(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120019052 A
(43)申请公布日 2025.05.16

(21)申请号 202380070445.4

(22)申请日 2023.08.04

(30)优先权数据
63/395,699 2022.08.05 US
63/386,285 2022.12.06 US
63/496,873 2023.04.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.04.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/029520 2023.08.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/030633 EN 2024.02.08

(71)申请人 瑟拉斯有限公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 雷多思生物医学研究有限公司
劳伦斯利弗莫尔国家安全有限公司

(72)发明人 Z·张 B·王 E·华莱士 R·徐 P·温 Y·杨 F·莱特斯通 J·裴 A·E·马西亚格 D·M·特纳 D·K·斯曼舒 A·H·W·陈 C·J·布拉萨德 T·廖

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 顾云峰 何筝

(51)Int.Cl.
C07D 409/04(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)

权利要求书65页 说明书854页

(54)发明名称

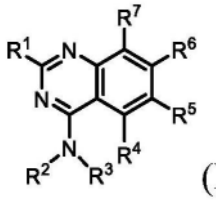
用于抑制KRAS的组合物和方法

(57)摘要

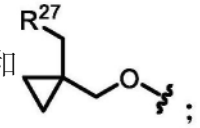
本文提供了化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,以及包含上述物质的药物组合物。本文还提供了使用上述物质来调节(例如,抑制)KRAS(例如,具有Q61H、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS或野生型KRAS)和治疗有需要的受试者的疾病或病症如癌症的方法。

CN 120019052 A

1.一种由式II'表示的化合物：


(II')

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

R^1选自-OR^8和；

R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环；

R^4为H；

R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

R^7选自卤素；

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

每个R^{10}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、5-6元杂芳基、3-6元碳环、3-6元杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环；

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素；

每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化；

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素；

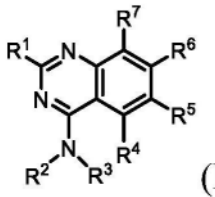
R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接

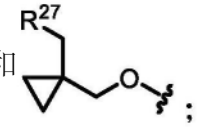
在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

2.一种由式II表示的化合物:



(II)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分;

R^4为H;

R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

R^7选自卤素;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{10}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

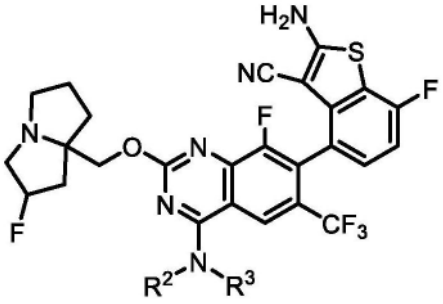
R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被

一个或多个R^{28}取代;

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式II-a:



(II-a)

或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环。

5.如权利要求4所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述氮原子被R^{10}取代。

7.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。

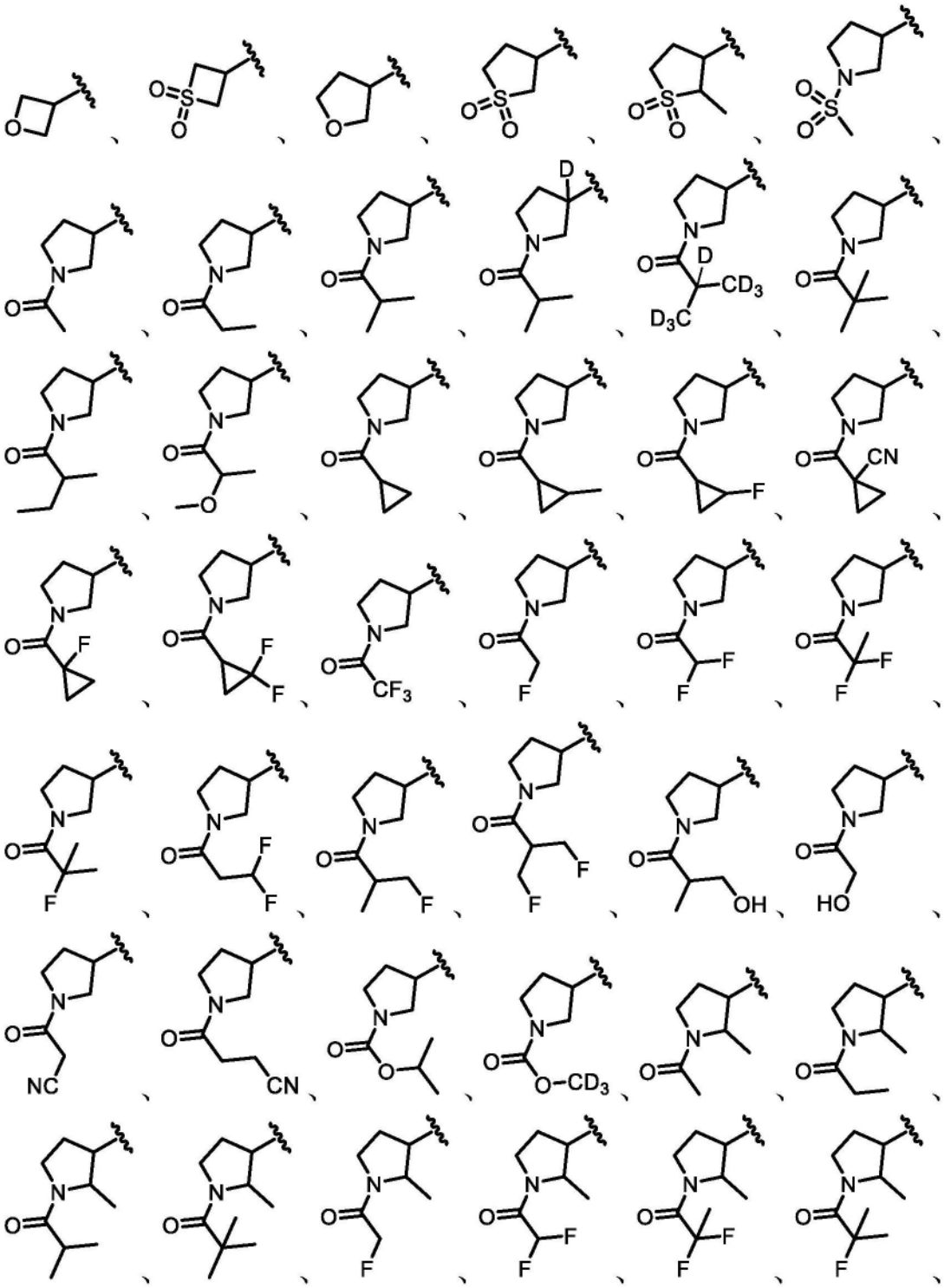
8.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。

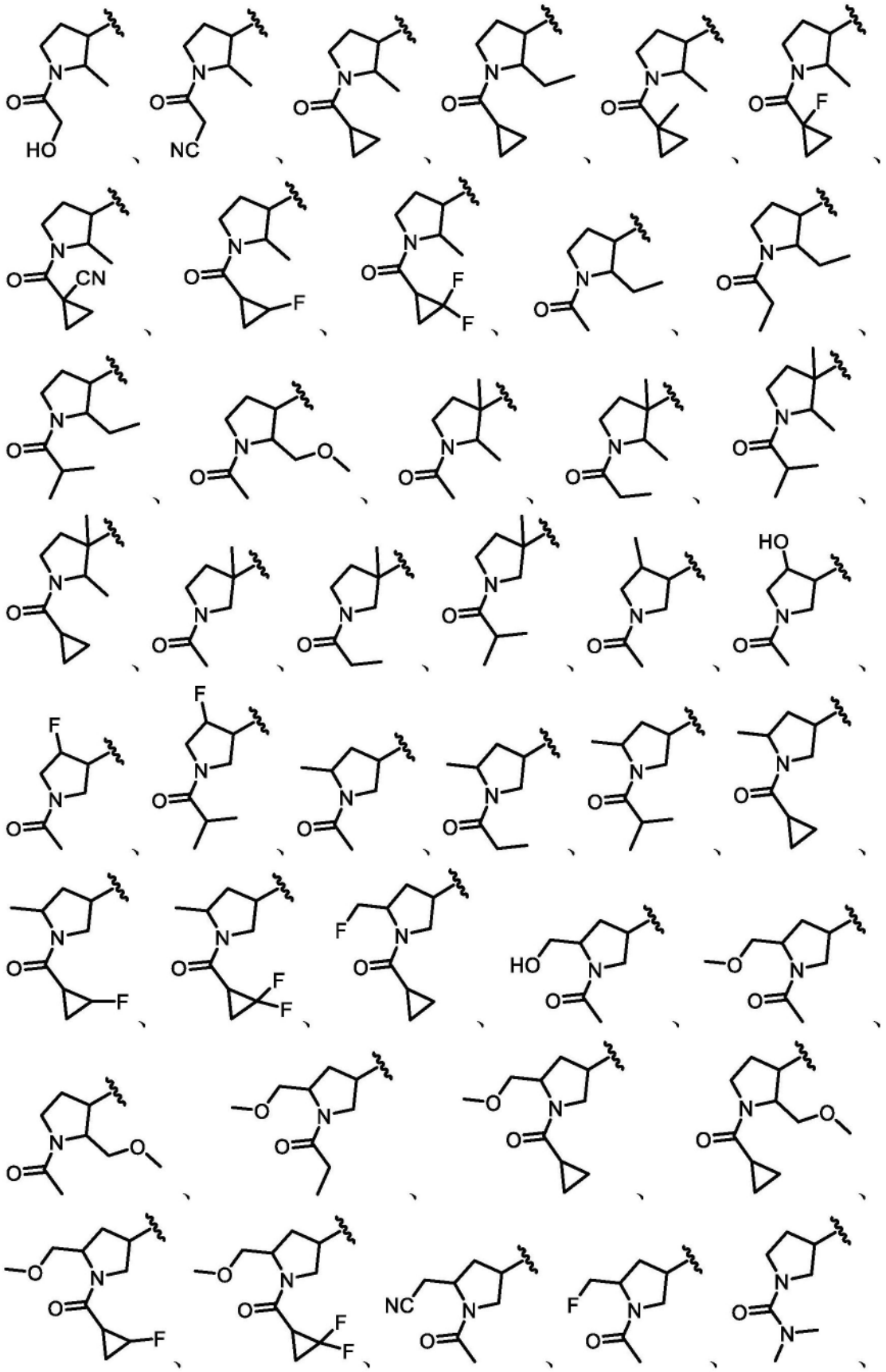
9.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,并且每个R^{10}独立地选自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。

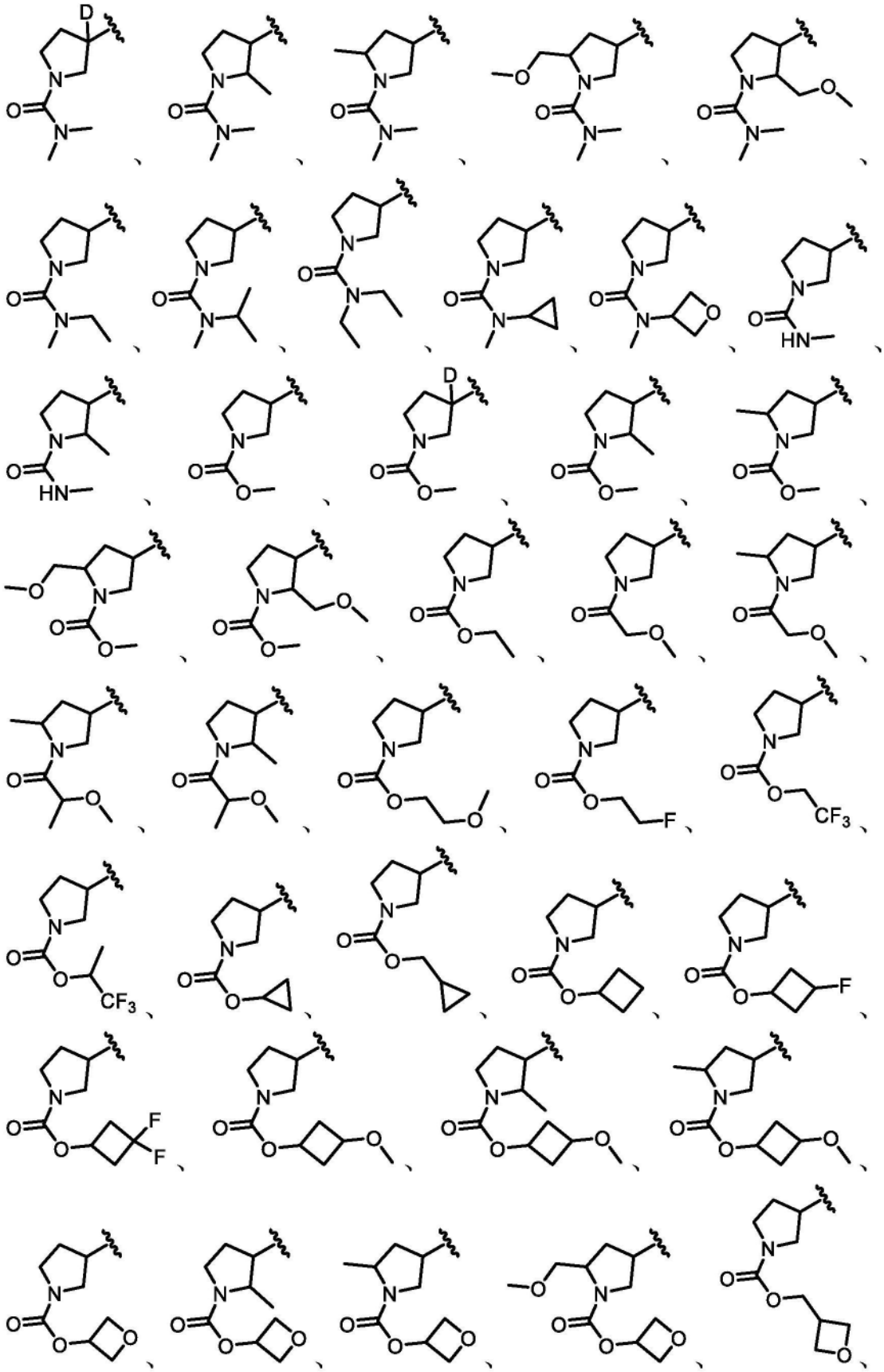
10.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

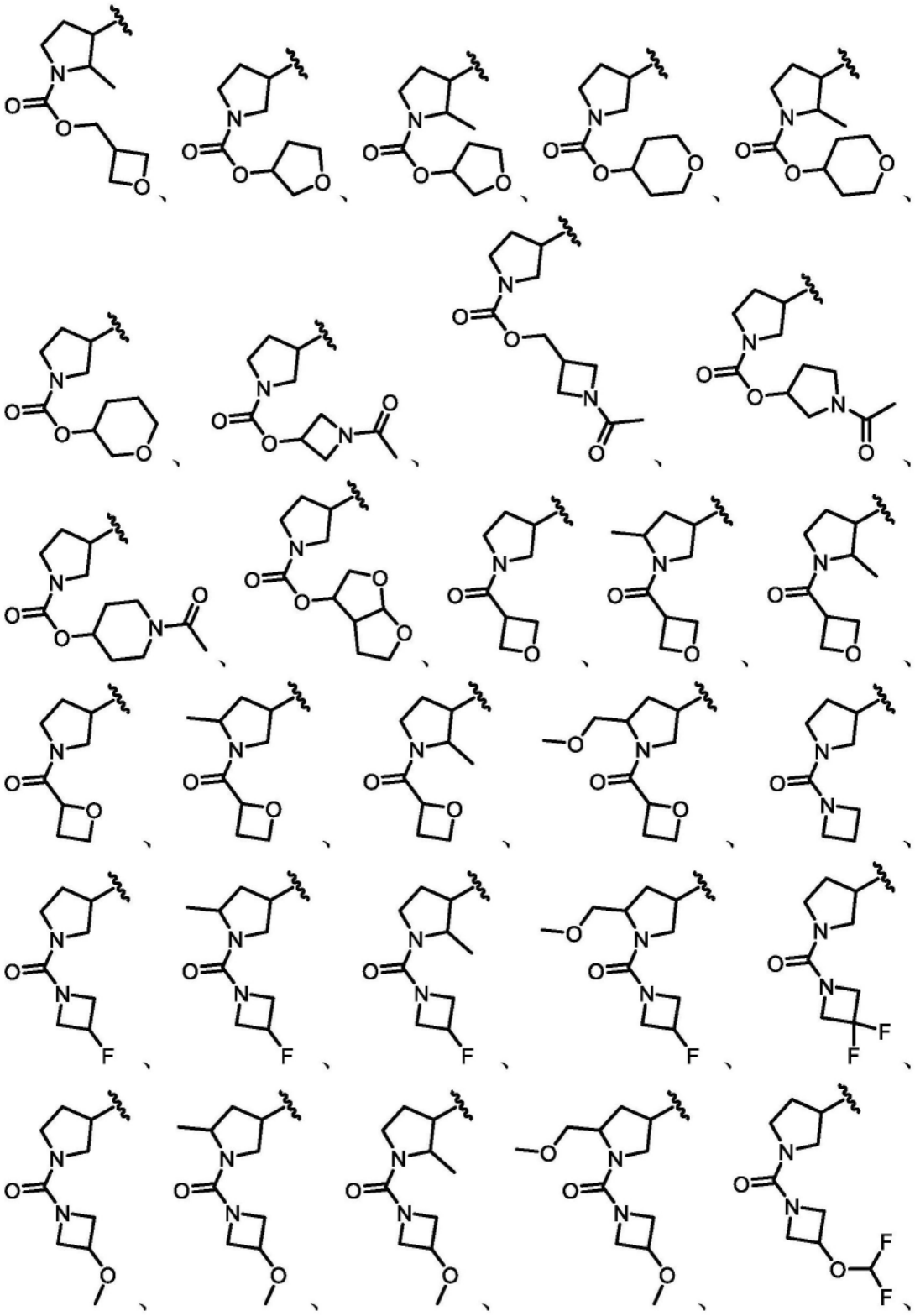
11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

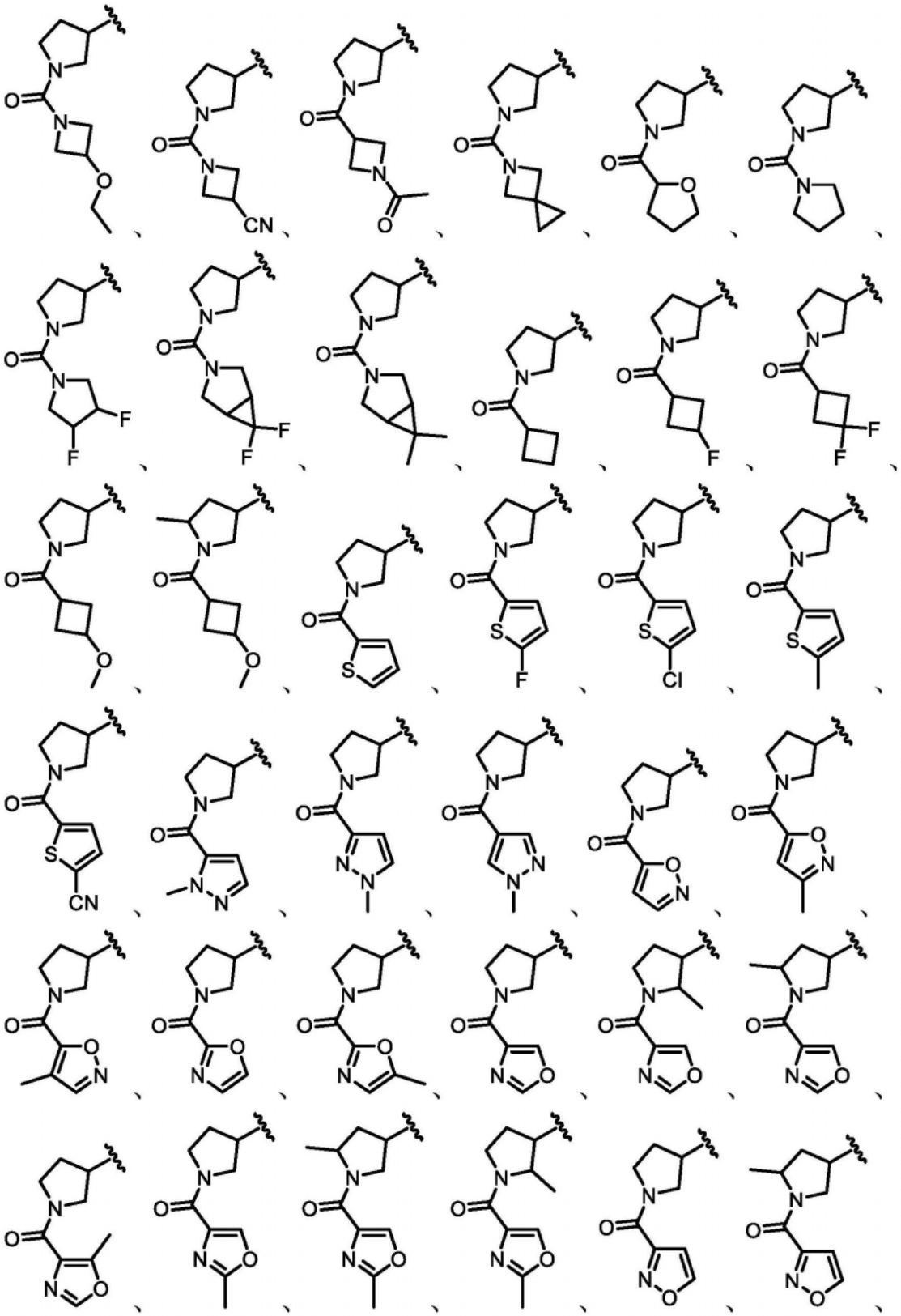
12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中R^3选自:

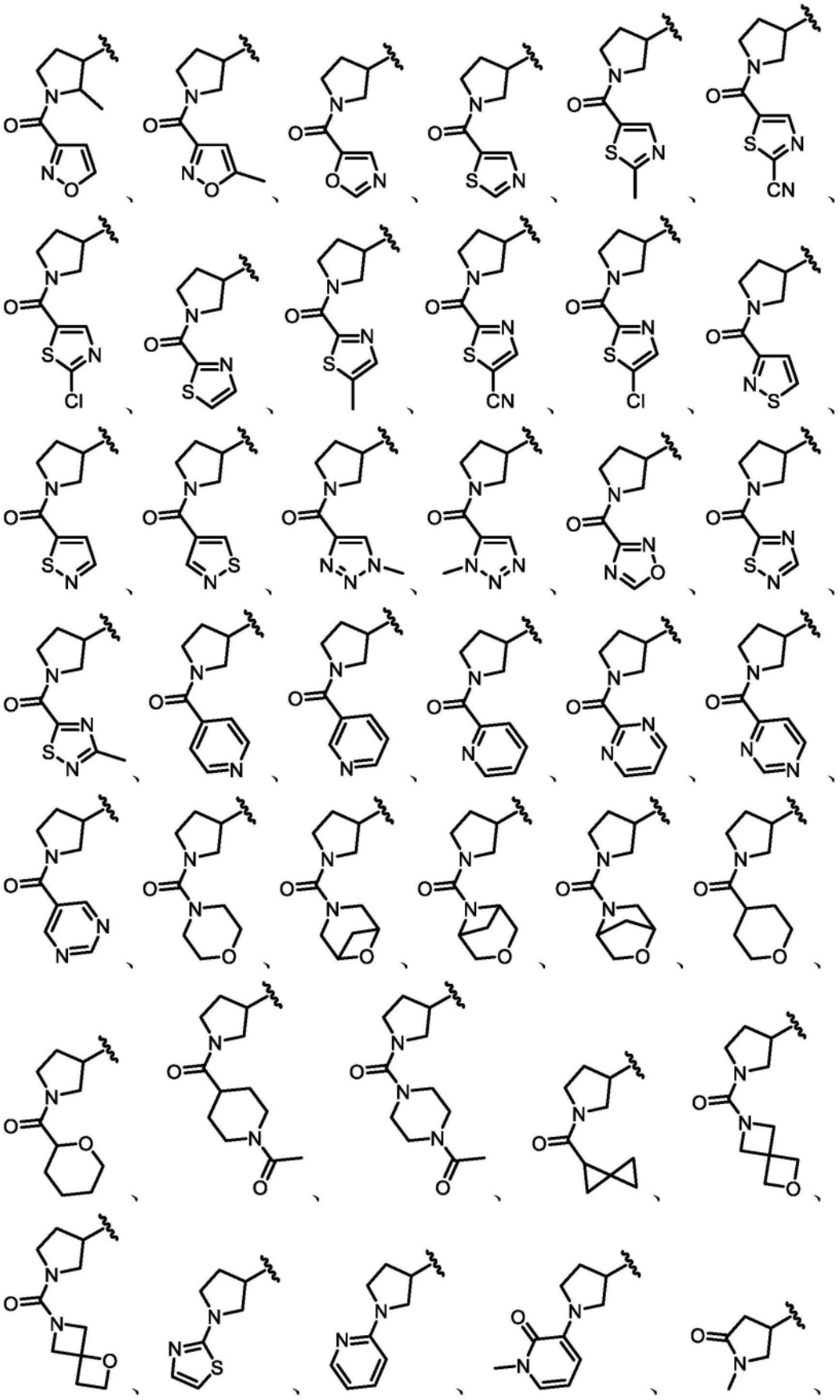


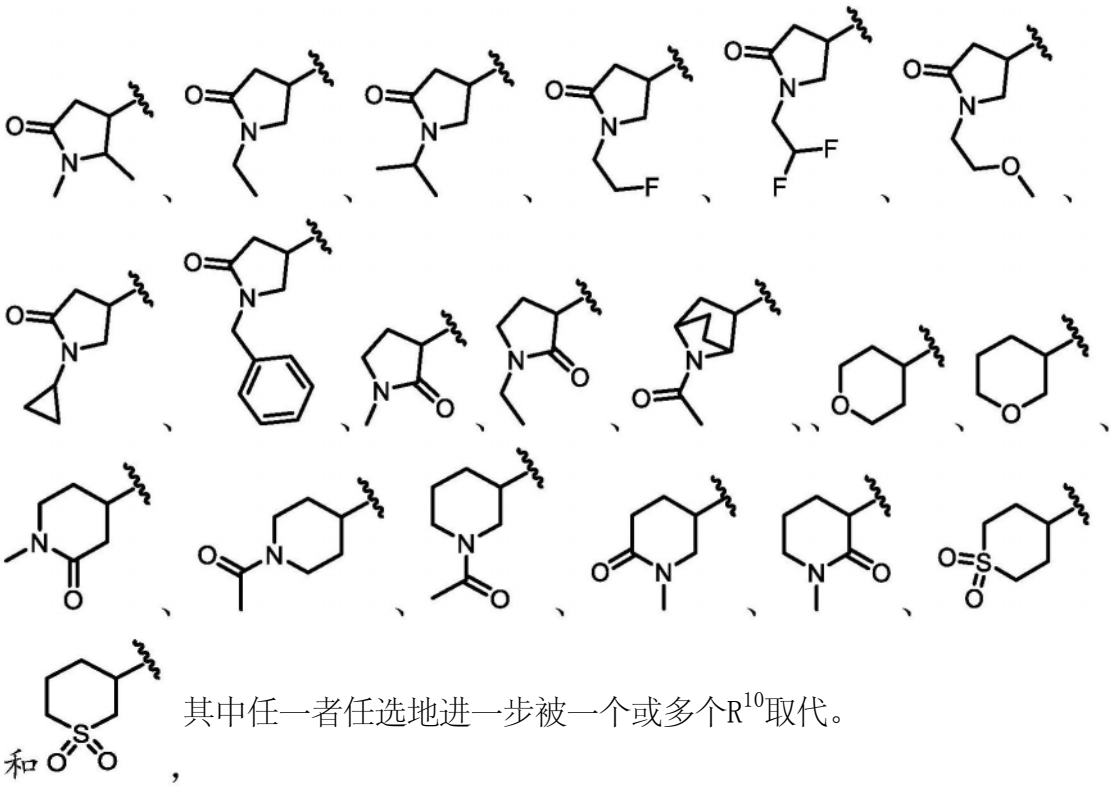












其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

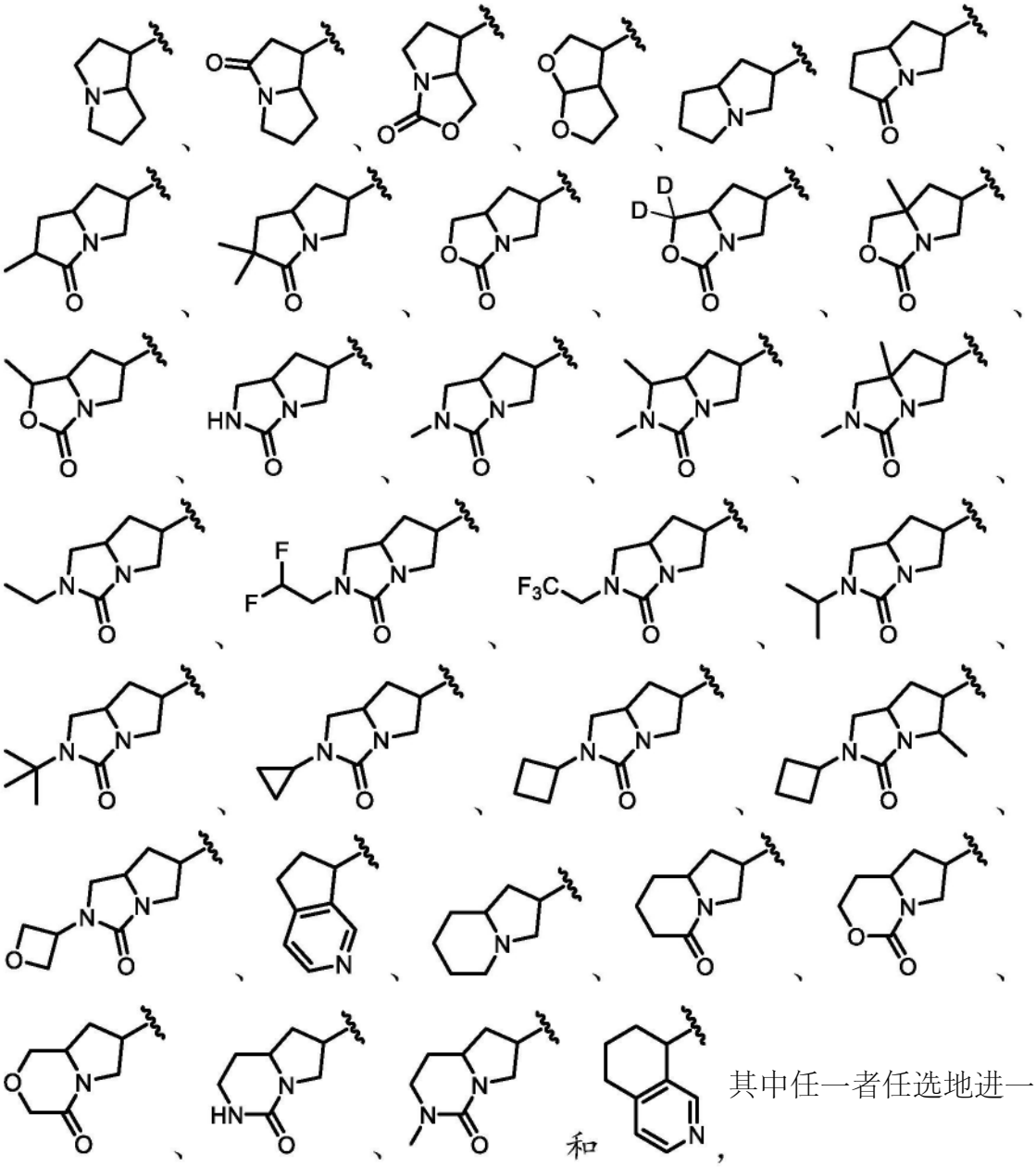
13.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

14.如权利要求13所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。

15.如权利要求13或14所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

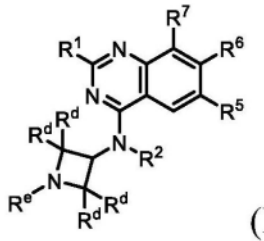
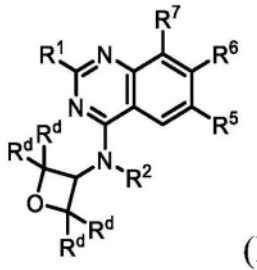
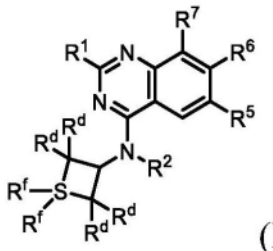
16.如权利要求13或14所述的化合物,其中R^3为包含包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

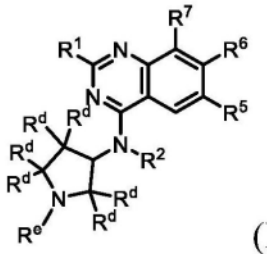
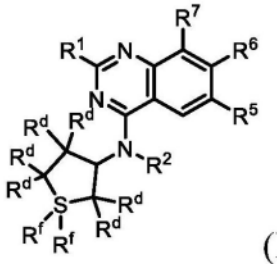
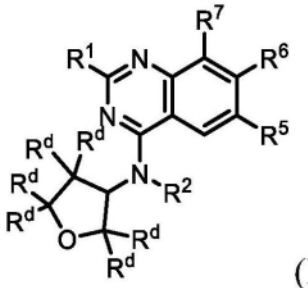
17.如权利要求1、2、3或13-16中任一项所述的化合物,其中R^3选自:

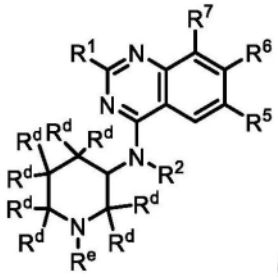
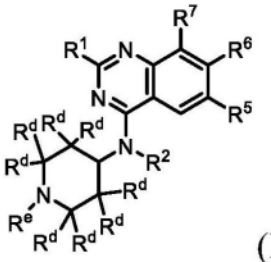
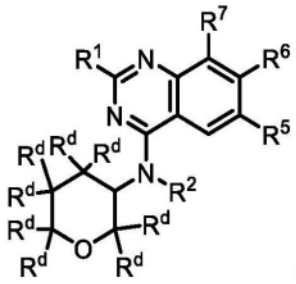


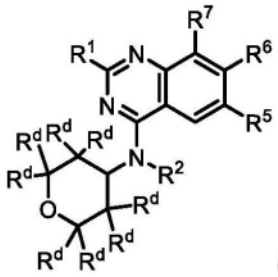
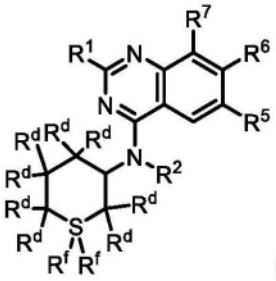
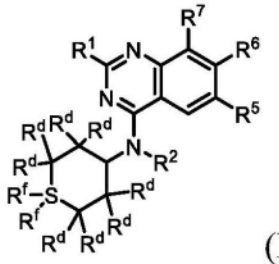
其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

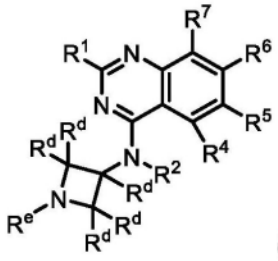
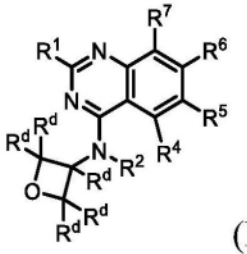
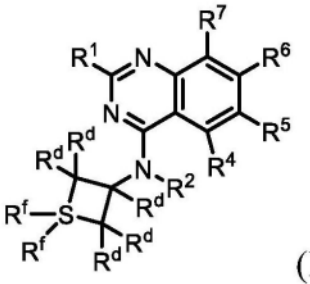
18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ的化合物:

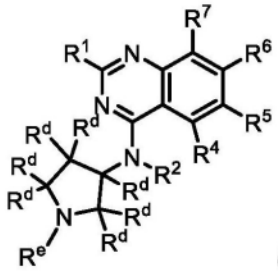
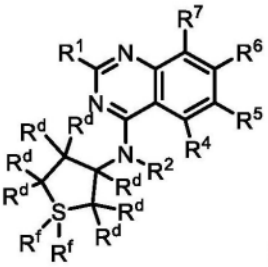
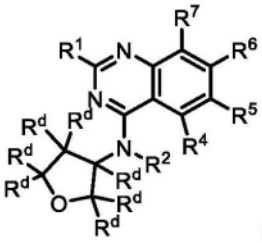

(IIA)、

(IIB)、

(IIC)、

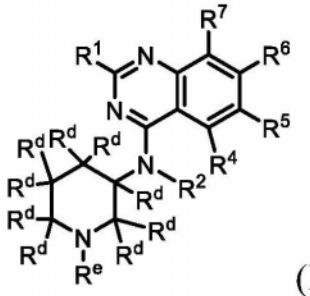

(IID)、

(IIE)、

(IIF)、


(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

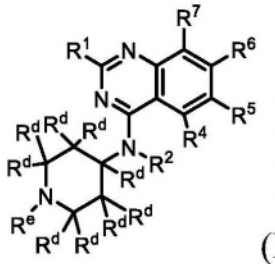

(IIK)、

(IIL)、

(IIM)、


(IIN)、

(IIP)、

(IIQ)、

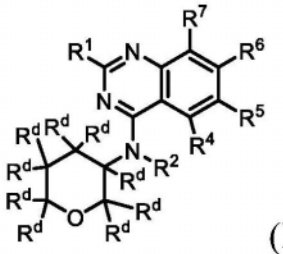

(IIR)、

(IIS)、

(IIT)、



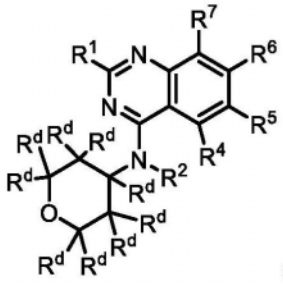
(IIU)、



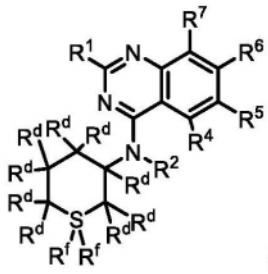
(IIV)、



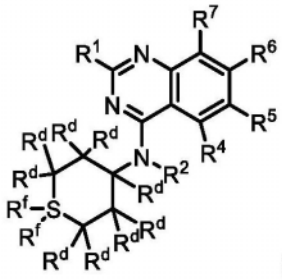
(IIW)、



(IIX)、



(IIY)、



(IIZ),

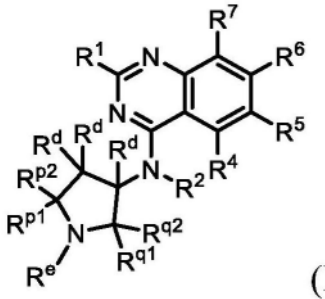
或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

19.如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIAA的化合物:



(IIAA),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自氘、H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、3-6元碳环、3-6元杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

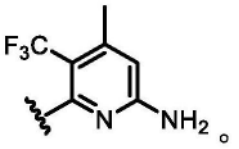
(i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或

被一个或多个R^d取代的5-6元杂环;或

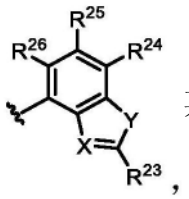
(ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

21.如权利要求20所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

22.如权利要求21所述的化合物,其中R^6具有结构。

23.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

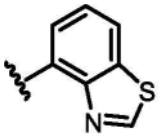
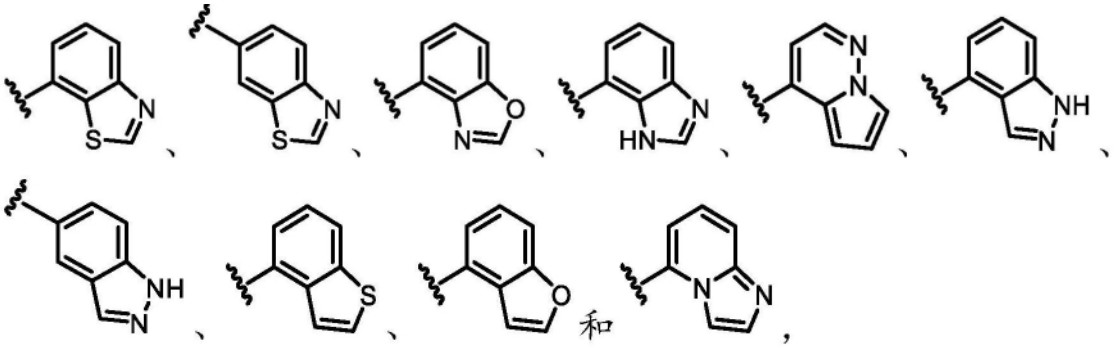
24.如权利要求23所述的化合物,其中R^6选自:,其中:

X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

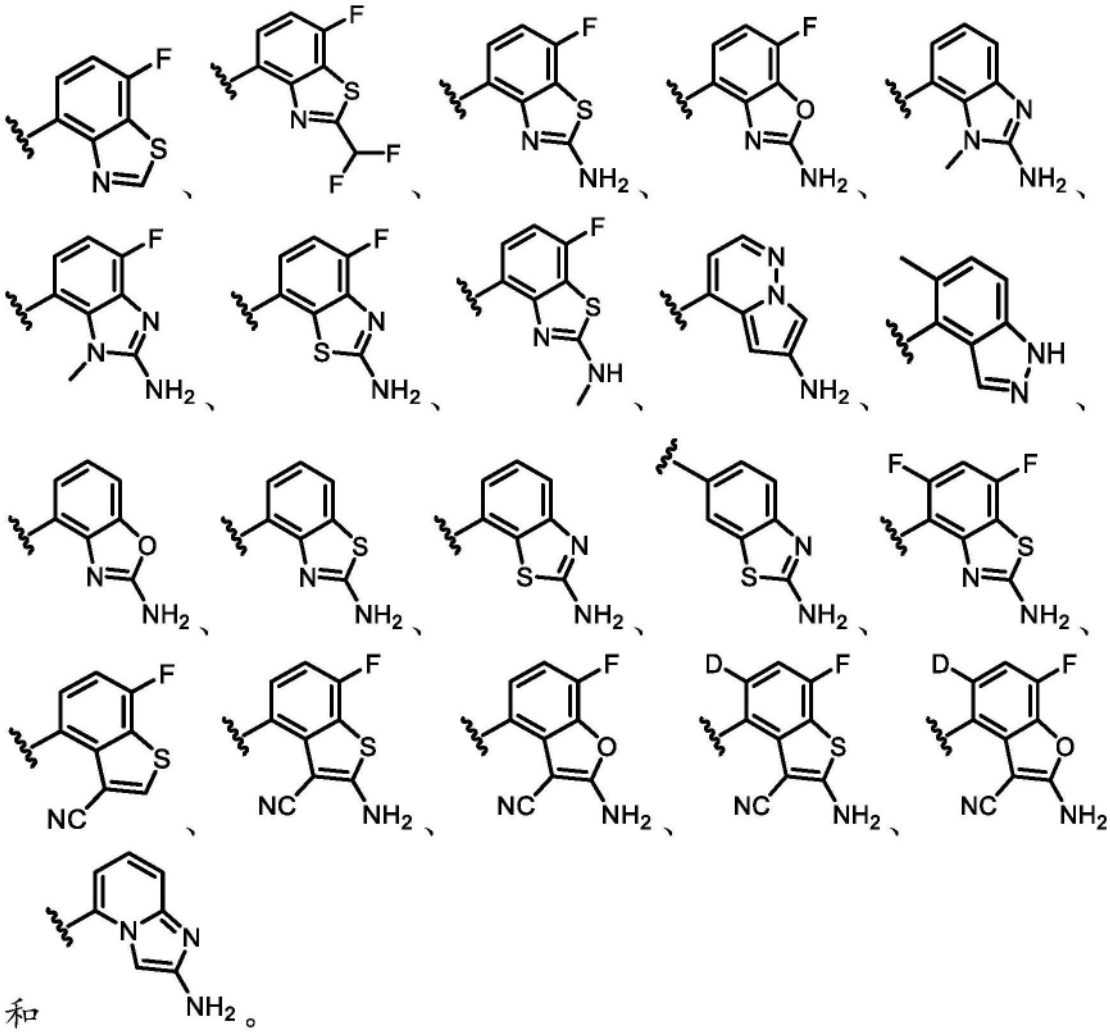
R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

25.如权利要求23或24所述的化合物,其中R^6选自:、,

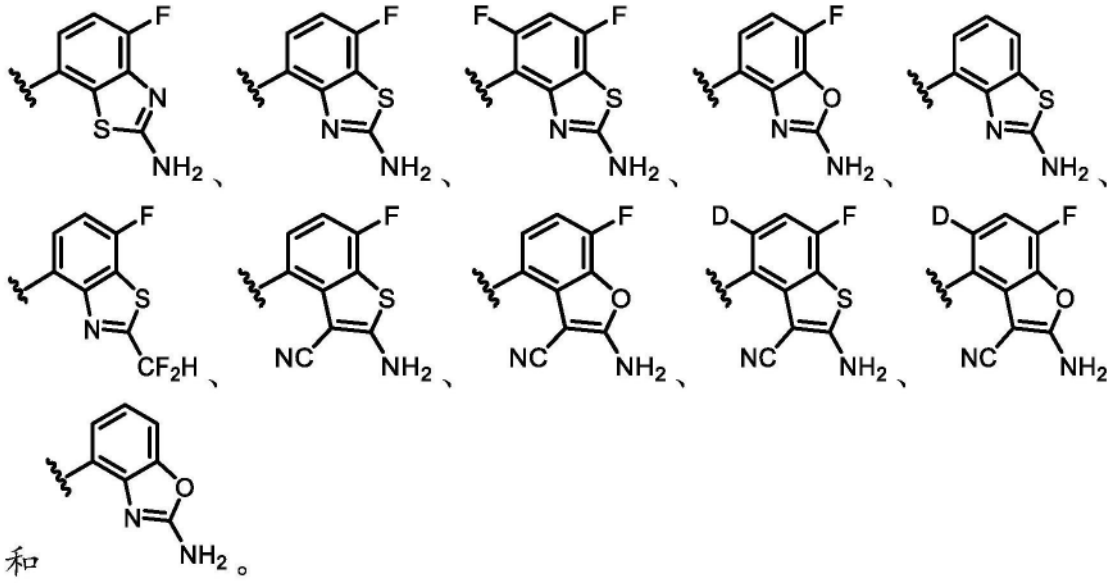
其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

