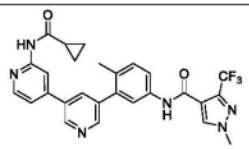
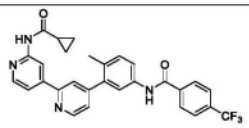
					7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	
489	A27 F37			30	10.63 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.34 (dd, J = 1.8和5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.5和5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	487.2
490	 F71		P 且 随 后 K_2CO_3 H_2O_2	30	10.66 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74-8.78 (m, 3H), 8.28-8.34 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4和6.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.2和4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	488.2
491			P 且 随	40	10.84 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (m,	474.0

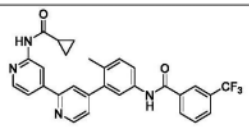
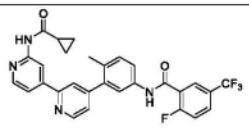
	F81		后 K_2CO_3 H_2O_2		3H), 8.35 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 2.7和7.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6和5.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 9.0和10.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 22.3 Hz, 6H)。	
492	D18		R	68	10.85 (s, 1H), 9.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.66-8.73 (m, 2H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (t, J = 19.4 Hz, 3H)。	489.0
493	A27 F72		P	18	10.60 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71-8.78 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H),	501.2

					7.77-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.0 Hz, 3H)。	
494	D18		R	53	10.51 (s, 1H), 9.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.80-8.87 (m, 2H), 8.77 (dd, J = 0.8和1.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.9和5.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 0.9和1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	485.2
495	D18		R	44	10.84 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.81-8.87 (m, 2H), 8.76 (dd, J = 0.8和1.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 0.8和5.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8和5.2 Hz,	485.2

					1H), 8.28 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 0.9和1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
496	D107		R	62	10.63 (s, 1H), 8.83 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3和8.3 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H)。	496.2
497	A6F82		P	50	10.53 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 5.0和0.8 Hz, 2H), 8.69 (m, 3H), 8.27 (dd,	502.2

					J = 1.8和5.1 Hz, 1.2 H), 8.12 (dd, J = 0.9和 1.6 Hz, 1H), 7.99 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6和5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.64 (d, J = 22.2 Hz, 6H)。	
498	D108		R	64	10.65 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 1.8和5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H)。	499.2
499	A6F83		P	55	11.35 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.9和5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J	485.2

					= 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.7和5.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.69 (d, J = 22.1 Hz, 6H)。	
500	D13		R (T3P)	30	10.95 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.0和8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.55 (dd, J = 1.4和5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 4H)。	521.1
501	D13		R	93	10.91 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87-7.97 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J	517.2

					= 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.76-0.87 (m, 4H)。	
502	D13		R	32	10.91 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.71-7.85 (m, 4H), 7.51 (dd, J = 1.5和5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.75-0.88 (m, 4H)。	517.2
503	D13		R	55	10.91 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4和6.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 1.6 和 5.2 Hz, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J =	535.2
					8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.76-0.88 (m, 4H)。	

A-Raf的生物化学分析(1)

[0347] A-Raf激酶(SEQ.ID No:1)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中,使用含5.55nM A-Raf(Sigma)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量A-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,连续监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用4-5小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

A-Raf的生物化学分析(2)

A-Raf激酶(SEQ.ID No:1)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(25μL最终体积)中,使用含20nM A-Raf(Eurofins)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.7mM NADH、100nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量A-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,每小时监测在340nm处的吸收减少达4小时。使用3-4小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

含有Y301D和Y302D突变与N端GST标签的A-Raf蛋白序列残基273-末端(SEQ.ID No:1)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELG
LEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVL
DIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTH
PDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIA
WPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVLFQGPEFKSPAEQRERKSLADDKKKV
KNLGYRDSGDDWEVPPSEVQLLKRIGTGSFGTVFRGRWHGDVAVKVLK
VSQPTAEQAQAFKNEMQVLRKTRHVNILLFMGFMTRPGFAIITQWCEGSS
LYHHLHVADTRFDMVQLIDVARQTAQGMDYLHAKNIIHRDLKSNNIFLHE
GLTVKIGDFGLATVKTRWSGAQPLEQPSGSVLWMAAEVIRMQDPNPYSF
QSDVYAYGVVLYELMTGSLPYSHIGCRDQIIFMVGRGYLSPDLSKISSNCP
KAMRRLLSDCLKFQREERPLFPQILATIELLQRSLPKIERSASEPSLHRTQA
DELPACLLSAARLVP

B-Raf的生物化学分析(1)

[0348] B-Raf激酶(SEQ.ID NO:2)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中,使用含0.13nM B-Raf(Sigma)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量B-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,连续监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用4-5小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

B-Raf的生物化学分析(2)

[0349] B-Raf激酶(SEQ.ID NO:2)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(25μL最终体积)中,使用含2nM B-Raf(Sigma)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.7mM NADH、50nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量B-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,每小时监测在340nm处的吸收减少达4小时。使用2-3小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

具有N端GST标签的B-Raf蛋白序列残基416-766(SEQ.ID NO:2)LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATVKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

C-Raf的生物化学分析(1)

[0350] C-Raf激酶(SEQ.ID NO:3)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中,使用含0.43nM C-Raf(Sigma)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量C-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,连续监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用4-5小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速

率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

C-Raf的生物化学分析(2)

[0351] C-Raf激酶(SEQ.ID NO:3)的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(25μL最终体积)中,使用含3.84nM C-Raf(Eurofins)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.7mM NADH、50nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量C-Raf的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,每小时监测在340nm处的吸收减少达4小时。使用2-3小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