26.如权利要求23-25中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



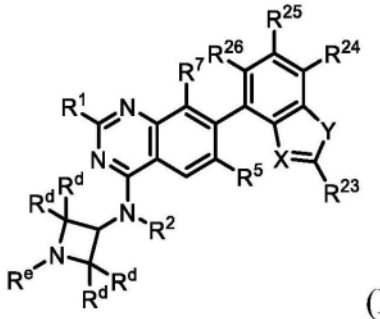
和 。

27.如权利要求23-26中任一项所述的化合物，其中R^6选自：

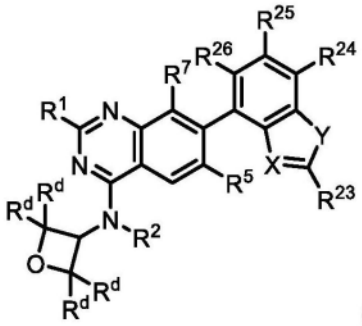


和 。

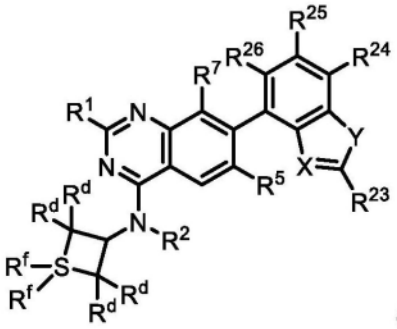
28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1的化合物：



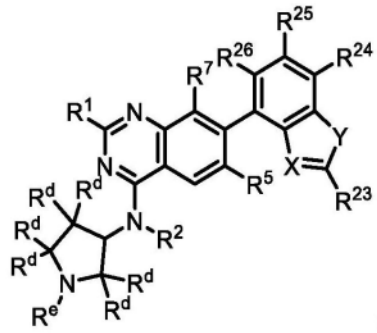
(IIA1)、



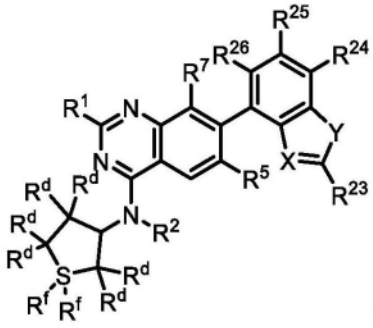
(IIB1)、



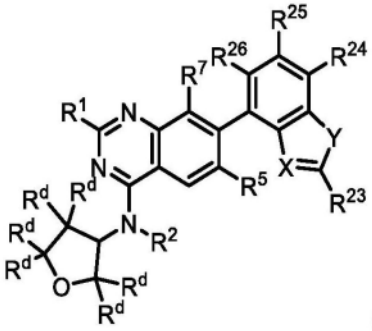
(IIC1)、



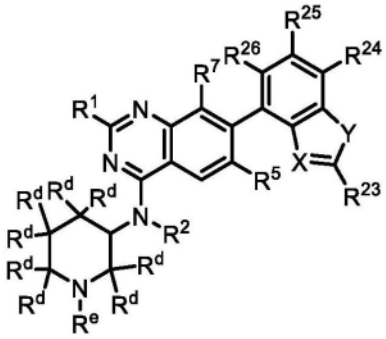
(IID1)、



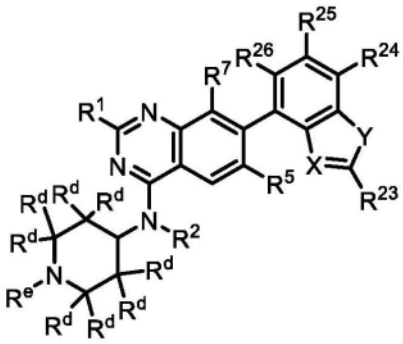
(IIE1)、



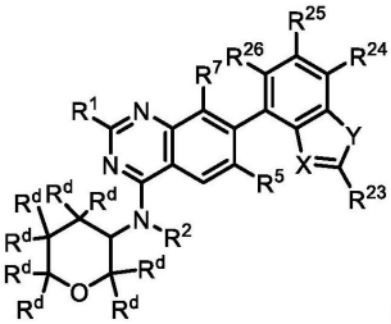
(IIF1)、



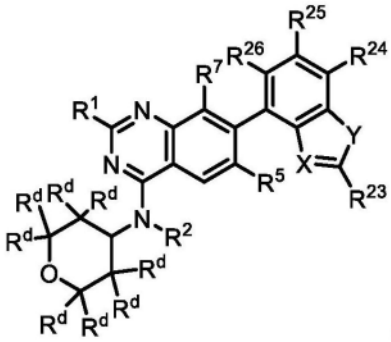
(IIG1)、



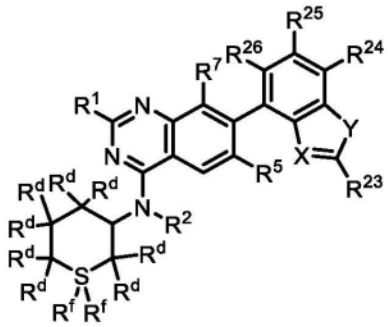
(IIH1)、



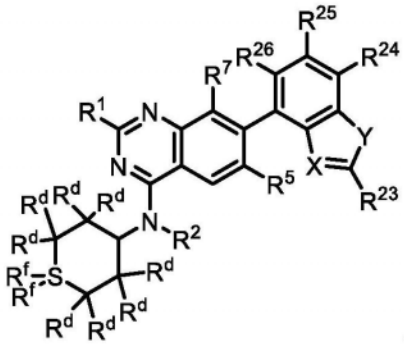
(IIJ1)、



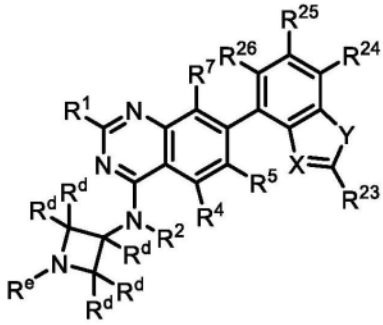
(IIK1)、



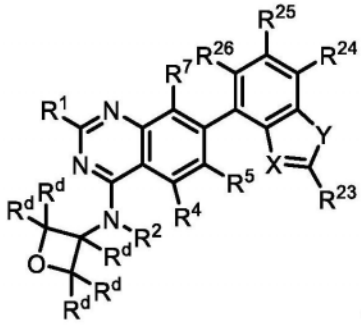
(IIL1)、



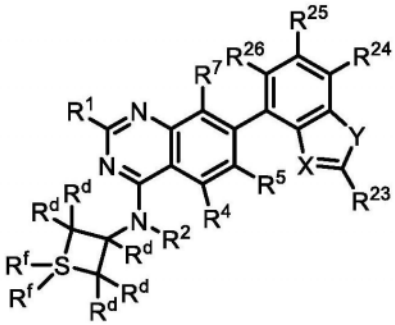
(IIM1)、



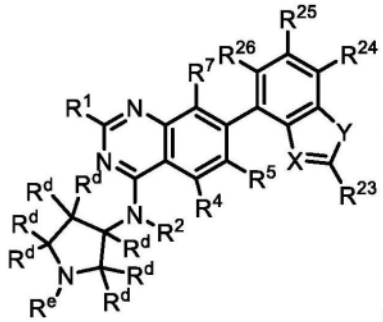
(IIN1)、



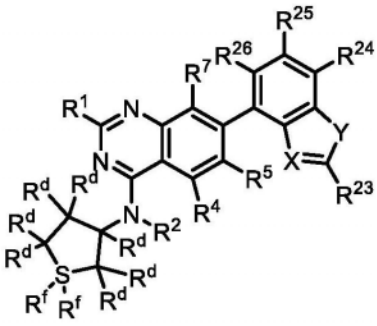
(IIP1)、



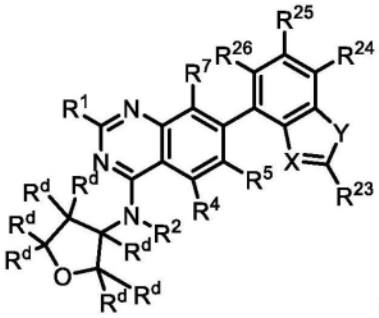
(IIQ1)、



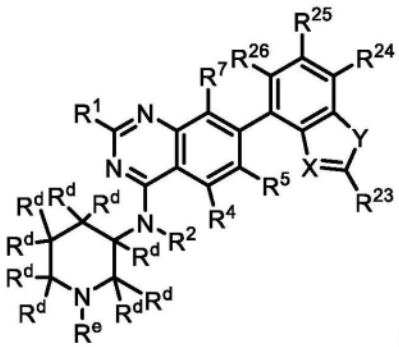
(IIR1)、



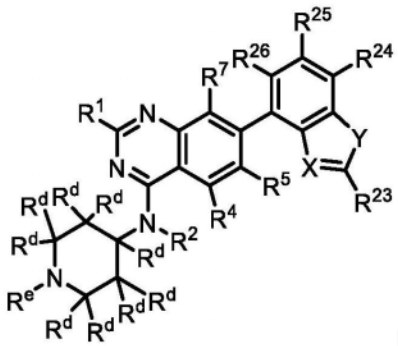
(IIS1)、



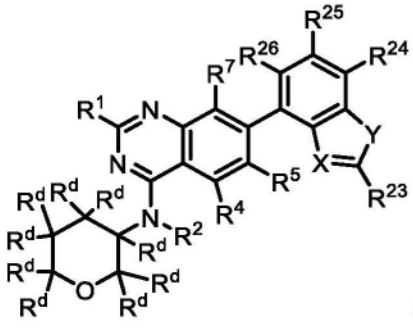
(IIT1)、



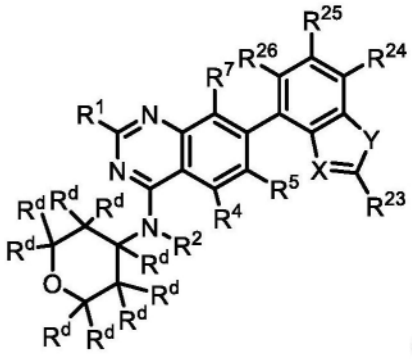
(IIU1)、



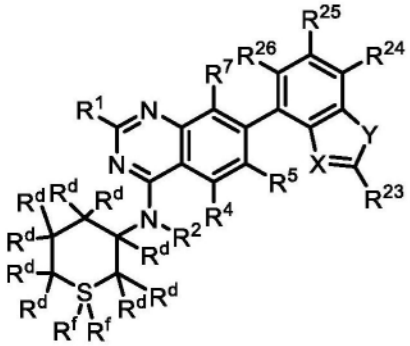
(IIV1)、



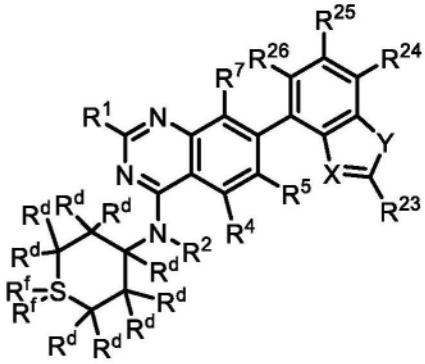
(IIW1)、



(IIX1)、



(IIY1)、



(IIZ1),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$;

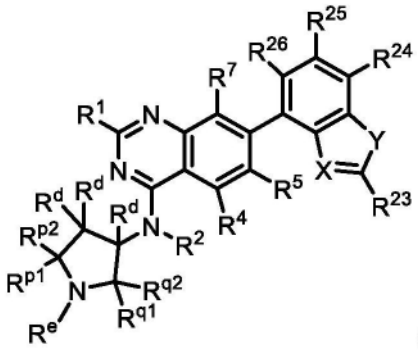
X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIAA1的化合物:



(IIAA1),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、3-6元杂环、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

(i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环;或

(ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。

30.如权利要求28或29所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

31.如权利要求28-30中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

32.如权利要求18或28所述的化合物,其中每个R^f为=O。

33.如权利要求18或28所述的化合物,其中每个R^f不存在。

34.如权利要求18或28所述的化合物,其中R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

35.如权利要求18或28所述的化合物,其中R^e为-C(O)(3-6元碳环)。

36.如权利要求18或28所述的化合物,其中R^e选自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)和-C(O)O(C_{1-6}烷基),其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。

37.如权利要求18-36中任一项所述的化合物,其中每个R^d为H。

38.如权利要求18-36中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

39.如权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

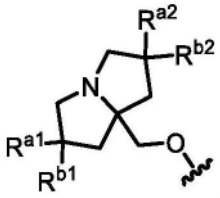
40.如权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}

取代的C_{1-6}烷基。

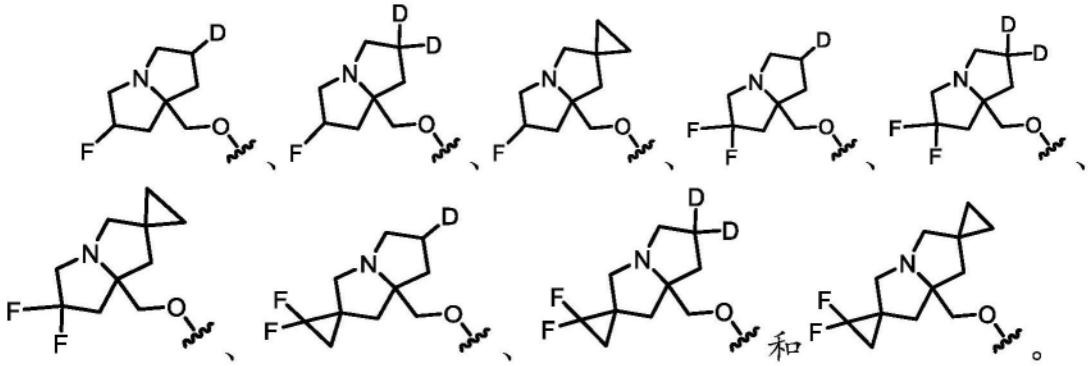
41.如权利要求40所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

42.如权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^2选自3-6元碳环。

43.如权利要求1-42中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

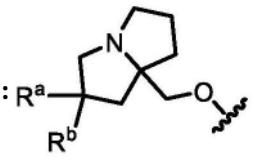
44.如权利要求43所述的化合物,其中R^1选自：，其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

45.如权利要求44所述的化合物,其中R^1选自：

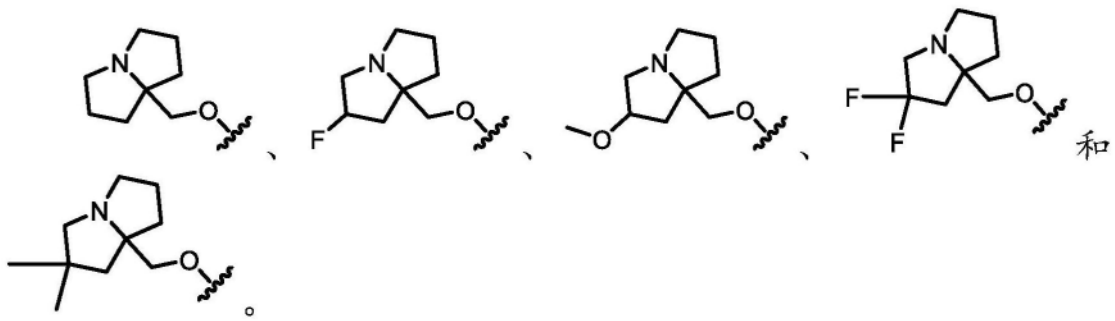


和

。

46.如权利要求43所述的化合物,其中R^1选自：，其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

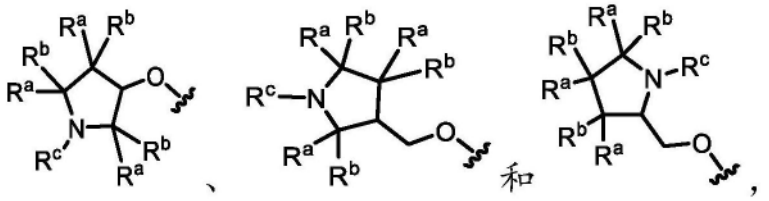
47.如权利要求46所述的化合物,其中R^1选自：



和

。

48.如权利要求43所述的化合物,其中R^1选自：

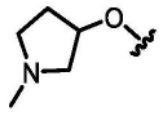
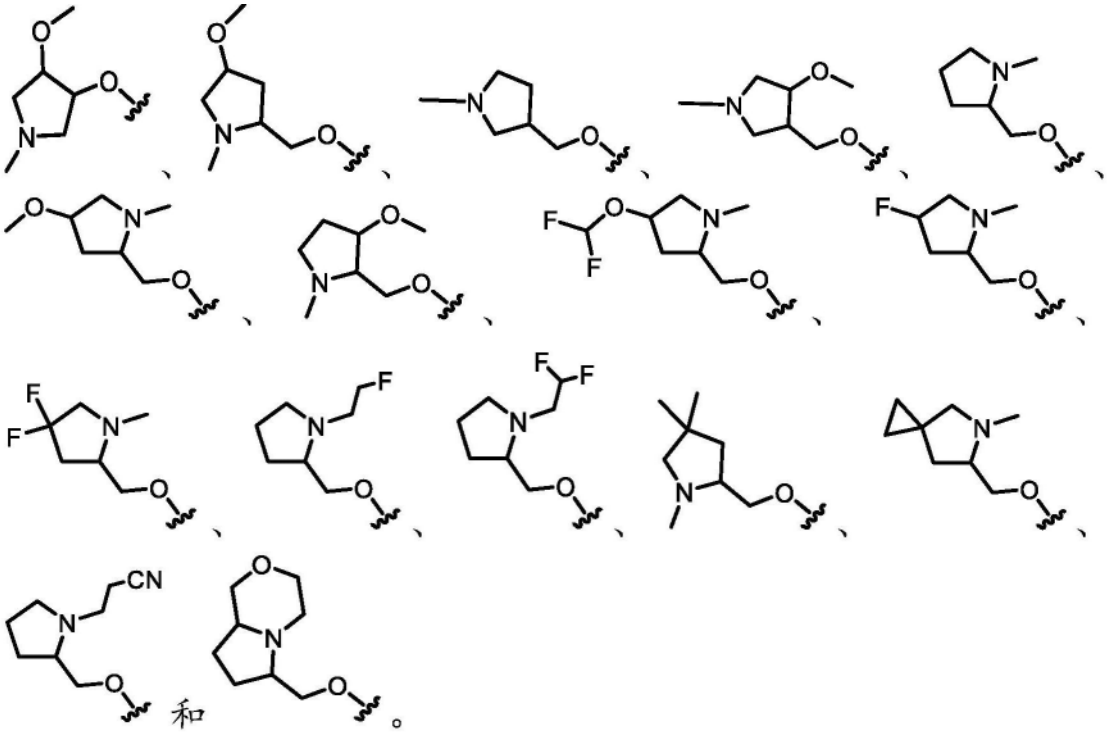


和

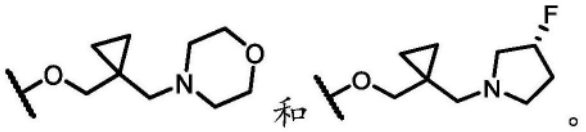
，

其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或

R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

49.如权利要求48所述的化合物,其中R^1选自:、和。

50.如权利要求1-42中任一项所述的化合物,其中R^1选自

和。

51.如权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

52.如权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

53.如权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

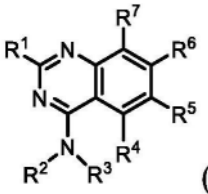
54.如权利要求53所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

55.如权利要求54所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

56.如权利要求55所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

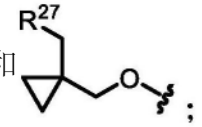
57.如权利要求1-56中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表1中所包括的化合物。

58.一种由式III'表示的化合物:



(III')

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环;

R^4为H;

R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

R^7选自卤素;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

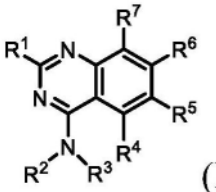
每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

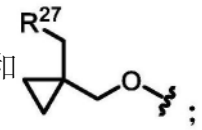
每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

59.一种由式III表示的化合物:


(III)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环，条件是当所述杂环含有额外氮原子时，所述额外氮原子被R^{11}取代；

R^4为H；

R^5选自卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

R^6为单环或双环杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

R^7选自卤素；

R^8选自杂环和烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代，并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H，其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素；

每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H；

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

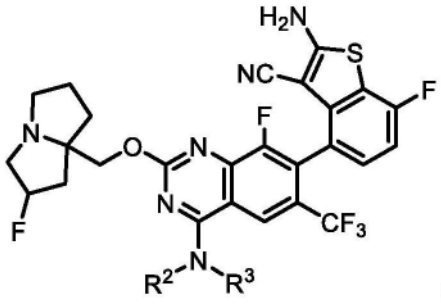
每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素；

R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环，其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；并且

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

60.如权利要求58或59所述的化合物，其中所述化合物具有式III-a：



(III-a)

或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

61.如权利要求58-60中任一项所述的化合物，其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成4-7元杂环。