C-Raf残基306-末端;Y340D、Y341D与N端GST标签(SEQ.ID NO:3)QPKTPVPAQRERAPVSGTQEKNKIRPRGQRDSSDDWEIEASEVMLSTRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLRKTRHVNILLFMGYMTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKFQMFQLIDIARQTAQGMDYLHAKNIIHRDMKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKSRWSGSQQVEQPTGSVLWMAPEVIRMQDNNPFSFQSDVYSYGIVLYELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGRGYASPDLSKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSIELLQHSLPKINRSASEPSLHRAAHTEDINACTLTTSPRLPVF

B-Raf(V600E)的生物化学分析(1)

[0352] B-Raf(V600E)(SEQ.ID NO:4)激酶的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中,使用含0.03nM B-Raf(SignalChem)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量B-Raf(V600E)的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,连续监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用3-4小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

B-Raf(V600E)的生物化学分析(2)

[0353] B-Raf(V600E)(SEQ.ID NO:4)激酶的活性,使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(25μL最终体积)中,使用含0.5nM B-Raf(deCode)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.7mM NADH、100nM MEK(SignalChem)和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡糖苷、0.002%(w/v)BSA和0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续

稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来测量B-Raf(V600E)的抑制。30℃下在多模微量板读取器(BioTek)上,每小时监测在340nm处的吸收减少达4小时。使用3-4小时时间范围来计算反应速率。使用对照(也即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与该数据拟合来计算IC_{50}值。

具有N端GST标签的B-Raf(V600E)残基416-766(SEQ.ID NO:4)LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

表J.示例性化合物(“实例编号”)对BRAF、CRAF、ARAF和BRAF V600E激酶的生物化学活性的抑制。

实例编号	ARAF (1)	BRAF (1)IC_{50}	CRAF (1)	BRAF VE (1)	ARAF (2)	BRAF (2)	CRAF (2)	BRAF VE (2)

	IC_{50}		IC_{50}	IC_{50}	IC_{50}	IC_{50}	IC_{50}	IC_{50}
1	++++	+	+	+				
2	+++	+	+	+				
3	++++	+	+	+				
4	++++	+	+	+				
5	++++	+	+	+				
6	++	+	+	+				
7	++++	+	+	+				
8	++++	+	+	+				
9	++++	++	+	+				
10	++++	++	++	+				
11	++++	++	+	+				
12	++++	+	+	+				
13	++++	+	+	+				
14	++++	+	+	+				
15	++++	+	+	+				
16	++++	+	+	+				
17	++++	+	+	+				
18	++++	+	+	+				
19	+++	+	+	+				
20	++++	+	+	+				
21	++++	+	+	+				
22	++++	+	+	+				
23	++++	+	+	+				
24	+++	+	+	+				
25	++++	+	+	+				
26	++++	+	+	+				
27	++++	++	++	+				
28	+++	+	+	+				
29	++++	+	+	+				

30	+++	+	+	+				
31	++++	++	+	+				
32	+++	+	+	+				
33	++++	++++	++	+				
34	++++	++++	++++	++++				
35	++++	+	+	+				
36	++++	+	+	+				
37	++++	+	+	+				
38	++++	+	+	+				
39	++++	+	+	+				
40	++++	+	+	+				
41	++++	+	+	+				
42	++++	++	+	+				
43	++++	+	+	+				
44	++++	+	+	+				
45	++++	+	+	+				
46	++++	+	+	+				
47	++++	+	+	+				
48	++++	+	+	+				
49	++++	++	+	+				
50	++++	+	+	+				
51	++++	++++	++++	++++				
52	++++	++	+	+				
53	++++	+++	++	+				
54	++++	+	+	+				
55	++++	+	+	+				
56	++++	+	+	+				
57	++++	+	+	+				
58	++++	+	+	+				
59	++++	+	+	+				

60	++++	++	+	+				
61	++++	+	+	+				
62	++	+	+	+				
63	+++	+	+	+				
64	++++	+	+	+				
65	++++	+	+	+				
66	++++	++++	+	+				
67	++++	++++	+++	+				
68	++++	+	+	+				
69	++++	++	++	+				
70	+++	+	+	+				
71	++++	++	++	+				
72	++++	+	+	+				
73	++++	++	+	+				
74	++++	+++	++	+				
75	++++	+	+	+				
76	++++	+	+	+				
77	++++	+	+	+				
78	++++	++	+	+				
79	++++	+	+	+				
80	++++	+	+	+				
81	++++	++	++	+				
82	++++	+	+	+				
83	++++	+	+	+				
84	++++	+	+	+				
85	++++	+	+	+				
86	++++	++	+	+				
87	++++	+	+	+				
88	++++	+	+	+				
89	++++	++	+	+				

90	++++	++	+	+				
91	++++	+	+	+				
92	++	+	+	+				
93	++++	++++	+++	++				
94	++++	++	+	+				
95	++++	+	+	+				
97	+++	+	+	+				
98	++	+	+	+				
99	++++	+	+	+				
100	++++	+	+	+				
101	++++	+	+	+				
102	++++	++	++	+				
103	+++	+	+	+				
104	++++	+	+	+				
105	++++	++	+	+				
106	++++	++	+	+				
107	+++	+	+	+				
108	++++	+	+	+				
109	++++	+	+	+				
110	++++	++	++	+				
111	++++	+++	++	+				
112	+++	+	+	+				
113	++++	++	+	+				
114	++++	+	+	+				
115	++++	++++	++++	++				
116	++++	++	++	+				
117	++++	+	+	+				
118	+++	+	+	+				
119	++++	++	++	+				
120	++++	+	+	+				

121	++++	+	+	+				
122	++++	+	+	+				
123	++++	+	+	+				
124	++++	+	+	+				
125	++++	+	+	+				
126	++++	++	+	+				

127	++++	+	+	+				
129	++++	+	+	+				
130	++++	+	+	+				
131	++++	+	+	+				
132	++++	++	+	+				
133	++++	++	++	+				
134	++++	+	+	+				
135	++++	+	+	+				
136	++++	+	+	+				
137	++++	+	+	+				
138	++++	+	+	+				
139	++++	+	+	+				
140	+++	+	+	+				
141	++++	++	+	+				
142	++++	+	+	+				
143	++++	++	+	+				
144	++	+	+	+				
145	+++	+	+	+				
146	+++	+	+	+				
147	++++	+++	++	+				
148	++++	++	++	+				
149	++++	++	++	+				
150	++	+	+	+				

151	++	+	+	+				
152	+++	+	+	+				
153	++	+	+	+				
154	++	+	+	+				
155	++++	++	++	+				
156	++++	++	+	+				
157	++++	+	+	+				
158	++++	++	++	+				
159	++++	++	+	+				
160	++++	+	+	+				
161	+++	+	+	+				
162	++++	++	++	+				
163	++++	++	++	+				
164	++	+	+	+				
165	++	+	+	+				
166	++++	++	++	+				
167	++++	+	+	+				
168	++++	+	+	+				
169	++	+	+	+				
170	++++	++	++	+				
171	++++	+	+	+				
172	++++	+	+	+				
173	++++	++	+	+				
174	++++	+	+	+				
175	++++	+	+	+				
176	++++	++	+	+				
177	++++	++	+	+				
178	++++	+	+	+				
179	+++	+	+	+				
180	++	+	+	+				

181	++++	+	+	+				
182	++++	++	+	+				
183	++	+	+	+				
184	++	+	+	+				
185	++	+	+	+				
186	+++	+	+	+				
187	++	+	+	+				
188	++++	+	+	+				
189	+++	+	+	+				
190	+++	+	+	+				
191	++++	++	+	+				
192	++++	++	+	+				
193	++++	+	+	+				
194	++++	+++	++	+				
195	++++	+	+	+				
196	++++	++	++	+				
197	++++	+++	++	+				
198	++++	+	+	+				
199	++++	+++	++	+				
200	++++	++	+	+				
201	++++	+++	++	+				
202	++++	+	+	+				
203	++++	+	+	+				
204	++++	++	++	+				
205	++++	++	+	+				
206	++++	++	++	+				
207	++++	++	+	+				
208	++++	++++	+++	++				
209	++++	++++	+++	++				
210	++++	+++	+++	+				

211	++++	+++	+++	+				
212	++++	+	+	+				
213	++++	++++	+++	+				
214	++++	++	+	+				

215	++++	+	+	+				
216	++++	++	++	+				
217	++++	++	+	+				
218	++++	++	+	+				
219	++++	++	++	+				
220	++++	++	++	+				
221	++++	+	+	+				
222	+++	+	+	+				
223	+++	+	+	+				
224	+++	+	+	+				
225	++++	+	+	+				
226	++++	++++	+++	++				
227	++++	++	++	+				
228	++++	++	++	+				
229	++	+	+	+				
230	++++	+	+	+				
231	++++	+	+	+				
232	++	+	+	+				
233	++++	++	+	+				
234	++++	+	+	+				
235	++++	++	+	+				
237	++++	++	++	+				
239	+++	+	+	+				
240	++++	++	+	+				
241	++++	+	+	+				

242	++++	++	++	+				
243	++++	+++	++	+				
244	++	+	+	+				
245	+++	+	+	+				
246	++++	++	+	+				
247	++++	++++	++	+				
248	++++	++	+	+				
249	+++	+	+	+				
250	++++	+	+	+				
251	++++	+	+	+				
252	++++	+	+	+				
253	++++	+	+	+				
254	++++	+	+	+				
255	++++	+	+	+				
256	++++	+	+	+				
257	+++	+	+	+				
258	++++	++	++	+				
259	++++	++	+	+				
260	++++	++	+	+				
261	++	+	+	+				
262	+++	+	+	+				
263	++++	+	+	+				
264	++++	++	+	+				
265	++++	+	+	+				
266	++++	++	+	+				
267	++++	+	+	+				
268	++++	++	++	+				
269	++++	+	+	+				
270	++++	+	+	+				
271	+++	+	+	+				

272	++++	+	+	+				
273	++++	++	+	+				
274	++++	+	+	+				
275	+++	+	+	+				
276	++	+	+	+				
277	++++	+	+	+				
278	++++	+	+	+				
279	++++	+	+	+				
280	++++	+	+	+				
281	++++	+	+	+				
282	++++	+	+	+				
283	++++	+	+	+				
284	+++	+	+	+				
285	++++	+	+	+				
286	++++	+	+	+				
287	++++	+	+	+				
288	++++	+	+	+				
289	++++	++	++	+				
290	++++	+++	++	+				
291	++++	+	+	+				
292	++++	+	+	+				
293	++++	+	+	+				
294	++++	+	+	+				
295	++++	+	+	+				
296	++++	++	++	+				
297	++++	+	+	+				
298	++++	+	+	+				
299	++++	+	+	+				
300	++++	+	+	+				
301	++++	+	+	+				