62.如权利要求61所述的化合物，其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环。

63.如权利要求62所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代。

64.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吡咯烷。

65.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的氮杂环丁烷。

66.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌啶。

67.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌嗪。

68.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吗啉或硫代吗啉。

69.如权利要求58-63中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环。

70.如权利要求58-69中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

71.如权利要求58-70中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

72.如权利要求58-69中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的4-7元杂环。

73.如权利要求58-60中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成桥联杂环。

74.如权利要求73所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环。

75.如权利要求74所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环被1-4个R^{11}取代。

76.如权利要求73-75中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌啶。

77.如权利要求73-75中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌嗪。

78.如权利要求73-75中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联吗啉或硫代吗啉。

79.如权利要求73-78中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

80.如权利要求73-79中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

81.如权利要求73-78中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的桥联杂环。

82.如权利要求58-60中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形

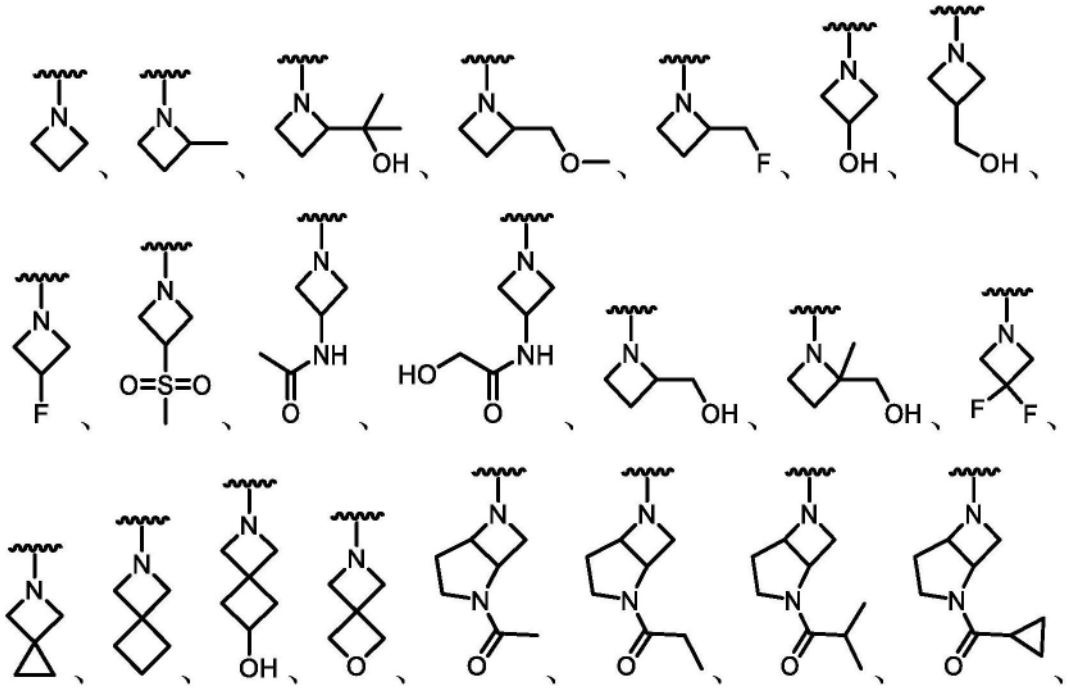
成螺环。

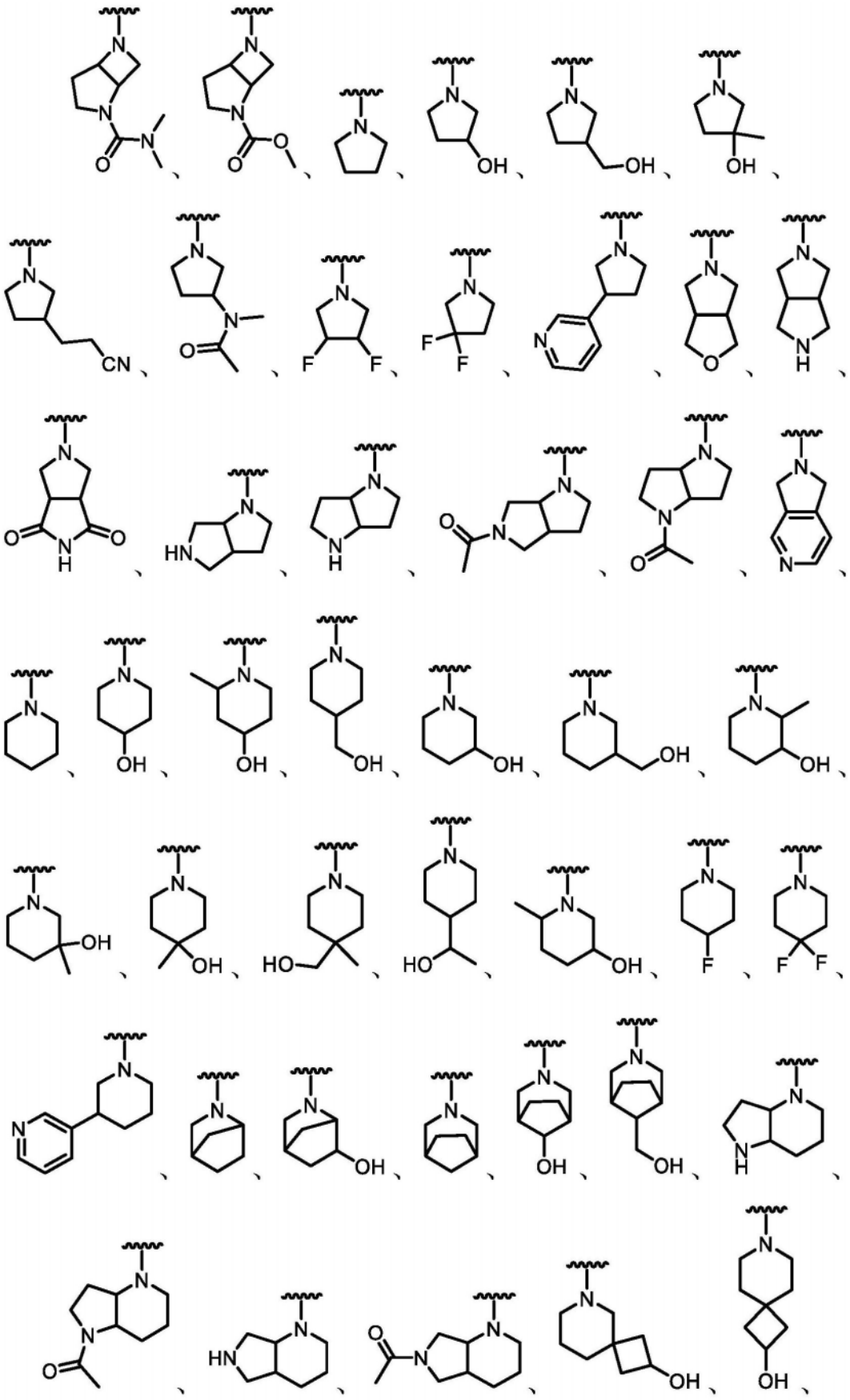
83.如权利要求58-60中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系。

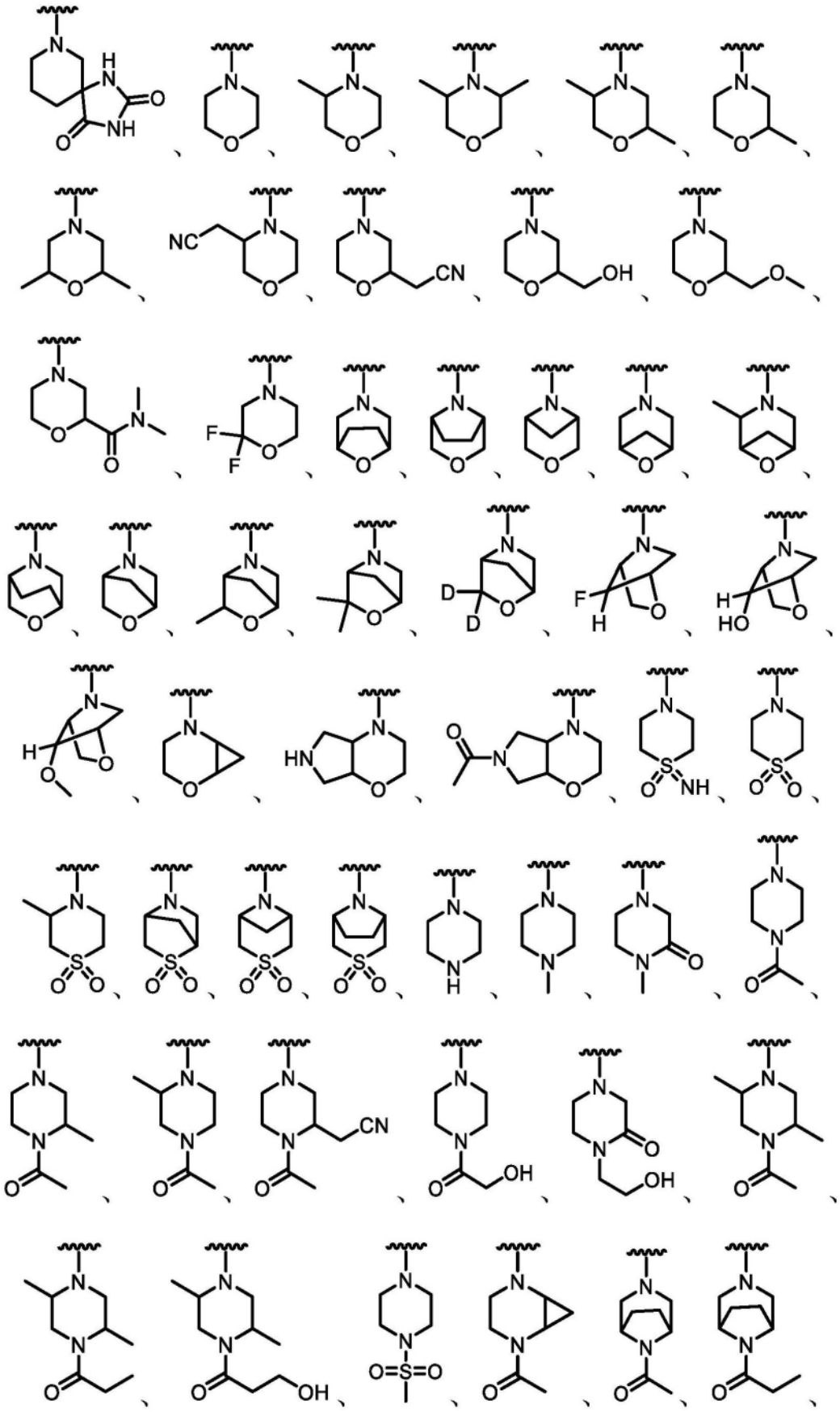
84.如权利要求58-71、73-80、82和83中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

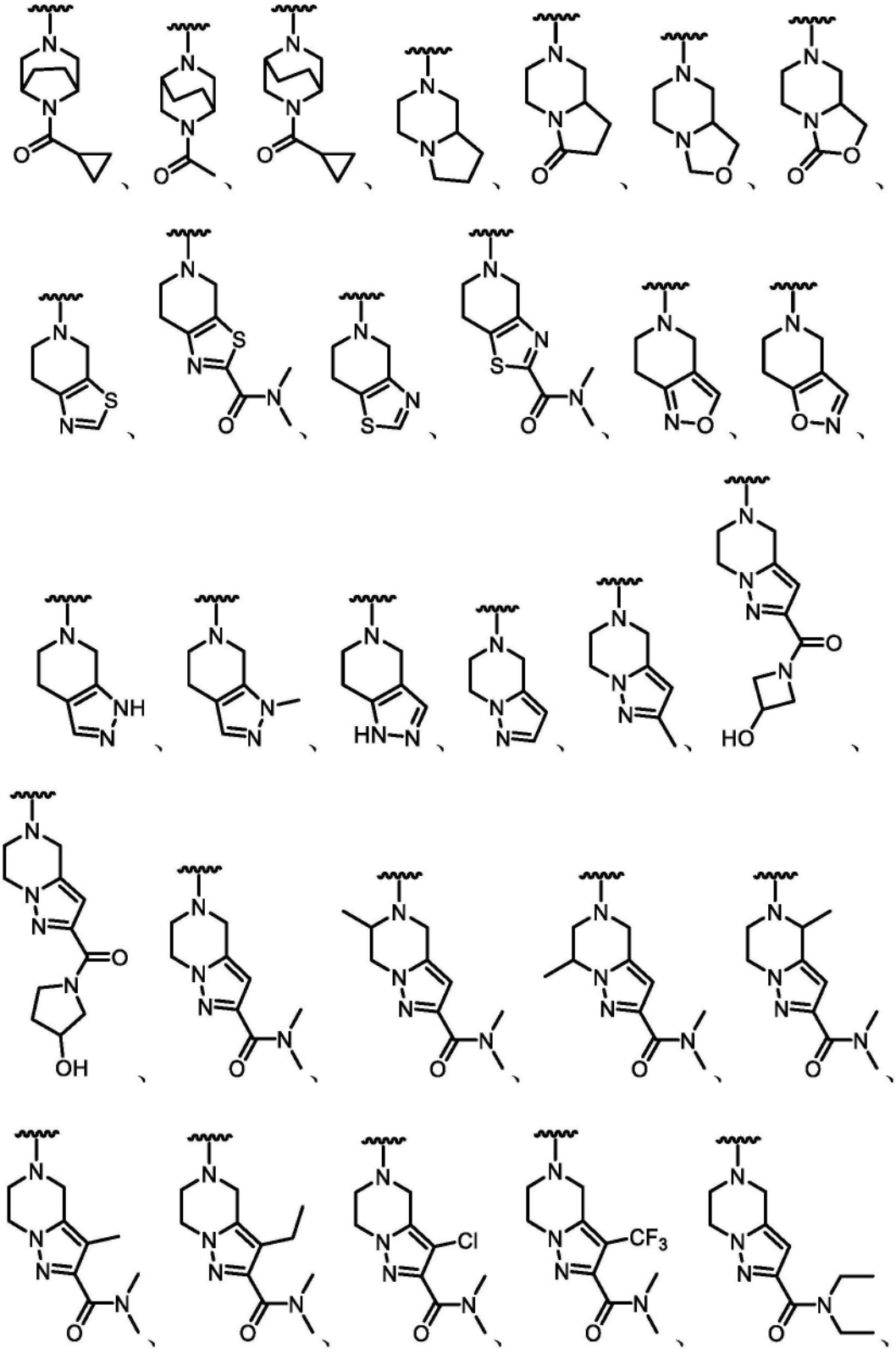
85.如权利要求84所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

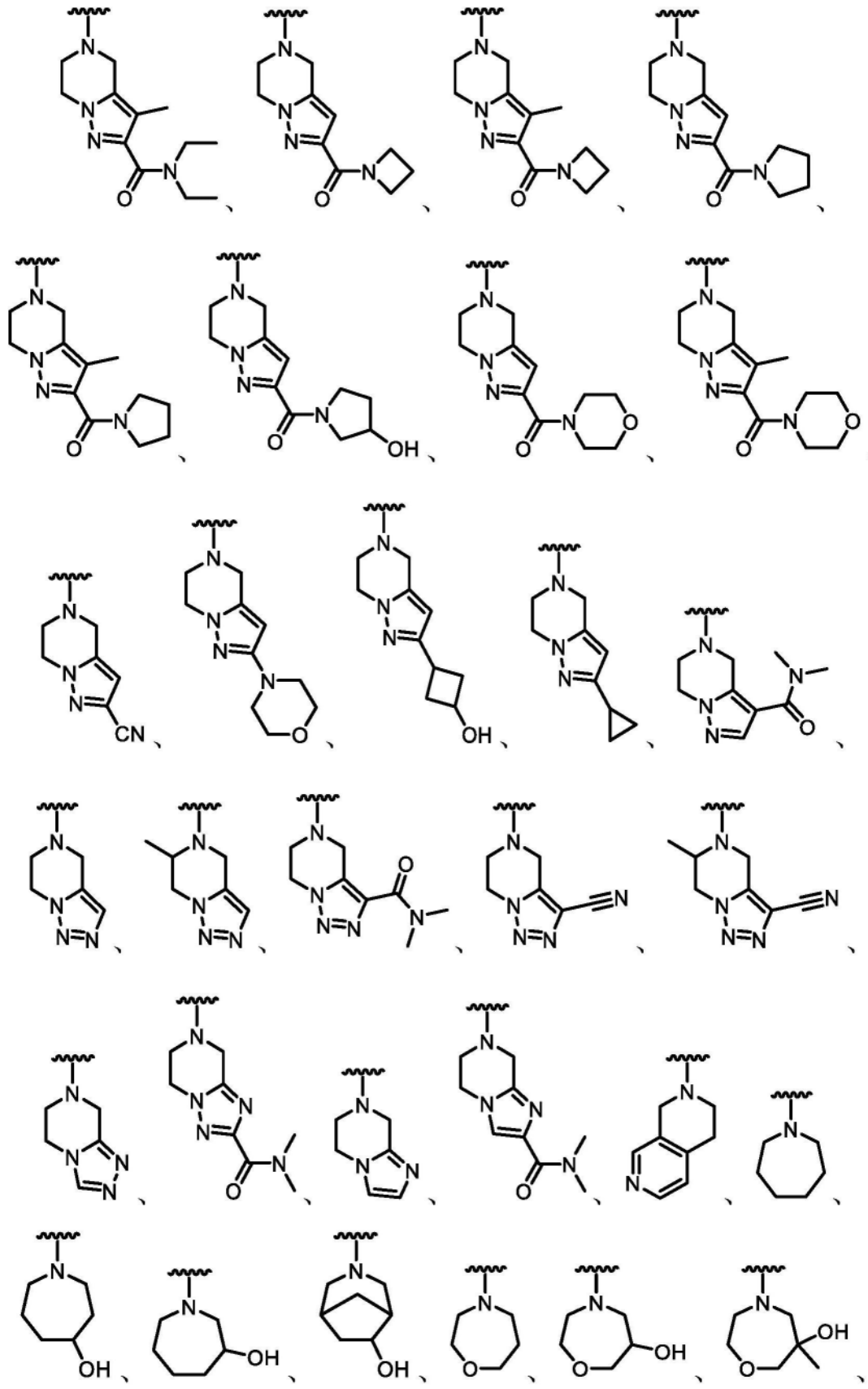
86.如权利要求58-85中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成选自以下的结构:

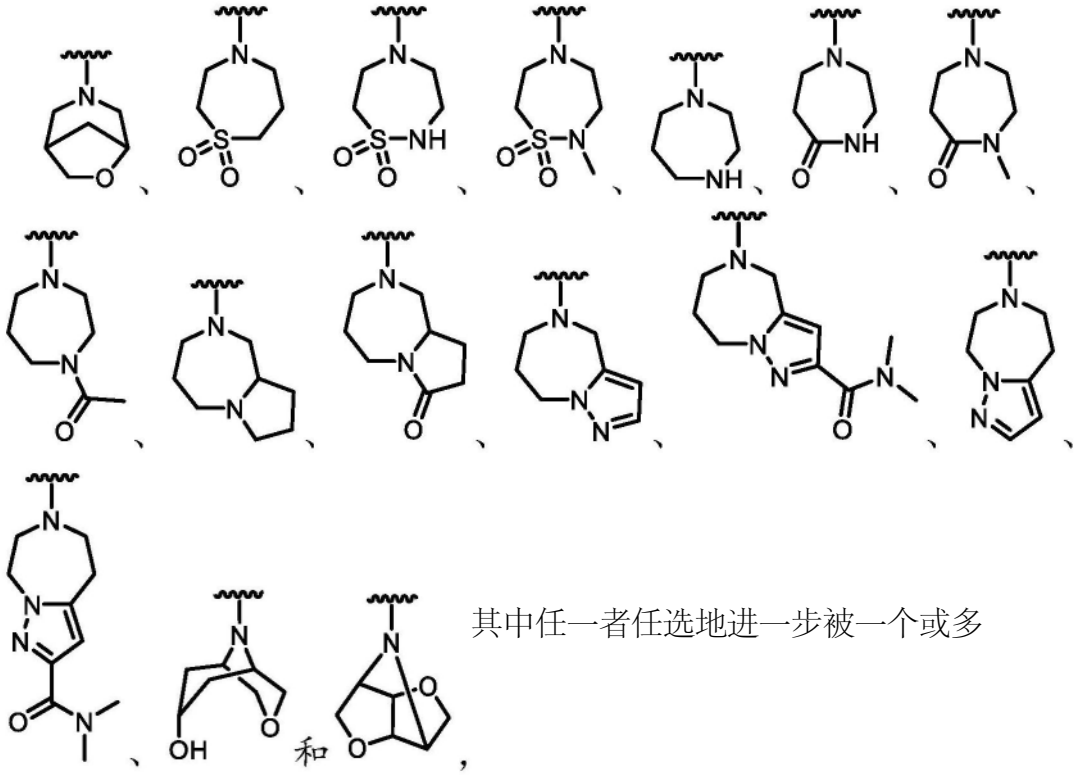






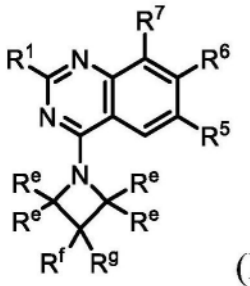






其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{11}取代。

87.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIA的化合物:



(IIIA),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^e独立地选自氘、氢、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

R^f和R^g各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或

R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

88.如权利要求87所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)

(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

89.如权利要求87所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

90.如权利要求87-89中任一项所述的化合物,其中每个R^e为氢。

91.如权利要求87-90中任一项所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

92.如权利要求91所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。

93.如权利要求91所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

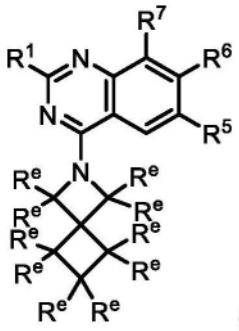
94.如权利要求91所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

95.如权利要求94所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

96.如权利要求91所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

97.如权利要求96所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的氧杂环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

98.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIB的化合物:



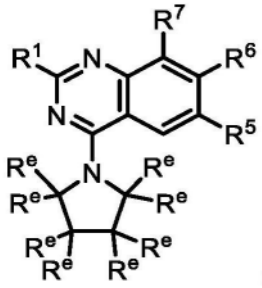
(IIIB),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

99.如权利要求98所述的化合物,其中每个R^e为氢。

100.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC的化合物:



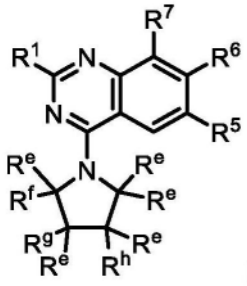
(IIIC),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

101.如权利要求100所述的化合物,其中每个R^e为氢。

102.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC1的化合物:



(IIIC1),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷

基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

R^f、R^g和R^h各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任选地其中

(i)R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环或5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;或

(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环或5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

103.如权利要求102所述的化合物,其中每个R^e为氢。

104.如权利要求102或103所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

105.如权利要求104所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

106.如权利要求104所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

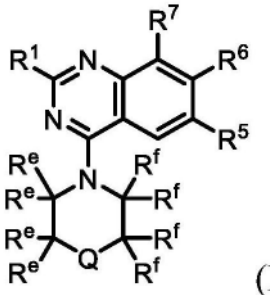
107.如权利要求102或103所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

108.如权利要求107所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

109.如权利要求107所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷

基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

110.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIID的化合物:



(IIID),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

Q选自CR^hR^j、NR^g、O、S和SO_2;

每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

(i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

(ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

(iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

(iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;