302	++++	+	+	+				
303	++++	+	+	+				

304	++++	+	+	+				
305	++++	+	+	+				
306	++++	++	++	++				
307	+++	+	+	+				
308	++++	+	+	+				
309	++++	++++	++	++				
310	++++	+	+	+				
311	++++	+	+	+				
312	++++	+	+	+++				
313	++++	+	+	++++				
314	++++	++	++	+				
315	+++	+	+	+				
316	++++	+++	++	++				
317	++++	+++	++	++++				
318	++++	+++	++	++++				
319	++++	+	+	+				
320	++++	+	+	++				
321	++++	+	+	+				
322	++++	++++	++++	++++				
323	++++	+	+	+				
324	++++	++++	++++	++++				
325	++++	++	++	+				
326	++++	++	+	++				
327	++++	++	+	+++				
328	++++	+++	++	+				
329	++++	+++	+	+				
330	++++	+++	++	++++				

331	++++	+	+	+				
332	++++	+	+	+				
333	++++	++++	++++	++++				
334	++++	++++	++++	++++				
335	++++	++++	++++	++++				
336	++++	++++	++++	+++				
337	++++	++++	++++	++++				
338	++++	++++	++++	+++				
339	++++	++++	++++	++				
340	++++	++++	++	+				
341	++++	++	+	+				
342	++++	++++	++++	++++				
343	++++	++++	+++	++				
344	++++	++++	+++	++				
345	++++	++++	++	+				
346	++++	+	+	+				
347	++++	+++	++	+				
348	++++	++	+	+				
349	++++	++++	+++	++				
350	++++	++++	++++	++++				
351	++++	++++	++++	+++				
352	++++	++++	++++	+++				
353	++++	++++	+++	++				
354	++++	+++	++	+				
355	++++	++++	++++	++++				
356	++++	++++	++++	+++				
357	++++	++	+	+++				
358	++++	+	+	+++				
359	++++	++++	++++	++++				
360	++++	+++	++	++++				

361	++++	++	+	++				
362	++++	++	+	++++				
363	++++	+++	++	++++				
364	++++	++	++	++				
365	++++	++	++	+++				
366	++++	++	++	++				
367	++++	+	+	+				
368	++++	++++	++++	++++				
369	++++	+	+	+				
370	++++	+	+	+				
371	++++	++	++	+				
372	++++	++++	+++	++				
373	++++	+	+	++				
374	++++	++++	++++	++++				
375	++++	+	+	+				
376	++++	++	+	+				
377	++++	+	+	+				
378	++++	++	+	+				
379	++++	++	+	+				
380	++++	+	+	+				
381	++++	++	+	++				
382	++++	++	+	++				
383	++++	++	++	++++				
384	++++	+	+	+				
385	++++	++	++	+				
386	++++	++	+	+				
387	++++	+	+	+				
388	++++	+	+	++				
389	++++	+	+	++				
390	++++	+	+	++				

391	++++	+	+	+				
392	++++	+++	++	++++				
393	++++	+	+	+				
394	++	+	+	+				
395	+++	+	+	+				
396	++	+	+	+				
397	++++	+	+	+				
398	++++	+	+	+				
399	+++	+	+	+				
400	++++	+	+	++				
401	++++	+	+	+				
402	++++	+	+	+				
403	++++	+	+	+				
404	++++	++	+	+				
405	++++	+	+	+				
406	+++	+	+	+				
407	++++	+++	++	++				
408	++++	++	+	+				
409	++++	++	++	+++				
410	++++	+	+	+				
411	++++	+	+	+				
412	++	+	+	+				
413	++++	+	+	+				
414	++++	+	+	+				
415	++++	+++	++	++++				
416	++++	+	+	+				
417	++	+	+	+				
418	+++	+	+	+				
419	+++	+	+	+				

420	++++	+	+	+				
421	++++	+	+	+				
422	++++	++	+	+				
423	++++	+	+	+				
424	+++	+	+	+				
425	++++	+	+	+				
426	++++	++++	+++	++++				
427	++++	++	+	+				
428	++++	++	++	+				
429	++	+	+	+				
430	+++	+	+	+				
431	++	+	+	+				
432	++++	+	+	+				
433	++++	+	+	+				
434	++	+	+	+				
435	++++	+	+	+				
436	+++	+	+	+				
437	++++	++	+	+				
438	++++	+	+	+				
439					++++	+	+	+
440					++++	+	+	+
441					+++	+	+	+
442					++++	+	+	+
443					+++	+	+	+
444					++++	++	+	+
445					+++	+	+	+
446					++++	+	+	+
447					++++	++	+	++
448					++++	++	+	+
449					++++	++	+	+

450					++++	++	++	+
451					++++	+	+	+
452					++++	+	+	+
453					++++	+	+	+
454					+++	+	+	+
455					++	+	+	+
456					++	+	+	+
457					++	+	+	+
458					++	+	+	+
459					++	+	+	+
460					+++	+	+	+
461					++	+	+	+
462					++++	++	+	++
463					++++	++	+	+
464					++	++	+	+
465					++++	++	+	+
466					+++	+	+	+
467					++	+	+	+
468					++	+	+	+
469					++++	+	+	+
470					++++	++	+	+
471					++	++++	++++	++++
472					++++	+++	+++	+
473					++++	++	+	+
474					+++	+	+	+
475					++++	++++	++++	++++
476					+++	+	+	+
477					++++	+	+	++
478					++++	++	++	+
479					++	++	+	++