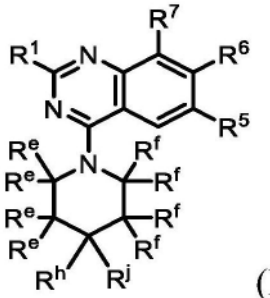
R^g在存在时为R^{11};并且

R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或R^h和R^e或R^h和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环。

111.如权利要求110所述的化合物,其中Q为NR^g,并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

112.如权利要求110所述的化合物,其中Q为O。

113.如权利要求110所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIE的化合物:



(IIIE),

或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

114.如权利要求113所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

115.如权利要求113或114所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

116.如权利要求113-115中任一项所述的化合物,其中R^h和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

117.如权利要求113-115中任一项所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

118.如权利要求113所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成3-4元碳环或杂环。

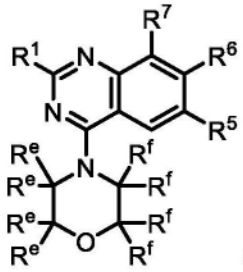
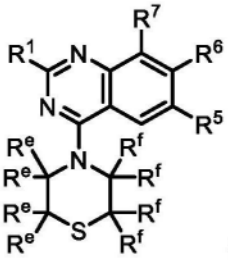
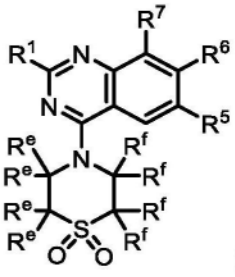
119.如权利要求118所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代的3-4元碳环或杂环。

120.如权利要求118所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

121.如权利要求118-120中任一项所述的化合物,其中并无一个或多个R^e和/或一个或多个R^f的组合连接在一起以形成环。

122.如权利要求118-121中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

123.如权利要求110所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物:

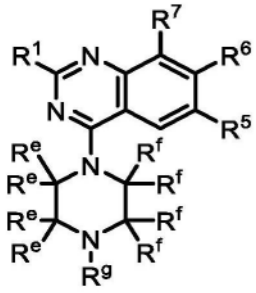

(IIIF)、

(IIIG)或

(IIIH),

或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

124.如权利要求123所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

125.如权利要求123所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

126.如权利要求110所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIJ的化合物:

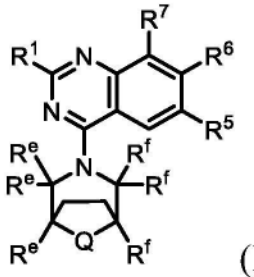
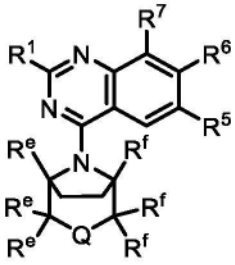
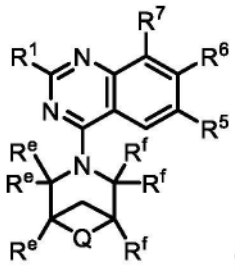

(IIIJ),

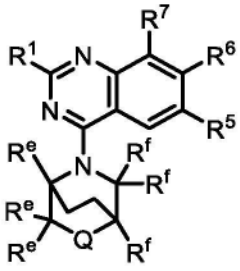
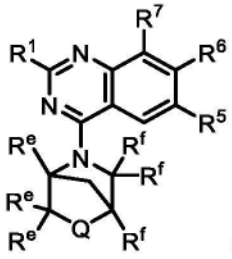
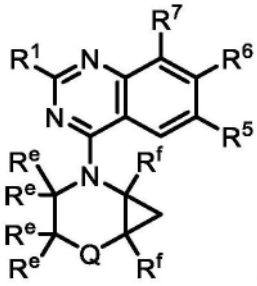
或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

127.如权利要求126所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

128.如权利要求126所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

129.如权利要求110-128中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR的化合物:


(IIIK)、

(IIIL)、

(IIIM)、

(IIIN)、

(IIIP)、

(IIIQ)或

(IIIR),

或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;

R^g在存在时为R^{11};并且

R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢。

130.如权利要求129所述的化合物,其中Q选自CR^hR^j、NR^g和O。

131.如权利要求130所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

132.如权利要求131所述的化合物,其中R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

133.如权利要求132所述的化合物,其中R^h和/或R^j在存在时各自独立地选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

134.如权利要求131所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

135.如权利要求130所述的化合物,其中Q为NR^g。

136.如权利要求135所述的化合物,其中R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

137.如权利要求130所述的化合物,其中Q为O。

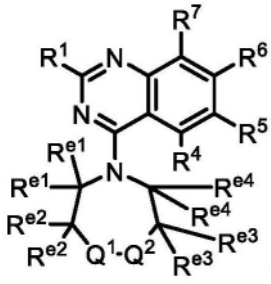
138.如权利要求129所述的化合物,其中Q为S或SO_2。

139.如权利要求129-138中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

140.如权利要求139所述的化合物,其中每个R^e和/或R^f独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

141.如权利要求140所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

142.如权利要求58-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIS的化合物:



(IIIS)

或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

Q^1选自NR^{g1}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

Q^2选自NR^{g2}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

R^{g1}和R^{g2}在存在时独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

每个R^h不存在或在存在时独立地选自=O、=$N(R^{14})$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

每个R^i和R^j在存在时独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,

其中

(i)R^{e2}和R^{e3}任选地连接在一起以形成5-6元环;或

(ii)当Q^2为NR^{g2}时,R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

143.如权利要求142所述的化合物,其中Q^1和Q^2各自为CR^iR^j。

144.如权利要求143所述的化合物,其中至少一个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

145.如权利要求144所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

146.如权利要求143所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

147.如权利要求142所述的化合物,其中Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2}。

148.如权利要求147所述的化合物,其中R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基。

149.如权利要求147所述的化合物,其中R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

150.如权利要求142所述的化合物,其中Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1}。

151.如权利要求150所述的化合物,其中R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

152.如权利要求150或151所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

153.如权利要求142所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O。

154.如权利要求153所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

155.如权利要求153所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

156.如权利要求142所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2。

157.如权利要求156所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

158.如权利要求156所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

159.如权利要求156-158中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

160.如权利要求142-159中任一项所述的化合物,其中每个R^i和R^j为氢。

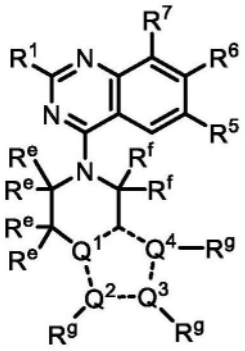
161.如权利要求142所述的化合物,其中(i)NR^{g1}和Q^2为SR^h_2,或(ii)NR^{g2}和Q^1为SR^h_2。

162.如权利要求161所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

163.如权利要求161所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

164.如权利要求161-163中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

165.如权利要求59-86中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIT的化合物:



(IIIT),

或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

虚线表示单键或双键,使得含有Q^1、Q^2、Q^3和Q^4的环为芳族;

Q^1、Q^2、Q^3和Q^4独立地选自C、N、O和S,其中Q^1、Q^2、Q^3和Q^4中的至少一者为N;

每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;并且

每个R^g不存在或独立地选自R^{11}和氢。

166.如权利要求165所述的化合物,其中Q^1为C。

167.如权利要求166所述的化合物,其中Q^2为C,Q^3为N,并且Q^4为N。

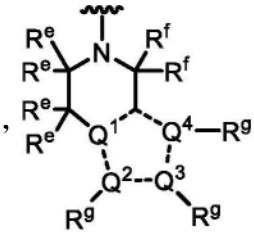
168.如权利要求165所述的化合物,其中Q^1为N。

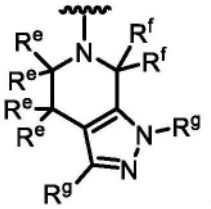
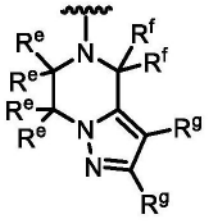
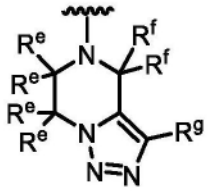
169.如权利要求168所述的化合物,其中Q^2为N,并且Q^3和Q^4为C。

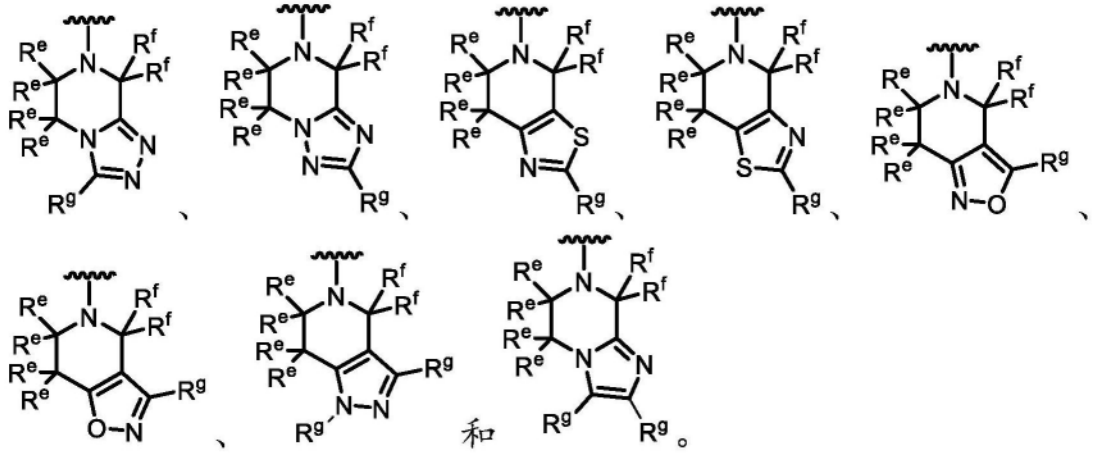
170.如权利要求168所述的化合物,其中Q^2和Q^3为N,并且Q^4为C。

171.如权利要求168所述的化合物,其中Q^3和Q^4为N,并且Q^2为C。

172.如权利要求168所述的化合物,其中Q^2和Q^4为N,并且Q^3为C。

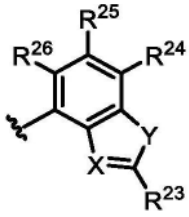
173.如权利要求165所述的化合物,其中,具有选自以下的结构:

、、、



174.如权利要求165-173中任一项所述的化合物,其中每个R^g为氢或不存在。

175.如权利要求58-174中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

176.如权利要求175所述的化合物,其中R^6选自: 其中:

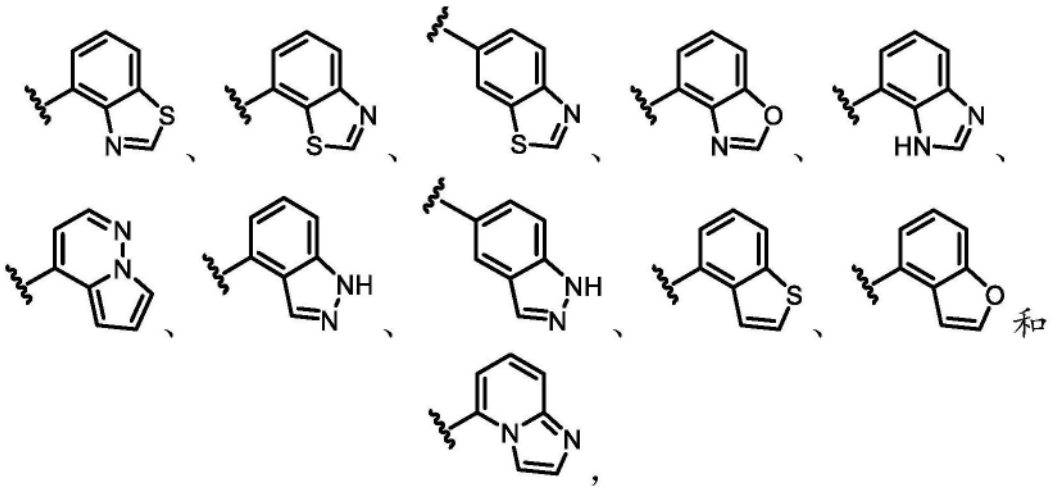
X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

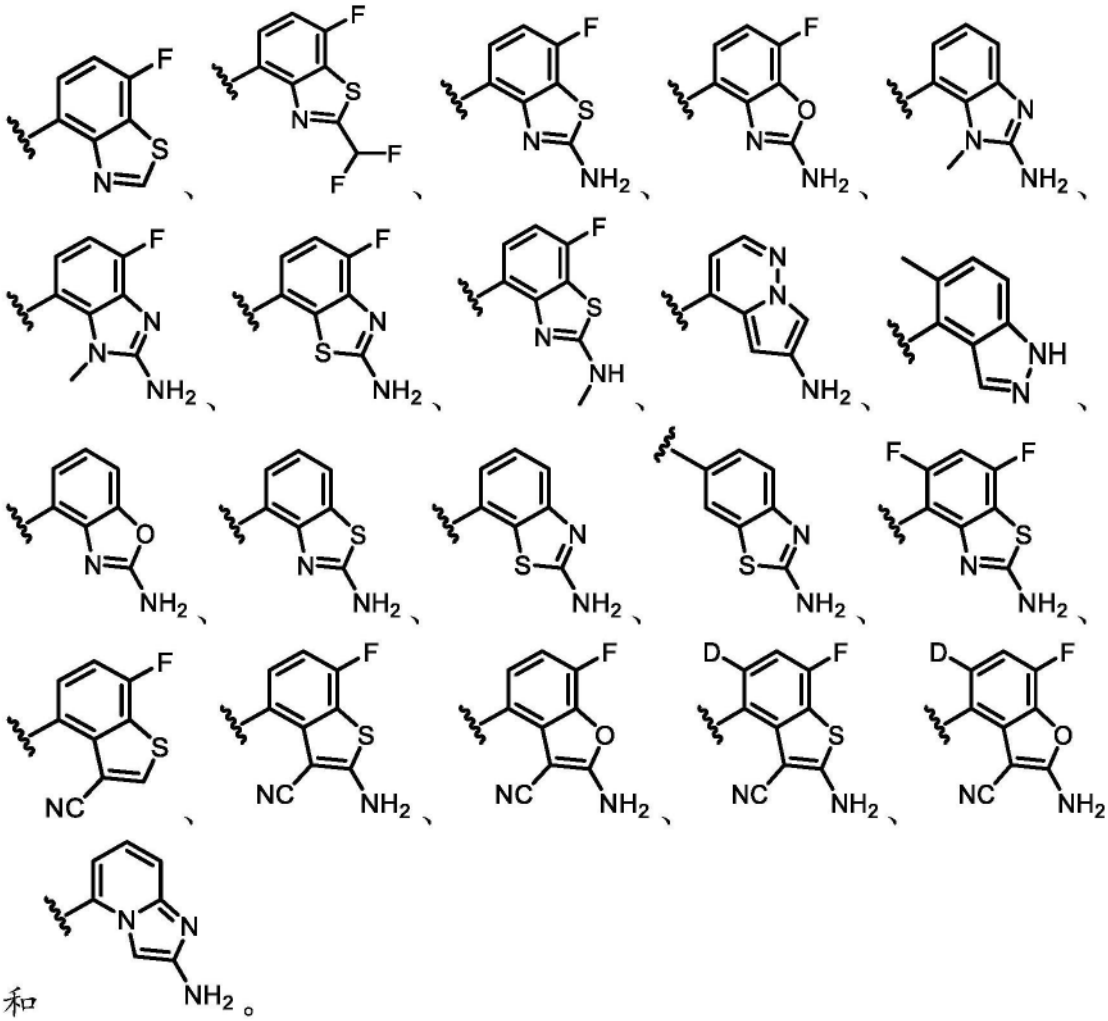
R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

177.如权利要求175或176所述的化合物,其中R^6选自:



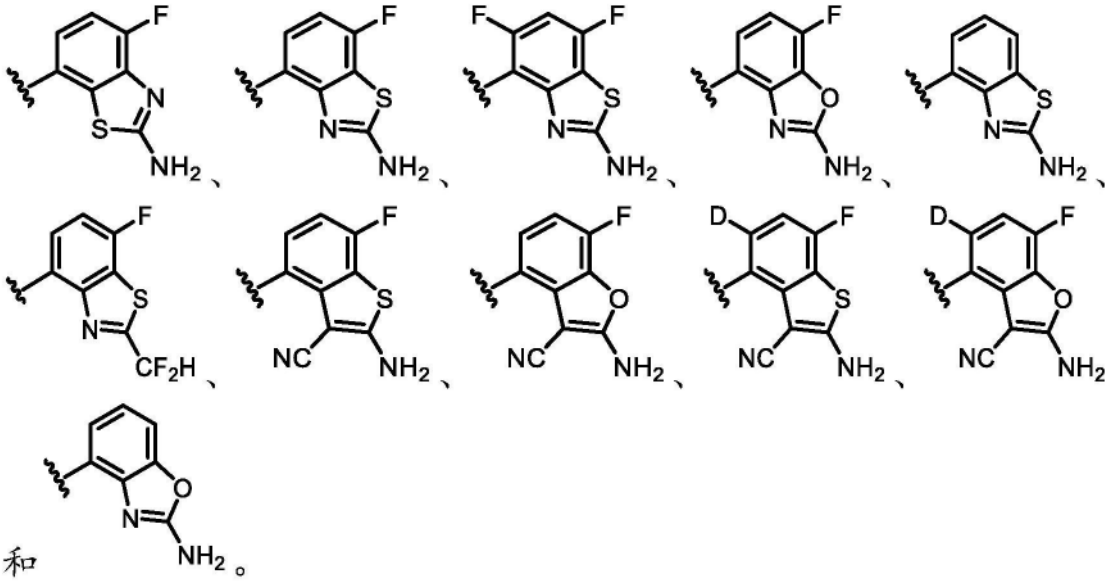
其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

178.如权利要求175-177中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



和 。

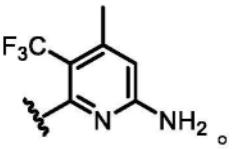
179.如权利要求175-178中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



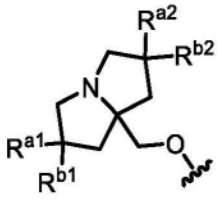
和 。

180.如权利要求58-174中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

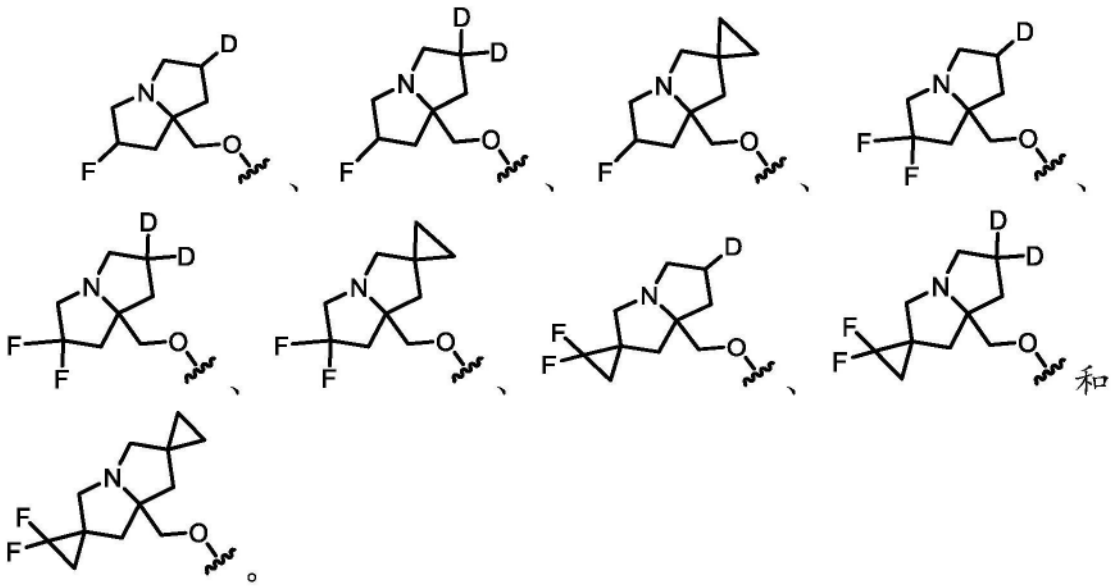
181.如权利要求180所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

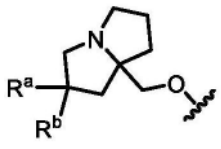
182.如权利要求181所述的化合物,其中R^6具有结构。

183.如权利要求58-182中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

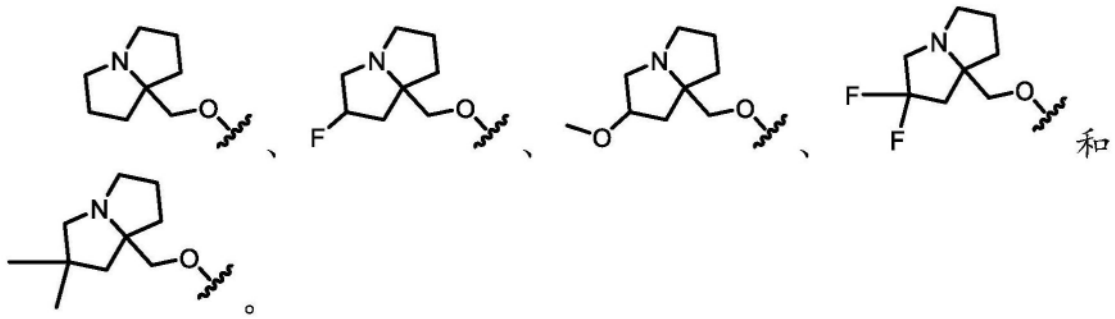
184.如权利要求183所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

185.如权利要求184所述的化合物,其中R^1选自:

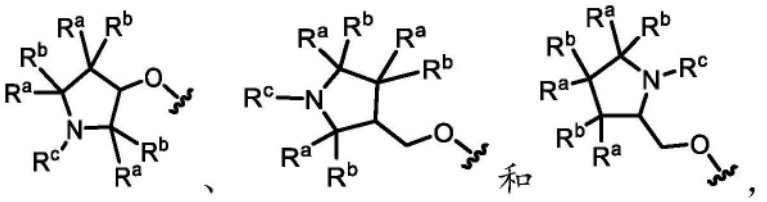


186.如权利要求183所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

187.如权利要求186所述的化合物,其中R^1选自:

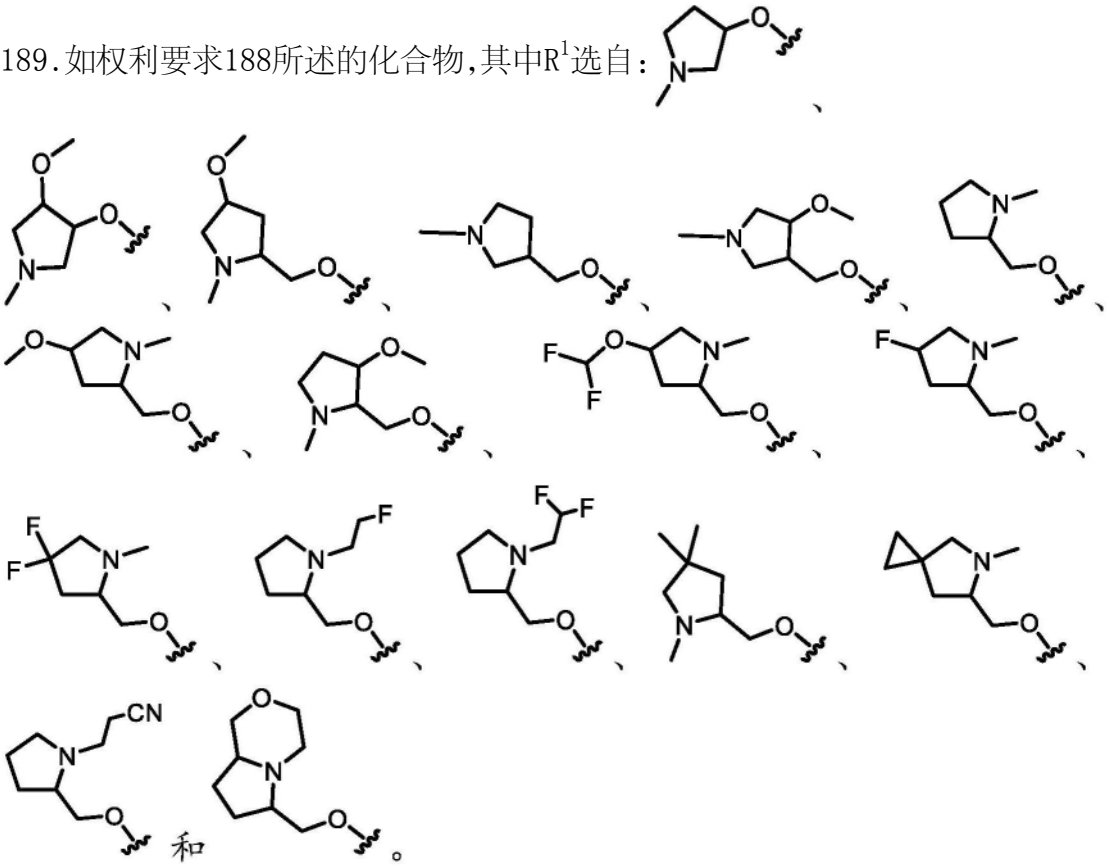


188.如权利要求183所述的化合物,其中R^1选自:

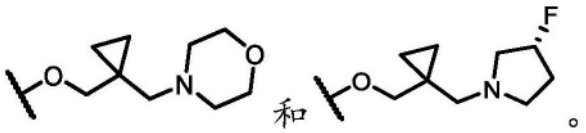


其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

189.如权利要求188所述的化合物,其中R^1选自:



190.如权利要求58-182中任一项所述的化合物,其中R^1选自



。

191.如权利要求58-190中任一项所述的化合物,其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

192.如权利要求58-191中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

193.如权利要求58-191中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

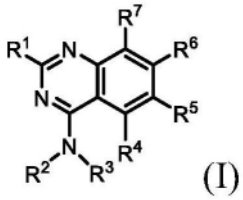
194.如权利要求193所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

195.如权利要求194所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

196.如权利要求195所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

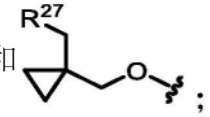
197.如权利要求58-196中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表2中所包括的化合物。

198.一种由式I表示的化合物:



(I)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

R^4为H;

R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

R^7选自卤素、-CN和H;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

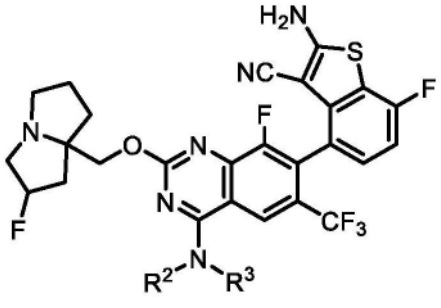
每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

199.如权利要求198所述的化合物,其中所述化合物具有式I-a:



(I-a)

或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

200.如权利要求198或199所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。

201.如权利要求200所述的化合物,其中R^3为被1-4个R^{10}取代的3-6元碳环。

202.如权利要求200所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丙烷。

203.如权利要求200所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丁烷。

204.如权利要求200所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环戊烷。

205.如权利要求200所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环己烷。

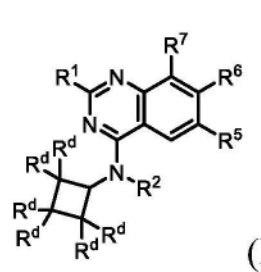
206.如权利要求198-200中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环。

207.如权利要求198-200中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环。

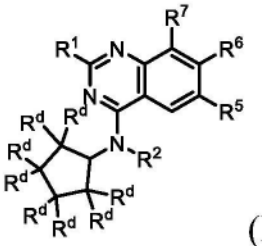
208.如权利要求198-207中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

209.如权利要求198-208中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

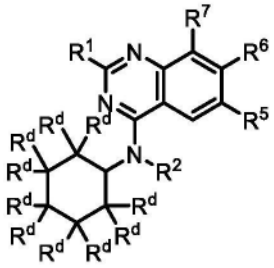
210.如权利要求198-209中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA、IB、IC、ID、IE或IF的化合物:



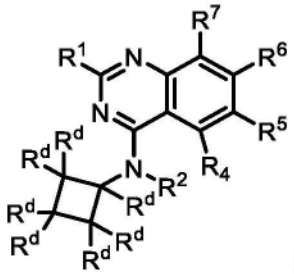
(IA)、



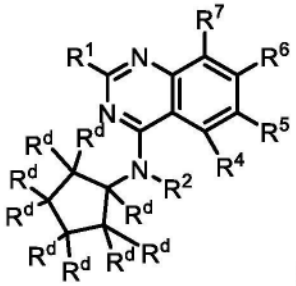
(IB)、



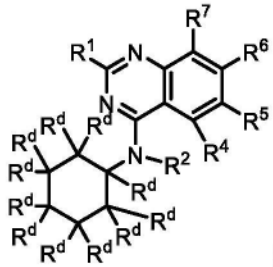
(IC)、



(ID)、



(IE)、



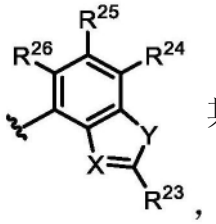
(IF),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

211.如权利要求210所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

212.如权利要求211所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

213.如权利要求198-212中任一项所述的化合物,其中R^6选自:其中:

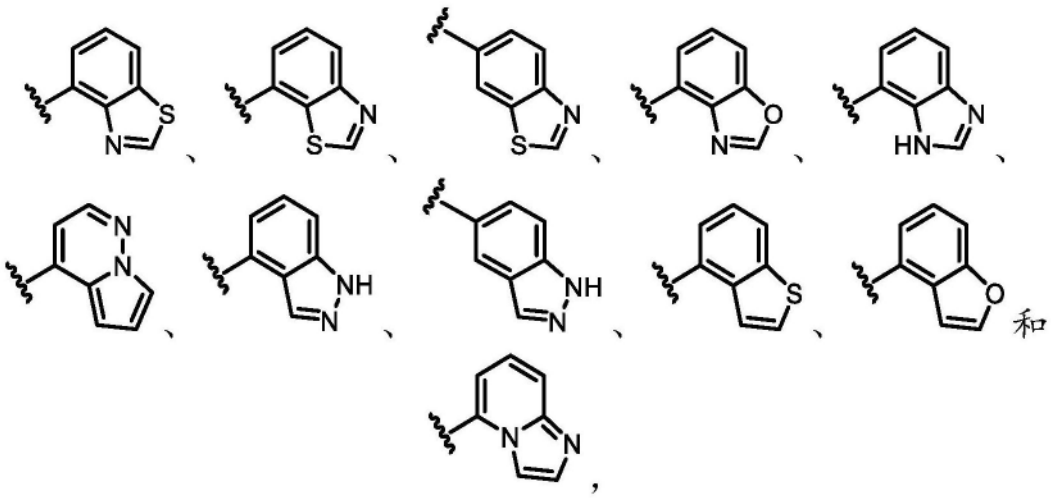
X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

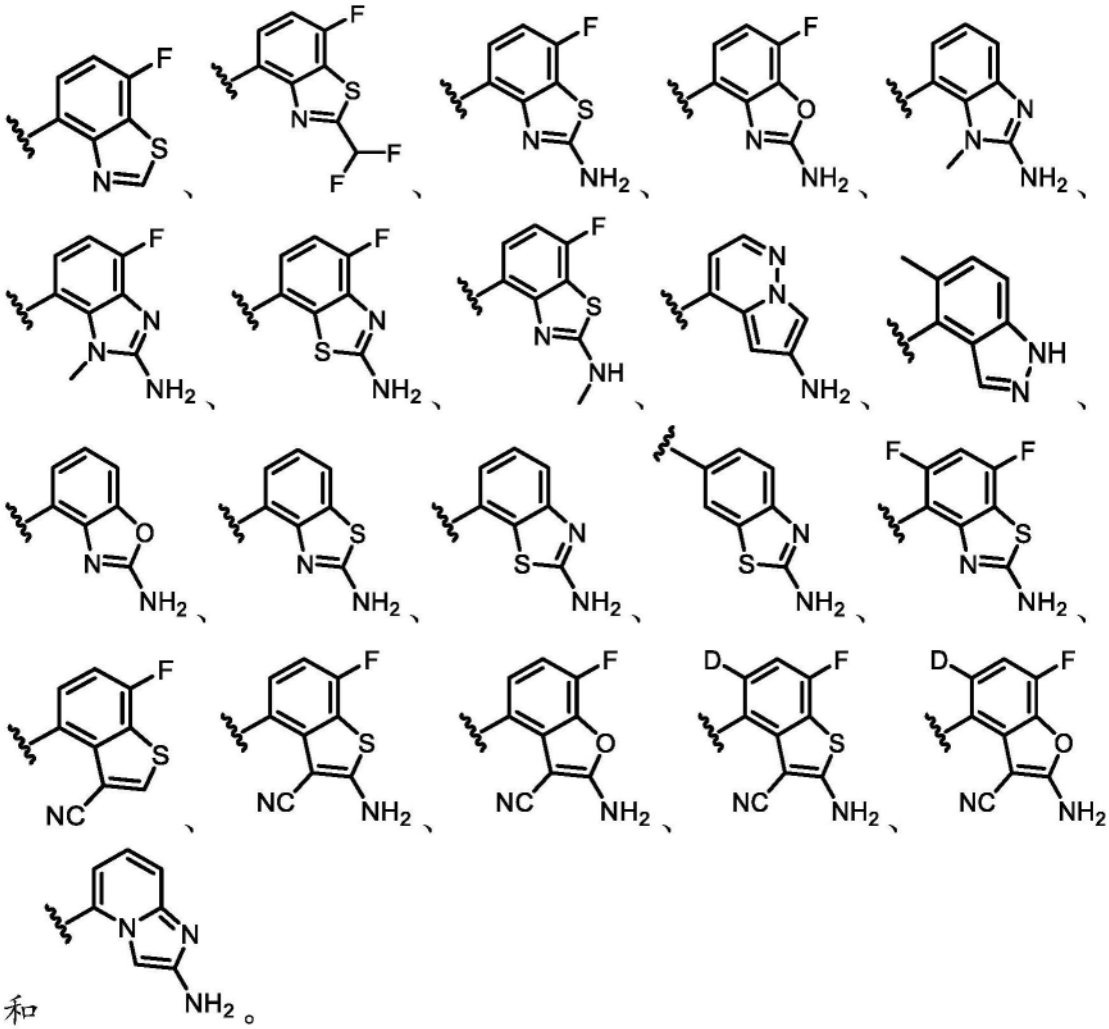
R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

214.如权利要求198-213中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



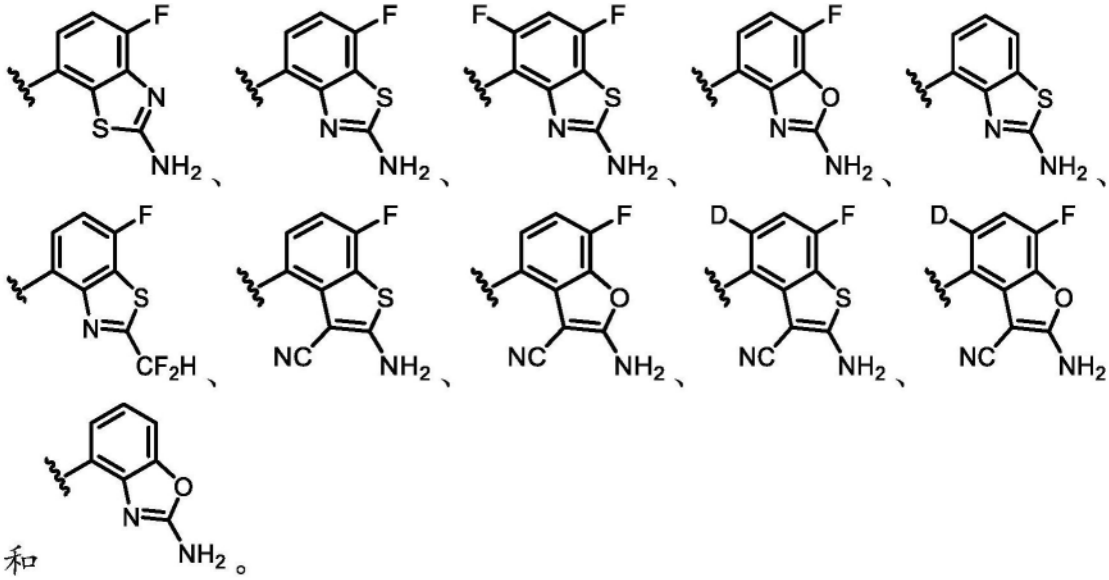
其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

215.如权利要求198-214中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



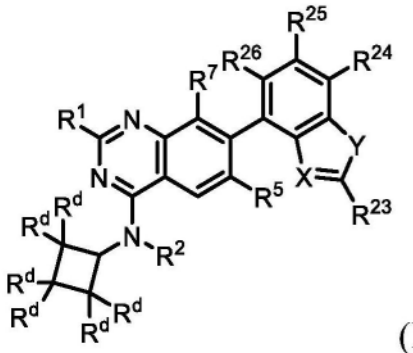
和 。

216.如权利要求198-215中任一项所述的化合物，其中R^6选自：

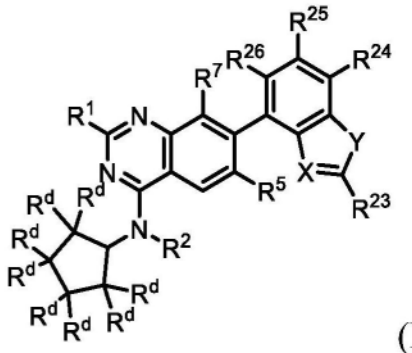


和 。

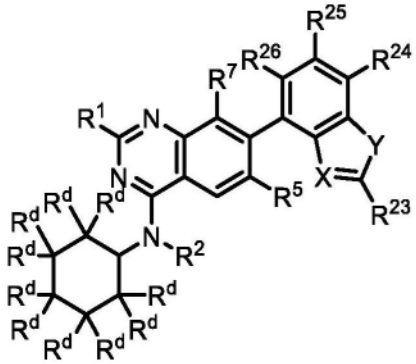
217.如权利要求198-216中任一项所述的化合物，其中所述化合物为根据式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1的化合物：



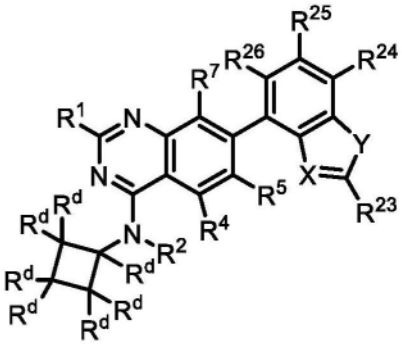
(IA1)、



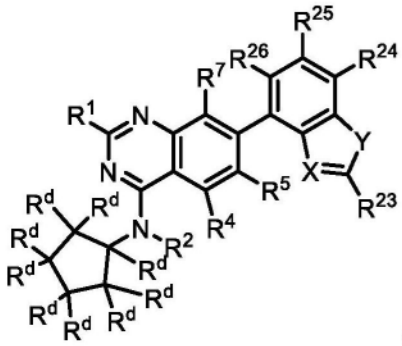
(IB1)、



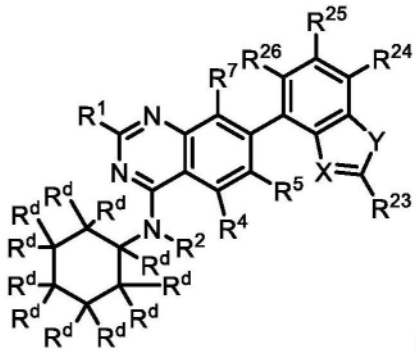
(IC1)、



(ID1)、



(IE1)、



(IF1),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

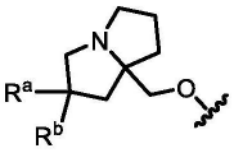
R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

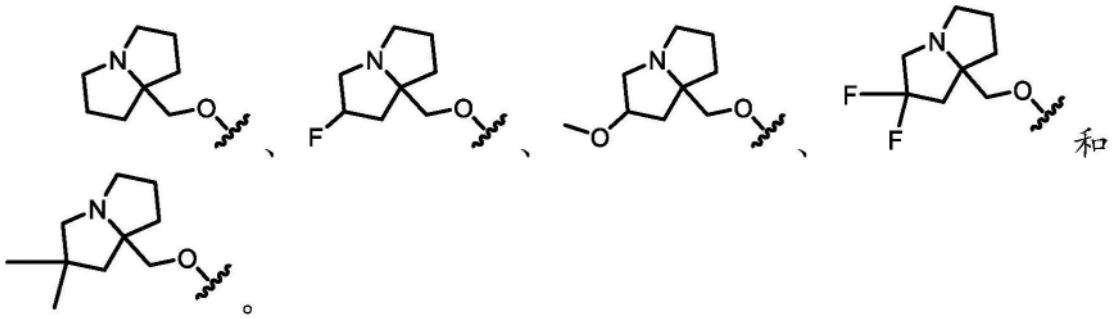
218.如权利要求217所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

219.如权利要求217或218所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

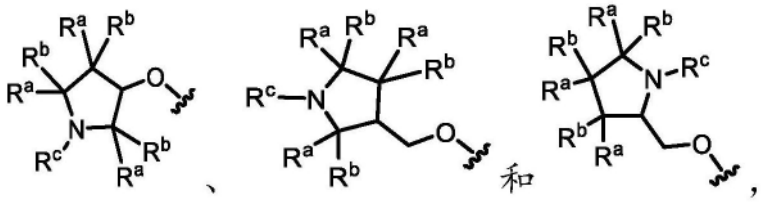
220.如权利要求198-219中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

221.如权利要求220所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

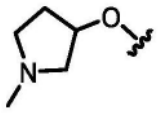
222.如权利要求221所述的化合物,其中R^1选自:

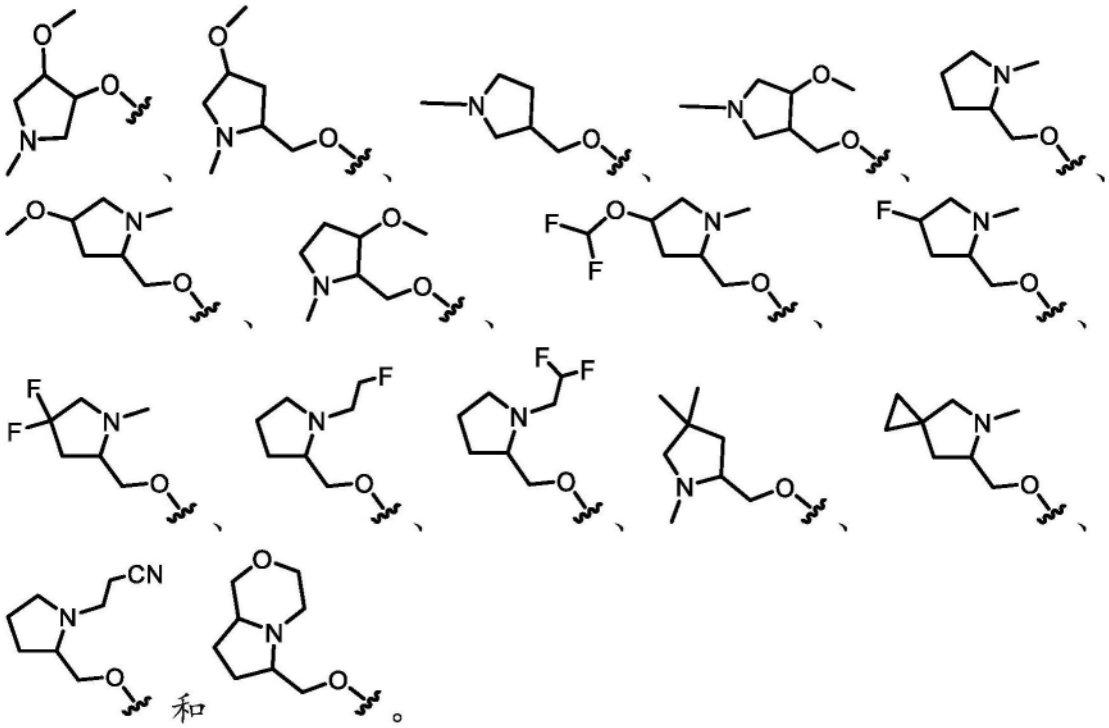


223.如权利要求220所述的化合物,其中R^1选自:

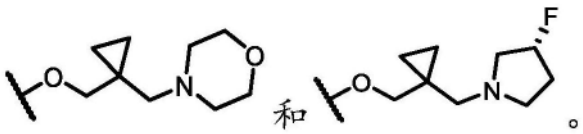


其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

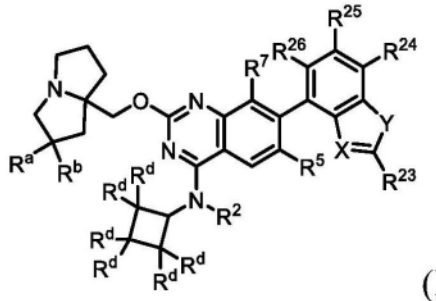
224.如权利要求223所述的化合物,其中R^1选自:、



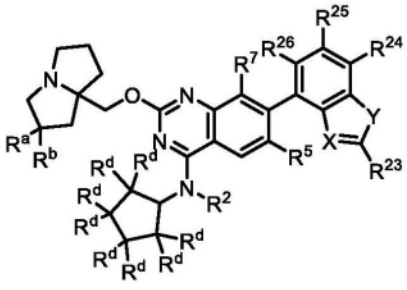
225.如权利要求198-219中任一项所述的化合物，其中R^1选自



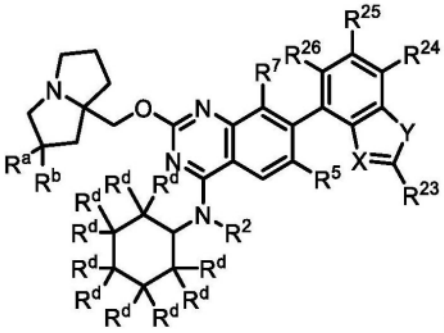
226.如权利要求198-225中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2的化合物:



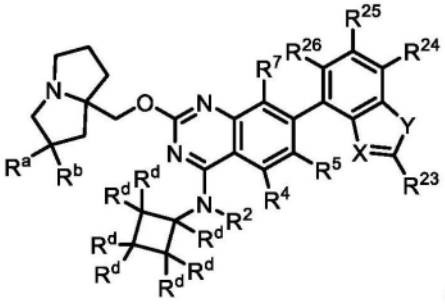
(IA2)、



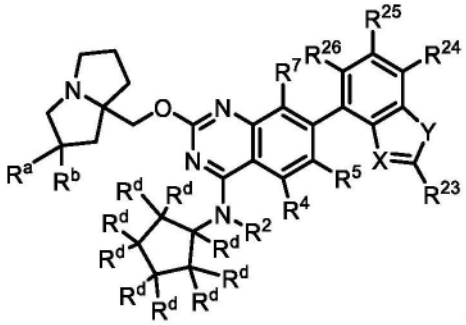
(IB2)、



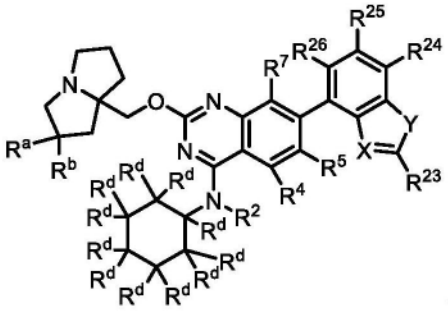
(IC2)、



(ID2)、



(IE2)、



(IF2),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

227.如权利要求226所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

228.如权利要求226或227所述的化合物,其中R^b为H。

229.如权利要求226-228中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

230.如权利要求226-229中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

231.如权利要求198-230中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

232.如权利要求198-230中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

233.如权利要求232所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

234.如权利要求198-223中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

235.如权利要求198-223中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

236.如权利要求198-223中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

237.如权利要求236所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

238.如权利要求237所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

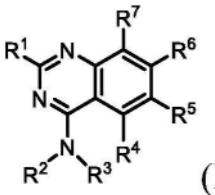
239.如权利要求238所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

240.如权利要求198-239中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

241.如权利要求198-239中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

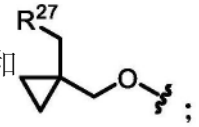
242.如权利要求198-239中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

243.一种由式IV表示的化合物:



(IV)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

R^4为H;

R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

R^7选自卤素、-CN和H;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、3-6元杂环、5-6元杂芳基、苯基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何3-6元杂环或5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

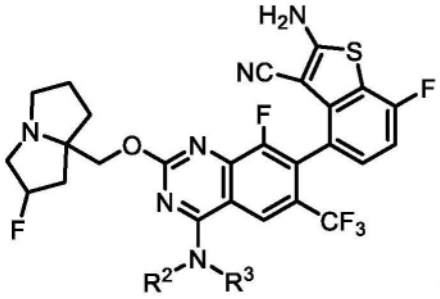
每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

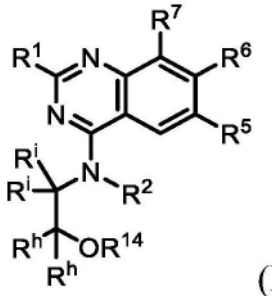
244.如权利要求243所述的化合物,其中所述化合物具有式IV-a:



(IV-a)

或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

245.如权利要求243或244所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVA的化合物:



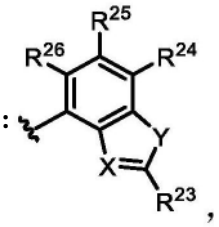
(IVA),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10}。

246.如权利要求245所述的化合物,其中每个R^i和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

247.如权利要求245或246所述的化合物,其中R^{14}为H。

248.如权利要求243-247中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,其中:

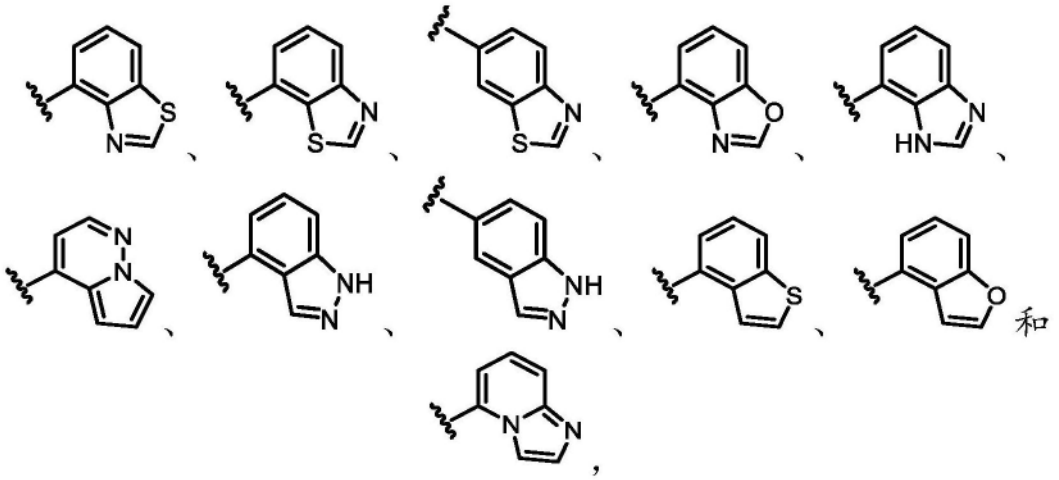
X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

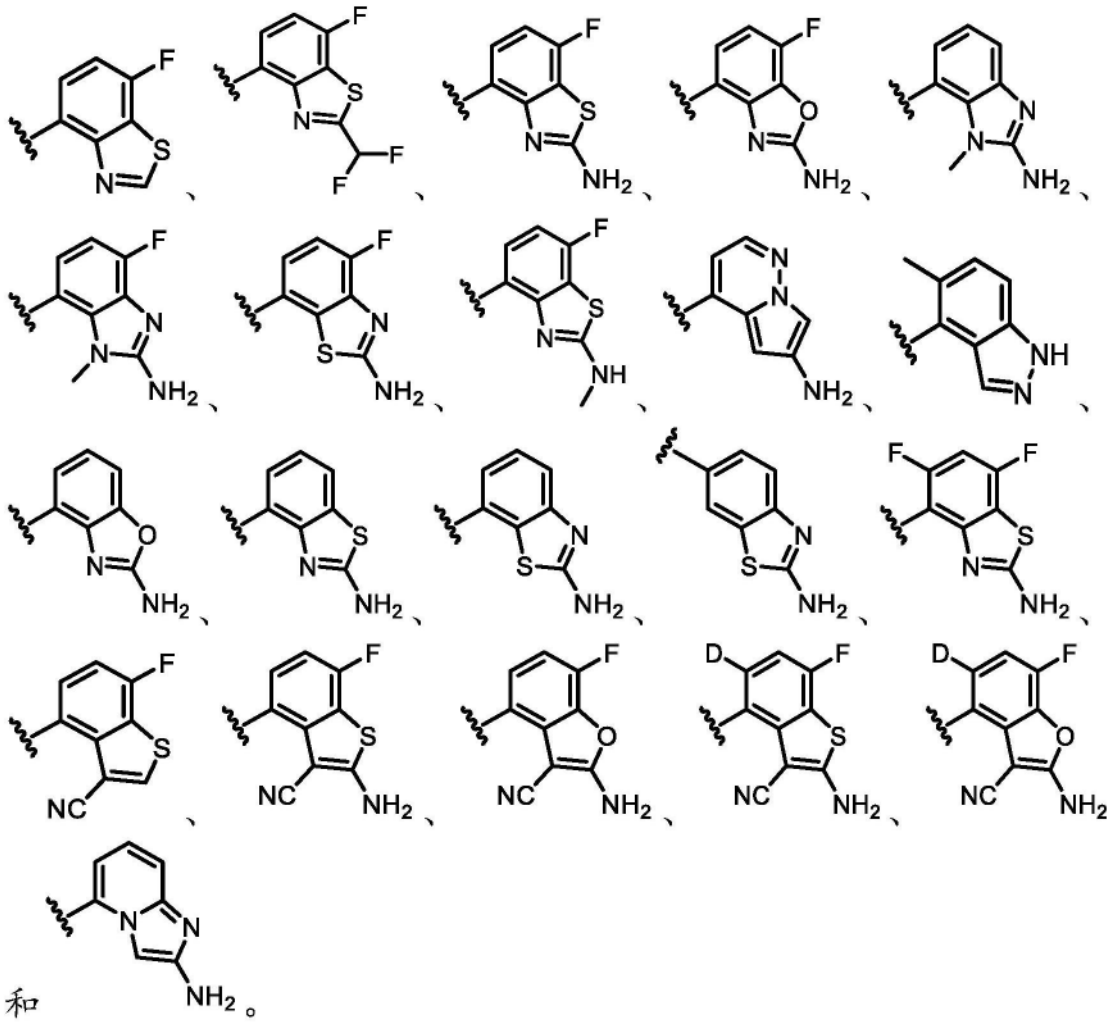
R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

249.如权利要求243-248中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

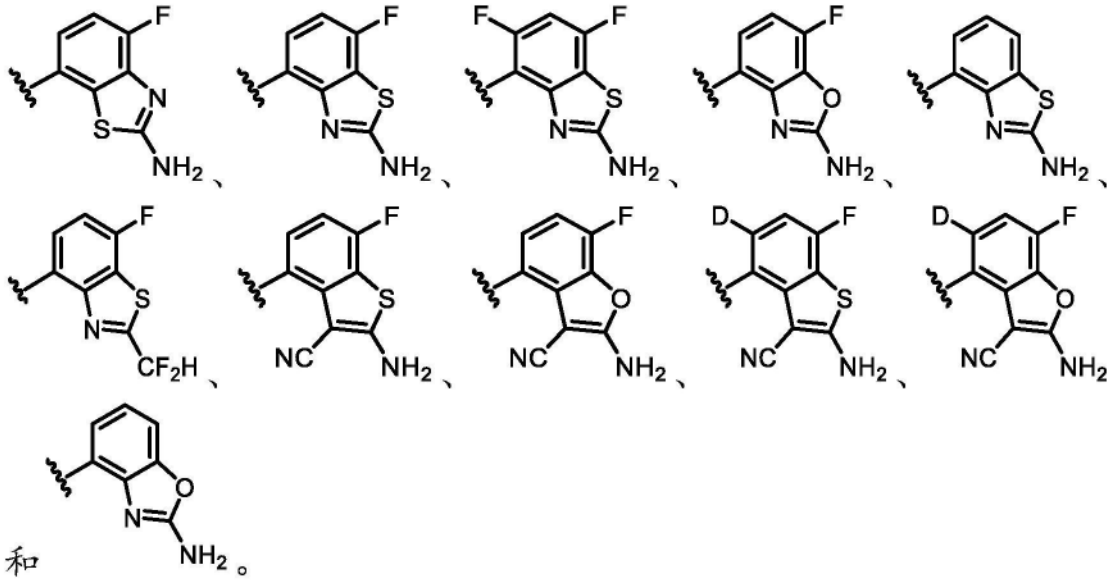


其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

250.如权利要求243-249中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

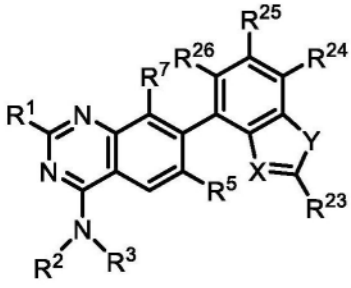


251.如权利要求243-250中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



和 。

252.如权利要求243所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVB的化合物:



(IVB),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

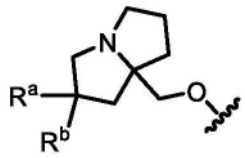
X选自N和C-CN;

Y选自O和S;

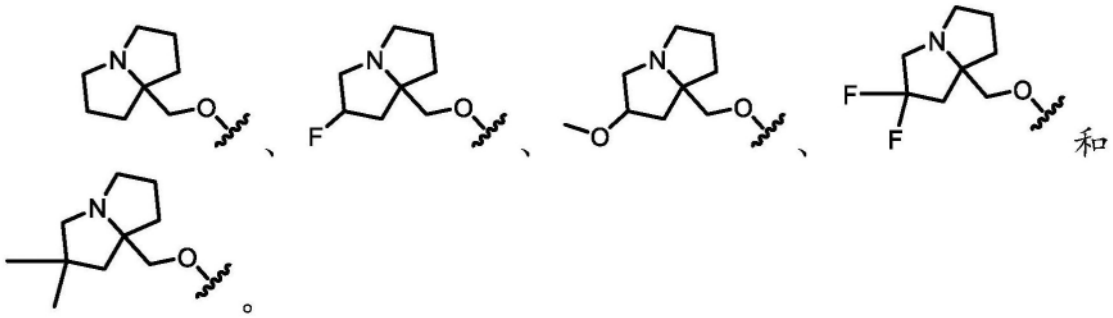
R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

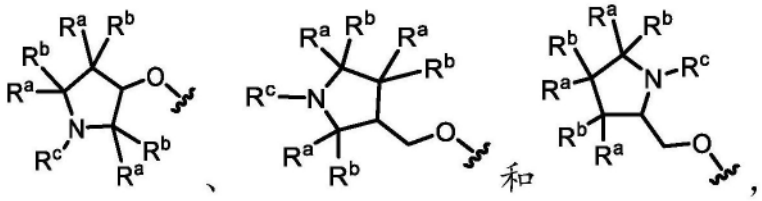
253.如权利要求243-252中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

254.如权利要求253所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

255.如权利要求254所述的化合物,其中R^1选自:

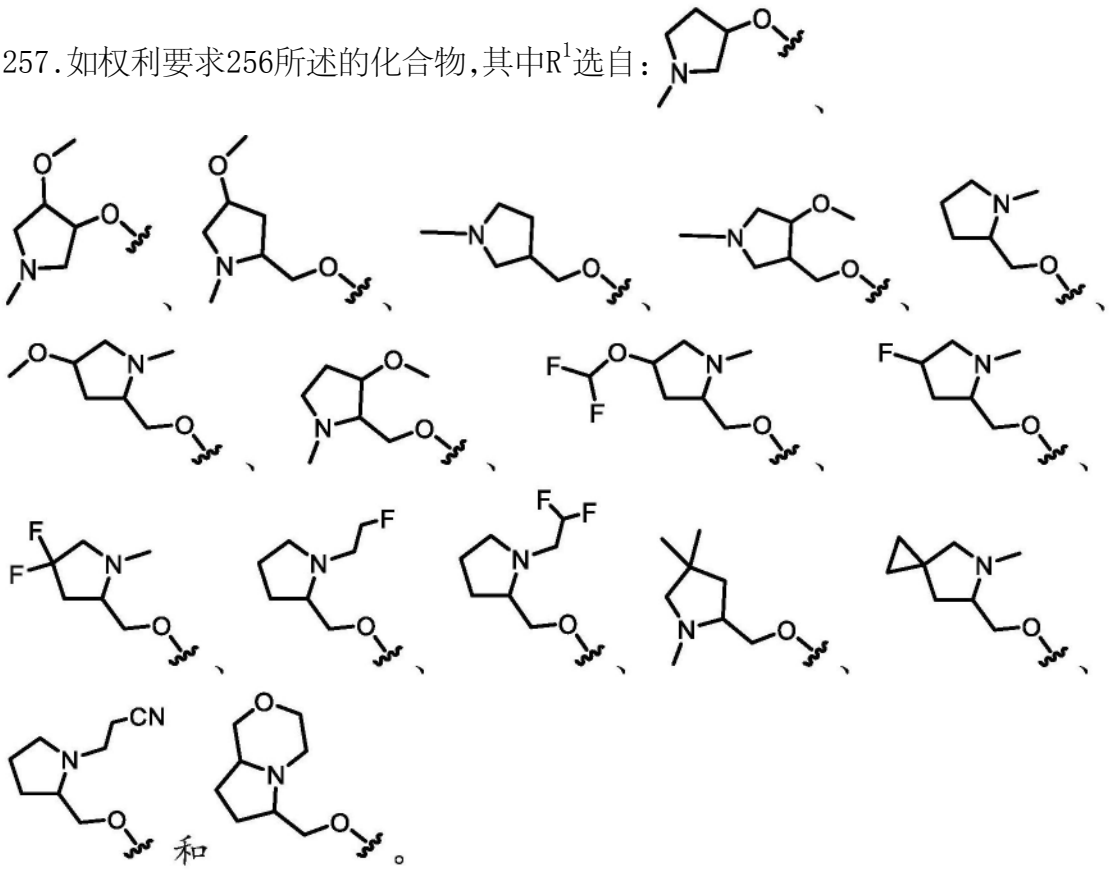


256.如权利要求253所述的化合物,其中R^1选自:

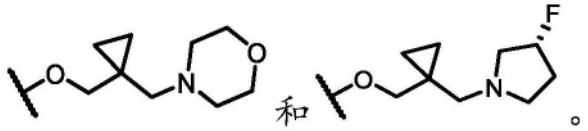


其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

257.如权利要求256所述的化合物,其中R^1选自:

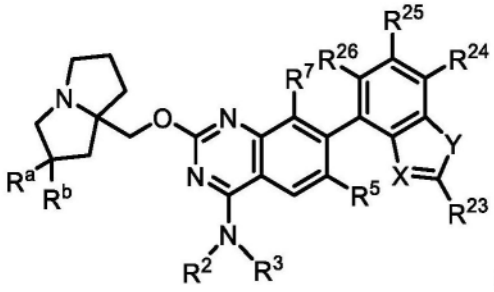


258.如权利要求243-252中任一项所述的化合物,其中R^1选自



259.如权利要求243-258中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVC的化合

物：



(IVC),

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

X选自N和C-CN；

Y选自O和S；

R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

260.如权利要求259所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

261.如权利要求259或260所述的化合物,其中R^b为H。

262.如权利要求252-261中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自-$N(R^{12})_2$。

263.如权利要求252-262中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素(例如,F)。

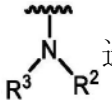
264.如权利要求243、244和252-263中任一项所述的化合物,其中R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。

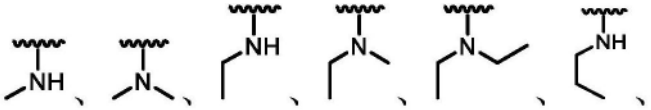
265.如权利要求264所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。

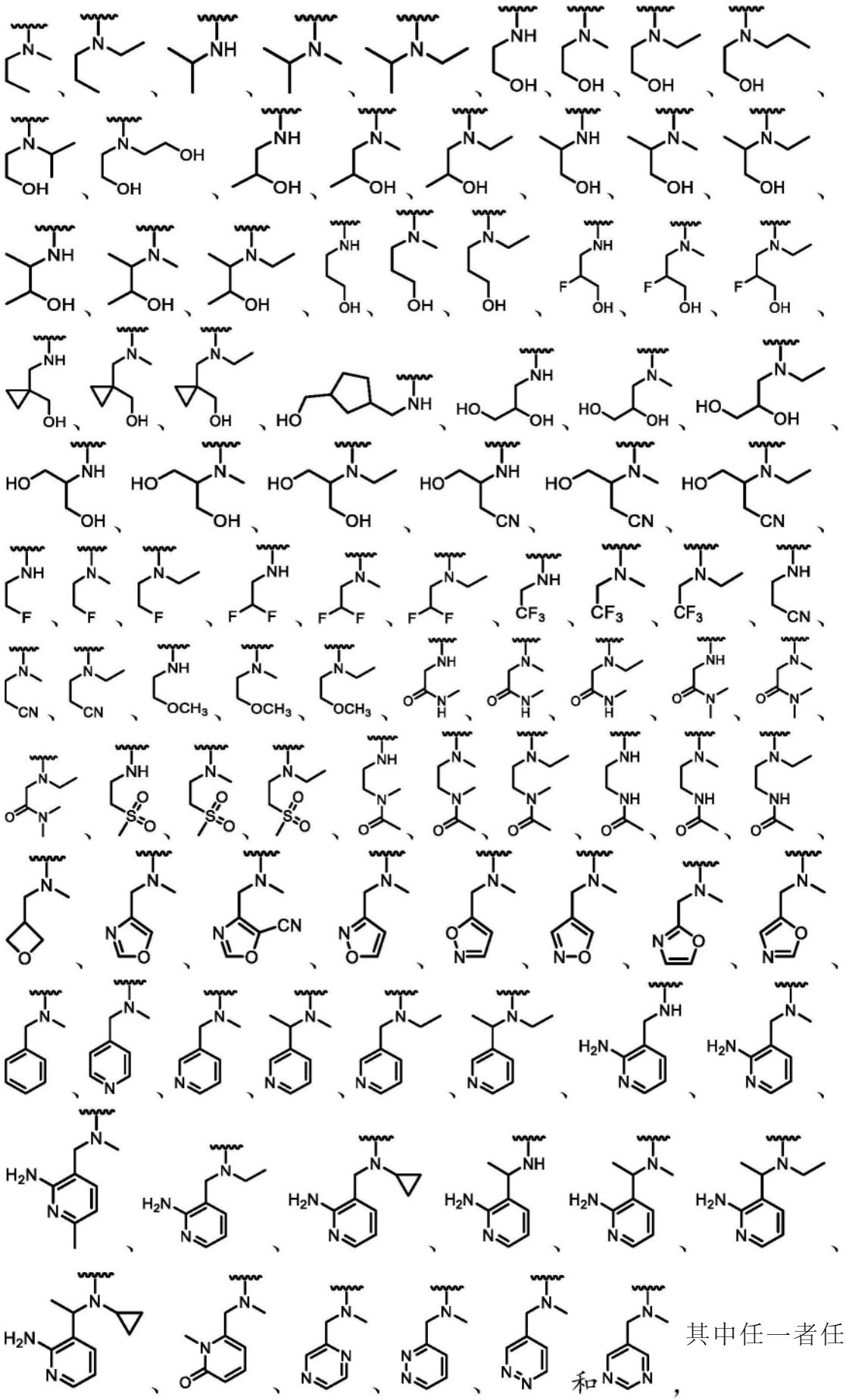
266.如权利要求265所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