480					++++	++	++	+
481					++++	++++	+++	++++
482					+++	++	+	+
483					++++	++	+	++
484					+++	+	+	+
485					++++	++	+	+
486					++++	++	+	+
487					++	+	+	+
488					+++	+	+	+
489					++	+	+	+
490					++++	++	+	+
491					++++	+	+	+
492					++++	+	+	+
493					++++	++	+	+
494					++++	++	+	+
495					+++	+	+	+
496					++++	++	+	+
497					++++	++	++	+
498					++++	++	++	+
499					++++	++	+	+
500					++++	+	+	+
501					++++	+	+	++
502					++	+	+	+
503					++	+	+	+

对于表J,“+”是指IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“+++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;且“++++”是指IC_{50}大于1000nM且小于或等于10000nM。

A375细胞增殖分析(1)

[0354] A375细胞(目录号CRL-1619)获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM高葡萄糖中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加2500个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440

μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

A375细胞增殖分析(2)

[0355] A375细胞(目录号CRL-1619)系获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM高葡萄糖中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。使用Beckman Coulter Echo 650移液系统,将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加625个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育3-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

WM3928细胞增殖分析(1)

[0356] WM3928细胞(#WM3928-01-0001)获自Rockland Immunochemicals Inc(Gilbertsville,PA)。简言之,细胞在补充有20%Leibovitz's L-15(ThermoFisher#11415-064,Waltham,MA)、2%热灭活胎牛血清(ThermoFisher,#A3840001,Waltham,MA)、5μg/mL胰岛素(牛胰腺)(Sigma,#I0516,St.Louis,MO)、1.68mM氯化钙(Sigma,#C-34006,St.Louis,MO)和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(ThermoFisher#10378016,Waltham,MA)的MCDB 153培养基(Sigma,#M7403,St.Louis,MO)中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加3000个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440μM刃天青(Sigma,#199303,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育6-7小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

WM3928细胞增殖分析(2)

[0357] WM3928细胞(#WM3928-01-0001)获自Rockland Immunochemicals Inc(Gilbertsville,PA)。简言之,细胞在补充有20%Leibovitz's L-15(ThermoFisher#11415-064,Waltham,MA)、2%热灭活胎牛血清(ThermoFisher,#A3840001,Waltham,MA)、5μg/mL胰岛素(牛胰腺)(Sigma,#I0516,St.Louis,MO)、1.68mM氯化钙(Sigma,#C-34006,St.Louis,MO)和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(ThermoFisher#10378016,Waltham,MA)的MCDB 153培养基(Sigma,#M7403,St.Louis,MO)中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。使用Beckman Coulter Echo 650移液系统,将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加750个细胞。将所述板在37℃、5%

CO_2和95％湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,#199303,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5％ CO_2和95％湿度下再培育3-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

WM3629细胞增殖分析(1)

[0358] WM3629细胞(#WM3629-01-0001)获自Rockland Immunochemicals Inc(Gilbertsville,PA)。简言之,细胞在补充有20％Leibovitz's L-15(ThermoFisher#11415-064,Waltham,MA)、2％热灭活胎牛血清(ThermoFisher,#A3840001,Waltham,MA)、5μg/mL胰岛素(牛胰腺)(Sigma,#I0516,St.Louis,MO)、1.68mM氯化钙(Sigma,#C-34006,St.Louis,MO)和1％青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(ThermoFisher#10378016,Waltham,MA)的MCDB 153培养基(Sigma,#M7403,St.Louis,MO)中,在37℃、5％ CO_2和95％湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95％汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加4500个细胞。将所述板在37℃、5％ CO_2和95％湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440μM刃天青(Sigma,#199303,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5％ CO_2和95％湿度下再培育6-7小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

WM3629细胞增殖分析(2)

[0359] WM3629细胞(#WM3629-01-0001)获自Rockland Immunochemicals Inc(Gilbertsville,PA)。简言之,细胞在补充有20％Leibovitz's L-15(ThermoFisher#11415-064,Waltham,MA)、2％热灭活胎牛血清(ThermoFisher,#A3840001,Waltham,MA)、5μg/mL胰岛素(牛胰腺)(Sigma,#I0516,St.Louis,MO)、1.68mM氯化钙(Sigma,#C-34006,St.Louis,MO)和1％青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(ThermoFisher#10378016,Waltham,MA)的MCDB 153培养基(Sigma,#M7403,St.Louis,MO)中,在37℃、5％ CO_2和95％湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95％汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。使用Beckman Coulter Echo 650移液系统,将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加1125个细胞。将所述板在37℃、5％ CO_2和95％湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,#199303,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5％ CO_2和95％湿度下再培育3-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

H2405细胞增殖分析(1)

[0360] H2405细胞(目录号CRL-5994)获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有5％优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)和1％青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的RPMI 1640中,在37℃、5％CO_2和95％湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95％汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式

三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加3000个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

H2405细胞增殖分析(2)

[0361] H2405细胞(目录号CRL-5994)获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有5%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的RPMI 1640中,在37℃、5%CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加750个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

MiaPaca-2细胞增殖分析(1)

[0362] Miapaca-2细胞(目录号CRL-1420)获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、2.5%新西兰来源的马血清和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加3000个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

MiaPaca-2细胞增殖分析(2)

[0363] Miapaca-2细胞(目录号CRL-1420)获自美国典型培养物保藏中心(ATTC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、2.5%新西兰来源的马血清和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加750个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。使用Prism软件(GraphPad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。

MiaPaca-2组合细胞增殖分析(1)

[0364] Miapaca-2细胞(目录号CRL-1420)获自美国典型培养物保藏中心(ATCC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、2.5%新西兰来源的马血清和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至多个96孔黑色透明底板中。以两倍的最终浓度制备含有考比替尼的完全生长培养基的连续稀释液,且在整个测试化合物滴定中一式三份地分配100μL。在各96孔板的100μL完全生长培养基中,每孔添加3000个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将40μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育5-7小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。通过Combenefit软件(Cancer Research UK Cambridge Institute,Cambridge,UK)中的BLISS分析,评定药物协同作用。使用Prism软件(Graphpad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。测试化合物IC_{50}值的变化,是从顶部约束组合疗法曲线报告的。

MiaPaca-2组合细胞增殖分析(2)

[0365] Miapaca-2细胞(目录号CRL-1420)获自美国典型培养物保藏中心(ATCC,Manassas,VA)。简言之,细胞在补充有10%优级胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、2.5%新西兰来源的马血清和1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中,在37℃、5% CO_2和95%湿度下生长。细胞扩增直至达到70-95%汇合度,此时其经继代培养或采集以供分析使用。使用Beckman Coulter Echo 650移液系统,将三倍、8点连续稀释的化合物,逐栏点样至384孔黑色、透明底的组织培养处理板中。同样,将三倍、8点连续稀释的考比替尼,逐列点样至含有化合物的384孔黑色透明底板中。所有孔的DMSO浓度恒定为0.4%。在各384孔板的50μL完全生长培养基中每孔添加750个细胞。将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下培育67-72小时。在培育结束时,将10μL的440μM刃天青(Sigma,St.Louis,MO)于PBS中的溶液,添加至所述板的各孔中,且将所述板在37℃、5% CO_2和95%湿度下再培育4-6小时。在Synergy2或等效读取器(Biotek,Winooski VT)上,使用540nm的激发和600nm的发射读取所述板。通过Combenefit软件(Cancer Research UK Cambridge Institute,Cambridge,UK)中的BLISS分析,评定药物协同作用。使用Prism软件(Graphpad,San Diego,CA)分析数据以计算IC_{50}值。测试化合物IC_{50}值的变化,是从顶部约束组合疗法曲线报告的。

表K.通过示例性化合物(“实例编号”)抑制A375(1)、H2405(1)、WM3928(1)、WM3629(1)、MiaPaca-2(1)中的细胞增殖和与考比替尼组合抑制MiaPaca-2(1)中的细胞增殖。

实例编号	A375 (1) IC_{50}	H2405 (1) IC_{50}	WM3928 (1) IC_{50}	WM3629 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 组合(1) IC_{50}
1	+				++	+
2	++				++++	+
3	++	++			++++	++
4	++				++++	+
5	++		+		++++	
6	+	+			++++	

7	+++				++++	++
8	+				++++	
9	++					
10	+		+			
11	++++				++++	
12	++	++			++++	++
13	++++				++++	
14	+				++++	
15	+	+			++++	+
16	++++	++++	++++		++++	
17	++				++++	
18	++++				++++	
19	+	+			++	+
20	++++				++++	
21	++++				++++	
22	++++		+		++++	
23	+	++	+		++++	++
24	+	+	+		++++	+
25	+++		+++		++++	+
26	++				++++	+
27	+	+	+		++++	+++
28	+				++++	+
29	++	+	+		++++	+
30	+	+	+		++++	+
31	++++				++++	
32	+++				++++	
35	+++				++++	
36	+++				++++	
37	+				++++	
38	++++					

39	+++				++++	++
40	++++				++++	
41	++	+	+		++++	+
42	++++	+++	++++		++++	
43	+++		+		++++	++
44	++++					
45	++++					
46	++++				++++	
47	++++				++++	++
48	+++	++	+++		++++	+
49	+++				++++	
50	+	+	+		++++	+
52	++	+	++	+	++++	
53	++++	++++				
54	++	+	+		++++	+
55	+++				++++	
56	++	+++	+++		++++	
57	++				++++	
58	++	+	++		++++	
59	++++				++++	
60	++++				++++	
61	+				++++	+
62	++				++++	++
63	++		+		++++	++
64	++				++++	
65	+++				++++	
66	++++					
68	+	++	+		++++	+
69	++	++	+	+	++++	
70	++				++++	

71	++	++	+		++++	
72	++++		++		++++	
73	++++				++++	
74	++	++	++		++++	+
75	+				++++	
76	+				++++	
77	+	+	+	+	++++	+
78	+		+		++++	+
79	+				++++	+
80	+	+	++	+	++++	+
81	++++	++++				
82	+++	+++	++++		++++	
83	++				++++	
84	++				++++	
85	++++	++	++++		++++	
86	+	+	+		++++	+
87	+++				++++	
88	+		+		++++	+
89	++		+		++++	+
90	++++				++++	
91	++++					
92	++				++++	
94	++++				++++	
95	+++					
97	++		+		++++	
98	+++				++++	
99	+++				++++	
100	++				++++	
101	+++		++		++++	
102	++++				++++	

103	+	+	+		++++	+
104	+	+	+		++++	+
105	++++		++		++++	
106	+++				++++	
107	++				++++	
108	+	+	+		++++	
109	++		+		++++	
110	++++		+++		++++	
111	++++	++++	++++		++++	
112	+	+	+		++++	+
113	++		++		++++	
114	+		+		++++	
115						
116	++					
117	++		+		++++	+
118	+		+		++++	+
120	++++				++++	
121	++				++++	
122	++++	++++	++++		++++	
123	++		++		++++	
124	+	+	+		++++	+
125	+	+	+		+++	

127	+				++++	+
129	+++	++	++		++++	
130	++++	++				
131	++++	++++	++++		++++	
132	+++		++		++++	
133	++++	+++				
134	++	++	+		++++	++

135	+++				++++	
136	+				++++	
138	++				++++	++
139	++++				++++	
140	+		+		+++	
141	++++				++++	
142	+				++++	
143	++++				++++	
144	+++					
145	+		+		++++	
146	+		+		++++	
148	++++		+++		++++	
149	++++					
150	+		+		++++	
151	+		+		++++	
152	++		+		++++	
153	+				++++	
154	+		+		++++	
155	++++					
156	++++		+++		++++	
157	++++		++		++++	
158	+		++		++++	+
159	+++		++		++++	
160	++		+		++++	++
161	+		+		++++	
162	++	++	++		++++	
163	+	+	+			
164	+				++	
166	++	+++			++++	
168	+++		+++		++++	

169	+		+		++++	
171	+	++	+		++++	
172	+		+		++++	+
173	+++				++++	
174	+		+		++++	
175	++		+		++++	+
176	+	++	+		++++	
177	++		+		++++	
178	++	++	+	+	++++	
179	+		+		++++	
180	+	+	+	+	++++	
181	+	+	+	+	++++	+
182	++		+		++++	
184	+		+		++++	+
185	+	+	+			
186	+	+	+	+	++++	
187	+	++	+	+	++++	
189	++	++	+		++++	++
190	+		+		++++	
191	+	+	+			
192	+	++	+		++++	
193	+	+	+		++++	+
194	+++		++		++++	
195	++					
196	+	++	++			
197	+		+		++++	++
198	+	+	+		++++	+
199	++++	++	++++			
200	+		+		++++	
201	++	++	++			

202	+	++	+		++++	
203	+		+		++++	
204	++	++	++		++++	
205	++		++			
207	++++	++++				
210						++
211						
212	+	+		+	++++	
213			++		++++	
214	+	++	+	+	++++	++
215	+++		+++		++++	
216	+		+		++++	
217	+	++	++			
218	+	++	+		++++	
219	++		++		++++	
220	++++		++++		++++	
221	++++	++++	+++		++++	
222	+	++	+	+	++++	+
223	+	+	+			+
224	+	+	+	+	++	+

225	+	+++	+		++++	+
226	++++		++++		++++	
227	++++	++++				
229	++	+	+	+	++++	
230	+	+	+		+++	+
231	+	+	+		++++	
233	+++		++++		++++	
235	+	++	+	+	++++	++
236	++++	++	+++		++++	

237	++++	+++				
238	+	++	+		++++	++
239	+					
240	++	++				
241	+	+	+		+++	++
242	+++	++	++			
245	+	+	+	+	++++	+
246	++	++				
247	++++	++				
248	++					
249	+	++	+	+	++++	+
250	++	++	++		++++	
251	+	++	+		++++	+
252	++++		+++		++++	
253	++	++	+		++++	
254	++++	++++	++++		++++	
255	+	++	+			
256	+++	++	+++		++++	
257	+		+		++++	+
258	++++	++++				
259	+++	++				
261	+					
262	+		+		++++	
263	++++		+++		++++	
264	+	++	+	+	++++	
265	+	+	+		++++	++
266	++	++				
267	++	+++	++		++++	
268	++	++				
269	+	+				

270	++	++	++		++++	
271	+++	++	+		++++	
272	++++	++	++		++++	
273	++++	++++	++++		++++	
274	+	+	+	+	++++	+
275	++++					
276	+	+				
277	+++	++	++			
278	++++	++++	++++		++++	
279	++	++	+		++++	+
280	++	++	+		++++	
281	++++	++	++++		++++	
282	+	+++	++		++++	+
283	++	++	++		++++	
284	+	+++	+		++++	
285	++++	++++	++++			
286	+++	++	++		++++	
287	++++	+++	++		++++	
288	++++	++++	++++		++++	
289	++++					
290	++++	++++	+++		++++	
291	++	++	+		++++	
292	++	++	++		++++	
293	++					
294	++++	++				
295	+++	++	++		++++	
297	+	+	+		++++	+
298	++	++	++		++++	
299	++	++	+++		++++	
300	+	+	+		++++	

301	++	++	++		++++	
302	+	++	+	+		+
303	+	+	+	+		+
304	++	++	+	+	++++	+
305	++	++	++		++++	
306	++++	++++			++++	
307	+++	+	++		++++	
308	+	+	+	+	++++	+
309	++++	++++			++++	
310	++	++			++++	
311	+	++				
312	++	++	++++		++++	
313	++++	++	++++			
314	++	+++	+++			
315	+	+	+	+		+
316	++++	++++				
317	++++	++++				
318	++++	++++				

319	+	+				+
320	++++	++++	++++			
321	++	++	++	+		
322	++++	++++				
323	++	++	++			
324	++++					
325	++	++	+++	+		
326	++++	++++	++++			
327	++++	++++	++++	++++		
328	++	++	++++			
329	+++	+++	++++			

330	++++	++++				
331	++	++	+++			
332	++++	++++	++++			
333	++++	++++				
341	++++		++++			
346	++++	++++				
347	++++	++++				
348	++++	++++	++++		++++	
357	++++	++++				
358	++++	++++	++++			++++
359	++++	++++				
360	++++	++++	++++			
361	++++	+++				
362	++++	++++				
363	++++	++++				
364	++++	+++	++++			
365	++++	++++				
366	++++	++++				
367	++	++				
368	++++	++++				
369	++++	+++				
370	++++	+++	++++			
371	++	++	++			
372	++++	++++				
373	++++	++++				
374	++++	++++				
375	++	++	+			
376	+	++	++			
377	++	++	+			
378	+	++	++			

379	+	++	+		++++	
380	++	++	+			
381	++++	++++				
382	++++	++++				
383	++++	++++				
384	+	++	+		++++	
385	++++	++++	++++			
386	++	+++	++			
387	++++	++++	++			
388	++++	++++	+++			
389	++++	++++	+++			
391	+	+++	+		++++	
392	++++	++++	++++			
393	++	++	+		++++	
394	+	+	+	+	++	++++
395	+	+	+	+	++	
396	+	+	+		++++	
397	+	+	+	+	++	
398	+	+	+		+++	
399	+	+	+			
400	++++	++++	++++			
401	+	++	+		++++	
402	++	+++	++			
403	++	++	+			
404	++	++++	++			
405	+	+	+		+++	
406	+	+	+		+++	
407	++++	+++	++++			
408	++	++	++			
409	++++	++++	++++			

410	+	++	+		++++	
411	+++	++	+		++++	
412	+	+	+		+++	
413	+	+	+		++++	++
414	+	+	+		++	
415	++++		++++			
416	++	++	+		+++	
417	+	+	+		+++	
418	+	+	+		++	
419	+	+	+		++	
420	+	+	+			
421	+	+	+		++++	
422	++++	++	++			
423	+		+			
424	+		+			
425	+	+	+			
427	++	++	+		++++	
428	++	++	++			
429	+	+	+			
430	++	++	+		++++	
431	+	+	+		++++	
432	+++		++			
433	+		+		+++	
434	+		+		++	
435	+	+	+		+++	
436	++	+	+		++++	
437	++++	++	+++		++++	
438	+	++	+		++++	++

对于表K,“+”是指IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“+++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;且“++++”是指IC_{50}大于1000nM且小于或等于10000nM。

表L.通过示例性化合物(“实例编号”)抑制A375(2)、H2405(2)、WM3928(2)、WM3629(2)、MiaPaca-2(2)中的细胞增殖和与考比替尼组合抑制MiaPaca-2(2)中的细胞增殖。

实例编号	A375 (2) IC_{50}	H2405 (2) IC_{50}	WM3928 (2) IC_{50}	WM3629 (2) IC_{50}	MiaPaca-2 (2) IC_{50}	MiaPaca-2 组合(2) IC_{50}
439	++	++	++		++++	
440	++	++	+		++++	+++
441	+	+	+		++++	++
442	+	+	+		+++	
443	++	+	+	+	+++	++
444	++		++			
445	++	+	+	+	++++	++
446	++	++	+	+	++++	
447	++++		+++			
448	++	++	+			
449	+	+	+			
450	++	++	++			
451	+		+			
452	++	++	++			
453	++	++	++			
454	+	+	+			
455	+	+	+			
456	+	+	+			
457	+	+	+			
458	++	+	+			
459	+	+	+			
460	++	++	+			

461	+	+	+			
462	++++	+++	+++			
463	+++		++			
464	++		++			
465	+++	++	++			
466	++	++	+	+		
467	+	+	+		+++	
468	++	+	+		+++	
469	++	++	++	+	++++	
470	++	+	+	+	++++	
471	++++	++++	++++			
472	++	++	+++			
473	+	++	+	+		
474	+	+	+	+		
475	++++	++++	++++			
476	+	+	+	+	++++	++
477	++++	++++	+++	+		
478	++++	+	++			
479	++	++	+	+	++++	++++
480	++	++	+	+	++++	
481	++++	++++	++++	++++		
482	++	++	++	+	++++	++++
483	++++	++++	+++	+		
484	+	++	+	+	++++	+++
485	+	++	+	+	++++	
486	++	+++	++	+	++++	++++
487	+	+	+	+	++++	++
488	++	++	++	+		
489	+	+	+	+	++++	++
490	++	++	++	+		

491	++++	++	+++	+		
492	++	++	++	+		
493	+	++	+	+	++++	++
494	++++	++++	+++	+	++++	
495	+	++	+	+	++++	
496	+	++	+	+	++++	
497	++	++	++	+	++++	
498	++	++	+	+	++++	
499	+	++	++	+	++++	
500	++++	++++	+++	+	++++	
501	++	++	++	+	++++	
502	+	+	+	+	+++	
503	++	++	+	+	++++	

对于表L,“+”是指IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“+++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;且“++++”是指IC_{50}大于1000nM且小于或等于10000nM。

等效物

[0366] 尽管特定实施方案已加以论述,但上述说明书为示例性且非限制性的。对本领域技术人员来说,在审阅本说明书后,所述实施方案的许多变化形式是显而易见的。所公开内容的完整范围以及其等效方案和本说明书以及所述变化形式的完整范围应参照权利要求书来确定。

[0367] 除非另外指示,否则本说明书和权利要求书中所使用的表示组分数量、反应条件等的所有数字,均应在所有情况下理解为由术语“约”修饰。因此,除非有相反指示,否则本说明书和所附权利要求书中所说明的数值参数为可根据要获得的所需特性而变化的近似值。