267.如权利要求266所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自卤素。

268.如权利要求264所述的化合物,其中R^3选自未被取代的C_{1-3}烷基。

269.如权利要求243、244和252-263中任一项所述的化合物,其中所述部分  选自：





其中任一者任选地

进一步被一个或多个R^{10}取代。

270.如权利要求243-269中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

271.如权利要求243-269中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

272.如权利要求271所述的化合物,其中R^2选自未被取代的C_{1-2}烷基。

273.如权利要求243-269中任一项所述的化合物,其中R^2为3-6元碳环。

274.如权利要求243-273中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

275.如权利要求243-273中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

276.如权利要求243-273中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

277.如权利要求276所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

278.如权利要求277所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

279.如权利要求278所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

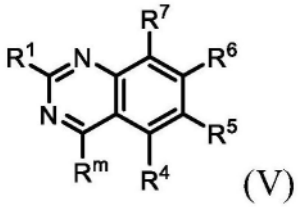
280.如权利要求243-279中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

281.如权利要求243-279中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

282.如权利要求243-279中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

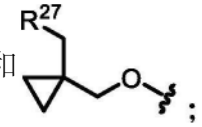
283.如权利要求243-282中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表3中所包括的化合物。

284.一种由式V表示的化合物:



(V)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^m选自氢和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^4为H;

R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

R^7选自卤素;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

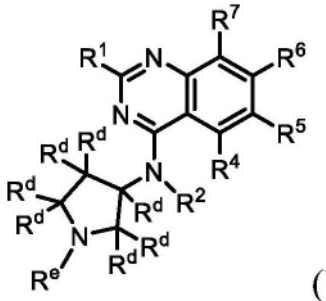
每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

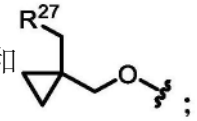
R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

285.一种由式VI表示的化合物:



(VI)

或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

R^1选自-OR^8和;

R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^4为H;

R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

R^7选自H和卤素;

R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、5-6元芳基和卤素;

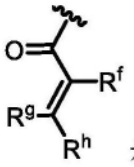
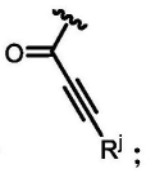
R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被

一个或多个R^{28}取代；

每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；

R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

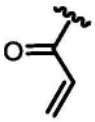
每个R^d独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

R^e选自和；

R^f选自H、卤素和C_{1-6}烷基；

R^g和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基；并且

R^j选自C_{1-6}烷基，

条件是R^e不为。

286.如权利要求285所述的化合物，其中所述化合物不为表4中所包括的化合物。

287.一种表5中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

288.一种表6中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

289.一种表7中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

290.一种表8中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

291.一种表9中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

292.一种表10中所示的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

293.一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)，和药学上可接受的赋形剂。

294.如权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)，其用作药剂。

295.如权利要求294所述的化合物，其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

296.如权利要求295所述的化合物，其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

297.如权利要求295所述的化合物，其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

298.如权利要求294-296中任一项所述的化合物，其中所述药剂可用于预防或治疗癌症。

299.如权利要求298所述的化合物，其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

300.如权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于治疗疾病、病症或疾患。

301.如权利要求300所述的化合物,其中所述疾病、病症或疾患为癌症。

302.如权利要求301所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

303.如权利要求300-302中任一项所述的化合物,其中所述化合物用于治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患。

304.如权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于制造药剂。

305.如权利要求304所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

306.如权利要求305所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

307.如权利要求305所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

308.如权利要求304-307中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于治疗癌症。

309.如权利要求308所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

310.一种方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

311.如权利要求310所述的方法,其中所述受试者患有通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

312.如权利要求311所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制野生型KRAS而得以改善。

313.如权利要求311所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而得以改善。

314.如权利要求310-313中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

315.如权利要求314所述的方法,其中所述受试者先前被诊断患有所述癌症。

316.如权利要求314所述的方法,其中所述受试者先前已经历针对所述癌症的治疗方案。

317.如权利要求315或316所述的方法,其中所述受试者先前已进入所述癌症的缓解期。

318.如权利要求314-317中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

319.如权利要求310-318中任一项所述的方法,其中所述化合物或其盐与额外治疗剂组合施用。

320.如权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)用于制造用以治疗癌症的药剂的用途。

321.如权利要求320所述的用途,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

322.一种方法,所述方法包括使KRAS蛋白与权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

323.如权利要求322所述的方法,其中使所述KRAS蛋白与所述化合物接触可调节KRAS。

324.如权利要求322或323所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

325.如权利要求322或323所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

326.如权利要求322-325中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

327.如权利要求322-325中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

328.如权利要求322-327中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

329.如权利要求328所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

330.如权利要求329所述的方法,其中所述受试者为人类。

331.如权利要求329或330所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

332.如权利要求331所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

333.一种抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的功能的方法,所述方法包括使所述KRAS蛋白与权利要求1-292中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

334.如权利要求333所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

335.如权利要求333所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

336.如权利要求335所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突变。

337.如权利要求333-336中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

338.如权利要求333-336中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

339.如权利要求333-338中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

340.如权利要求339所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

341.如权利要求340所述的方法,其中所述受试者为人类。

342.如权利要求340或341所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

343.如权利要求342所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

344.一种能够抑制处于活性(GTP结合)和非活性(GDP结合)状态的野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的化合物。

345.如权利要求344所述的化合物,其中所述化合物:

(i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1

RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM、1μM<IC_{50}≤10μM或10μM<IC_{50};和/或

(ii)在生物实施例2或4的测定(例如,GP2d(G12D)或SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM或IC_{50}>1μM;和/或

(iii)在生物实施例3的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRAS G12C(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRAS G12V(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRA S WT(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);和/或75nM 3xFLAG-RAF1 RBD(51-131)-Avi的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM、1μM<IC_{50}≤10μM或10μM<IC_{50};和/或

(iv)在生物实施例5的测定(例如,AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM或IC_{50}>1μM;和/或

(v)在生物实施例6的测定(例如,AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080细胞中的3D细胞存活力测定)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM或IC_{50}>1μM。

346.如权利要求345所述的化合物,其中所述化合物:

(i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1 RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

(ii)在生物实施例2或4的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

(iii)在生物实施例3的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRAS G12C(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRAS G12V(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);50nM Avi-KRAS WT(2-169)GTP/RAF1 RBD-3xFLAG(51-131);和/或75nM 3xFLAG-RAF1 RBD(51-131)-Avi的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

(iv)在生物实施例5的测定(例如,AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080细胞中的基于细胞的pERK HTR测定)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

(v)在生物实施例6的测定(例如,AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1或HT1080细胞中的3D细胞存活力测定)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM。

347.如权利要求344-346中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够不可逆地结合所述KRAS蛋白。

348.如权利要求344-346中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够可逆地结合所述KRAS蛋白。

349.如权利要求344-348中任一项所述的化合物,其中所述化合物为权利要求1-292中任一项所述的化合物。

用于抑制KRAS的组合物和方法

[0001] 关于在联邦资助的研究和开发下进行的本发明的权利的声明

[0002] 本发明在政府支持下依据(1)国家卫生研究院(National Institutes of Health)授予的合同编号75N91019D00024和(2)美国能源部(United States Department of Energy)授予的合同编号DE-AC52-07NA27344进行。政府对本发明享有某些权利。

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求2022年8月5日提交的美国申请第63/395,699号、2022年12月6日提交的美国申请第63/386,285号和2023年4月18日提交的美国申请第63/496,873号的优先权和权益,所述申请各自的全部内容特此通过引用并入。

背景技术

[0005] RAS蛋白质充当分子开关,在非活性(“GDP结合”)与活性(“GTP结合”)状态之间循环。RAS信号传导经由与调节信号传导级联的效应蛋白接合而发生,所述信号传导级联调控肿瘤细胞存活和增殖。致癌突变对RAS的异常活化导致GTP结合的KRAS和组成性下游信号传导增加。

[0006] RAS为最常突变的致癌基因。KRAS的活化突变在超过90%的胰腺肿瘤中发生。突变KRAS也在其他常见肿瘤中高频观测到,包括结直肠癌(约44%)和非小细胞肺癌(NSCLC;约20-30%)。KRAS的癌症相关突变在三个热点(G12、G13和Q61)中簇集,其中大多数(77%)的突变引起G12处的单氨基酸取代。KRAS误义突变G12D是人类恶性病中的最主要变体(35%),其次为G12V(29%)。除G12以外,热点G13和Q61分别显示10%和6%的突变率。

[0007] 小分子KRAS抑制剂的开发已证实有挑战性。共价KRAS G12C抑制剂的近期临床开发指示直接靶向KRAS致癌蛋白质的潜力。两种共价抑制剂AMG510(索托拉西布(sotorasib))和MRTX849(阿达格拉西布(adagrasib))的临床试验结果已有前景。这些抑制剂主要在NSCLC中证明有临床活性,其中KRAS G12C突变频率最高。不幸的是,所述抑制剂似乎在KRAS G12C结直肠癌中不太有效。两种化合物仅靶向非活性(GDP结合)形式的KRAS G12C,并且针对活性(GT P结合)KRAS G12C的活性缺乏可能促使耐药性发展。此外,这些共价抑制剂限于占所有KRAS驱动的癌症的约13%的特异性G12C突变体,从而仍有大量非G12C KRAS癌症无法下药。因此,靶向额外KRAS变化或其组合的KRAS治疗剂为未满足的临床需求。泛KRAS抑制剂有望对大多数KRAS突变型等位基因(包括最普遍的G12D和G12V)或KRAS野生型扩增癌症产生影响。

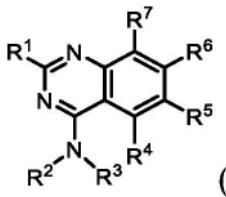
[0008] KRAS对小鼠发育至关重要,而NRAS和HRAS并非必要的。当靶向野生型KRAS蛋白时,对KRAS的这种需求产生毒性顾虑。然而,当KRAS被HRAS置换时,小鼠可存活,其减少毒性顾虑并且表明与可能造成毒性问题的泛RAS抑制剂成对比,应耐受KRAS同工型特异性抑制剂。若如此,则泛KRAS抑制剂的额外优点可来自于对KRAS G12C抑制剂具有获得耐药性的癌症。近期报道提供了关于临床中对KRAS G12C抑制剂的耐药性的机制的见解,表明RAS/MAPK的恢复为耐药性驱动因素。除经由上游RTK信号传导激活KRAS野生型等位基因外,已显示获得一大组对KRAS G12C抑制剂有反应的突变。可能直接泛KRAS剂可抑制这些事件。因此,仍需

要可用于治疗KRAS驱动的癌症而与突变状态无关的等位基因特异性和泛KRAS抑制剂。

发明内容

[0009] 本公开提供了化合物以及包含其的组合物和药盒,和使用上述物质来治疗疾病和病症如癌症的方法。本公开提供了可能能够抑制一种或多种突变形式的KRAS,例如具有G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R、Q61H或G13D突变的KRAS,或野生型KRAS的化合物。此类化合物可被视为泛KRAS抑制剂。在一些实施方案中,本文所提供的化合物可能能够靶向活性GTP结合蛋白和非活性GDP结合蛋白,所述抑制剂可提供优于能够仅靶向非活性GDP结合蛋白的化合物的治疗优势。在一些实施方案中,本文所提供的化合物具有针对呈活性和非活性构象的KRAS蛋白的抑制活性,所述蛋白质包含密码子12处的甘氨酸至天冬氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、丝氨酸、丙氨酸或精氨酸突变(即,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变);或密码子13处的甘氨酸至天冬氨酸突变(例如,G13D突变);或密码子61处的谷氨酰胺至组氨酸突变(例如,Q61H突变)。在一些实施方案中,本文所提供的化合物具有针对野生型KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的化合物可用于治疗癌症,例如以具有密码子12处的突变,例如G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变;或密码子13处的突变,例如G13D突变;或密码子61处的突变,例如Q61H突变的KRAS蛋白为特征的癌症,或者可得益于野生型KRAS抑制的癌症。

[0010] 在一个方面,本公开提供了组合物,所述组合物包含由式X表示的化合物:

[0011] 
(X),

[0012] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7如本文所提供。在一些实施方案中,所述化合物为本文所提供的根据式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物,或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体可调节(例如,抑制)KRAS蛋白的活性,所述蛋白质例如具有密码子12处的突变,例如G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白;具有密码子13处的突变,例如G13D的KRAS蛋白;具有密码子61处的突变,例如Q61H的KRAS蛋白;或野生型KRAS。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够与呈活性和非活性构象的KRAS蛋白相互作用,所述蛋白质包含密码子12处的甘氨酸至天冬氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、丝氨酸、丙氨酸或精氨

酸突变(即,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变),或密码子13处的甘氨酸至天冬氨酸突变(例如,G13D突变),或密码子61处的谷氨酰胺至组氨酸突变(例如,Q61H突变)。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体具有针对野生型KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合呈活性("GTP结合")构象的KRAS蛋白。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合呈非活性("GDP结合")构象的KRAS蛋白。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合呈活性("GTP结合")和非活性("GDP结合")构象的KRAS蛋白。

[0013] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所提供的化合物(例如,由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的一者或本文所列的任何其他式表示的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,以及药学上可接受的载体。

[0014] 在又一个方面,本公开提供了一种使用例如本文所提供的化合物(例如,由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的一者或本文所列的任何其他式表示的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含上述物质的药物组合物抑制人类或动物受试者中的KRAS活性以用于治疗例如癌症的疾病,包括胰腺癌(例如,胰管腺癌(PDAC))、结直肠癌、子宫内膜子宫内膜样腺癌、直肠腺癌、胃癌和肺癌的方法。

[0015] 在另一个方面,本公开提供了本文所提供的化合物(例如,由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的一者或本文所列的任何其他式表示的化合物)或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体的用途,其用于制造用以治疗通过抑制KRAS而改善、治疗、抑制或减轻的疾病、病症或疾患(例如,癌症)的药剂,所述KRAS包括具有密码子12处的突变(例如,

G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS或野生型KRAS。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为胰腺癌(例如,胰管腺癌(PDAC))、结直肠癌或肺癌。

[0016] 在又一个方面,本公开提供了如本文所提供的化合物(例如,由式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的一者或本文所列的任何其他式表示的化合物)或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体,其用作药剂。在一些实施方案中,所述药剂用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症)。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为胰腺癌(例如,胰管腺癌(PDAC))、结直肠癌或肺癌。

具体实施方式

[0017] 本公开提供了化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、II E1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、II S、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IV C、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a化合物),所述化合物可具有有用的KRAS抑制活性,并且可用于治疗或预防其中KRAS起活性作用的疾病、病症或疾患。具体而言,本文所提供的某些化合物可对具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白具有有用的抑制活性,所述KRAS蛋白呈活性(GTP结合)或非活性(GDP结合)构象。本文所提供的某些化合物可能能够抑制呈活性和非活性形式的KRAS。本公开还提供了包含本文所提供的一种或多种化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物,以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。本公开还提供了用于抑制KRAS,包括具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白的方法,所述KRAS呈活性或非活性构象。在一个方面,本公开提供了一种用于治疗有治疗需要的受试者的由KRAS介导的病症的方法,所述KR AS包括具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物或组合物。本文还提供了本文所提供的某些化合物的用途,其用于制造用以治疗通过抑制KR AS而改善、治疗、抑制或

减轻的疾病、病症或疾患的药剂，所述KRAS包括具有密码子12处的突变(例如，G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如，G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如，Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白。在一些实施方案中，所述疾病、病症或疾患为癌症(例如，如本文所述)。

[0018] 当公开值的范围，并且使用“n_1……至n_2”或“在n_1……与n_2之间”的表示时，其中n_1和n_2为数值，则除非另有规定，否则这种表示旨在包括数值本身和在所述数值之间的范围。这个范围在端值之间并且包括端值可为整数或连续的。举例来说，范围“2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个和六个碳，因为碳以整数单元出现。举例来说，比较范围“1至3μM(微摩尔浓度)”，所述范围旨在包括1μM、3μM和介于许多有效数字之间的任何数(例如，1.255μM、2.1μM、2.9999μM等)。

[0019] 如本文所用，“约”旨在限定其修饰的数值，表示此值在误差边界内可变。当未叙述特定误差边界，例如图表或数据表中给出的平均值的标准偏差时，术语“约”应理解为意指将涵盖所叙述的值的所述范围以及通过考虑有效数字向上或向下舍入至所述数字将包括的范围。

[0020] 如本文所用，单独或组合的“酰基”是指连接至烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或其中连接至羰基的原子为碳的任何其他部分的羰基。“乙酰基”基团是指-C(O)CH_3基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指经由羰基连接至母体分子部分的烷基。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0021] 如本文所用，单独或组合的“烯基”是指具有一个或多个双键并且含有2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中，所述烯基将包含2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指在两个或更多个位置处连接的碳碳双键体系，例如亚乙烯基[(-CH=CH-)、(-C::C-)]。适合烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另有规定，否则术语“烯基”可包括“亚烯基”基团。

[0022] “炔基”是指具有至少2个碳原子和至少一个三键并且具有指定碳原子数(即，C_{2-6}意指二至六个碳)的直链或支链烃。炔基可包括任何数目的碳，例如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}和C_6。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基和1,3,5-己三炔基。

[0023] 如本文所用，单独或组合的“烷氧基”是指烷基醚基团，其中术语烷基如本文所述。适合烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0024] 如本文所用，单独或组合的“烷基”是指含有1至20个碳原子的直链或支链烷基(例如，C_{1-20}烷基)。在某些实施方案中，所述烷基将包含1至10个碳原子(例如，C_{1-10}烷基)。在其他实施方案中，所述烷基将包含1至8个碳原子(例如，C_{1-8}烷基)。在其他实施方案中，所述烷基将包含1至6个碳原子(例如，C_{1-6}烷基)。在其他实施方案中，所述烷基将包含1至3个碳原子(例如，C_{1-3}烷基)。烷基如本文所定义未被取代或被取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文所用，单独或组合的术语“亚烷基”是指在两个或更多个位置处连接的衍生自直链或支链饱和

烃的饱和脂族基团,例如亚甲基(-CH_2-)。除非另有规定,否则术语“烷基”可包括“亚烷基”基团。

[0025] 如本文所用,单独或组合的“烷基氨基”是指经由氨基连接至母体分子部分的烷基。适合的烷基氨基可经单烷基化或二烷基化,形成例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等的基团。

[0026] 如本文所用,单独或组合的“烷硫基”是指烷基硫醚(R-S-)基团,其中术语烷基如本文所述并且其中硫可经单氧化或双氧化。适合烷基硫醚基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲烷磺酰基、乙烷亚磺酰基等。

[0027] 如本文所用,单独或组合的“酰胺基”和“氨甲酰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的如本文所述的氨基,反之亦然。如本文所用,“酰胺基”基团包括“C-酰胺基”和“N-酰胺基”基团。如本文所用,单独或组合的术语“C-酰胺基”是指-C(O)N(RR')基团,其中R和R'如本文所定义或如由特定列举的指定“R”基团定义。在一些实施方案中,“酰胺基”基团包括-C(O)NH_2、C_{1-4}烷基酰胺基和二(C_{1-4}烷基)酰胺基。如本文所用,术语“C_{1-4}烷基酰胺基”是指-C(O)NH(C_{1-4}烷基),其中C_{1-4}烷基如本文所定义。如本文所用,单独或组合的术语“N-酰胺基”是指RC(O)N(R')-基团,其中R和R'如本文所定义或如由特定列举的指定“R”基团定义。如本文所用,单独或组合的术语“酰基氨基”包涵经由氨基连接至母体部分的酰基。“酰基氨基”基团的实例为乙酰基氨基($CH_3C(O)NH$-)。

[0028] 如本文所用,单独或组合的“氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,所述基团中的任一者本身可未被取代或被取代。另外,R和R'可组合形成未被取代或被取代的杂环烷基。“氨基”基团可为伯胺(例如,-NH_2)、仲胺或二取代胺(例如,-NHR,其中R不为氢),或叔胺或三取代胺(例如,-NRR',其中R和R'都不为氢)。

[0029] 如本文所用,单独或组合的“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳族体系,其中此类多环体系稠合在一起。术语“芳基”包涵芳族基团如苯基、萘基、蒽基和菲基。芳基部分可包括例如5至20个碳原子,例如5至12个碳原子,例如5或6个碳原子。

[0030] 如本文所用,单独或组合的“芳基烯基”或“芳烯基”是指经由烯基连接至母体分子部分的芳基。

[0031] 如本文所用,单独或组合的“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指经由烷氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0032] 如本文所用,单独或组合的“芳基烷基”或“芳烷基”是指经由烷基连接至母体分子部分的芳基。

[0033] 如本文所用,单独或组合的“芳氧基”是指经由氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0034] 如本文所用,单独或组合的“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸(-NHCO O-)的酯,其可从氮端或酸端连接至母体分子部分,并且如本文所定义未被取代或被取代。

[0035] 如本文所用,单独或组合的“O-氨甲酰基”是指-OC(O)NRR'基团,其中R和R'如本文所定义。

[0036] 如本文所用,单独或组合的“N-氨甲酰基”是指ROC(O)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0037] 如本文所用,“羰基”单独时包括甲酰基[-C(O)H]并且组合时为-C(O)-基团。

[0038] 如本文所用,“羧基(carboxyl/carboxy)”是指-C(O)OH或例如在羧酸盐中的相应“羧酸根”阴离子。“O-羧基”基团是指RC(O)O-基团,其中R如本文所定义。“C-羧基”基团是指-C(O)OR基团,其中R如本文所定义。

[0039] 如本文所用,单独或组合的“氰基”是指-CN。

[0040] 如本文所用,单独或组合的“环烷基”或替代地“碳环”是指饱和或部分饱和单环、双环或三环烷基,其中每个环状部分含有3至12个碳原子环成员,并且可任选地为如本文所定义的未被取代或被取代的苯并稠环体系。碳环可包含桥联环体系和/或螺环体系(例如,包括共享单个碳原子的两个环的体系)。术语“环烯基”是指具有一个或两个双键的环烷基。在某些实施方案中,所述环烷基(或环烯基)将包含5至7个碳原子。此类基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、四氢萘基、二氢茚基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文所用,“双环”和“三环”旨在都包括稠环体系,例如十氢萘和八氢萘以及多环(多中心)饱和或部分不饱和类型。后一类型的异构体通常以双环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和双环[3,2,1]辛烷为例。

[0041] 如本文所用,单独或组合的“酯”是指桥联在碳原子处连接的两个部分的羧基。

[0042] 如本文所用,单独或组合的“醚”是指桥联在碳原子处连接的两个部分的氧基。

[0043] 如本文所用,单独或组合的“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0044] 如本文所用,单独或组合的“卤代烷氧基”是指经由氧原子连接至母体分子部分的卤代烷基。

[0045] 如本文所用,单独或组合的“卤代烷基”是指具有如本文所述的含义的烷基,其中一个或多个氢被卤素代替。特定包涵单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基。对于一个实例,单卤代烷基可在基团内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤代烷基和多卤代烷基可具有两个或更多个相同卤原子或不同卤基的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、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、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指在两个或更多个位置处连接的卤代烷基。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF_2-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0046] 如本文所用,单独或组合的“杂烷基”是指稳定的直链或支链烃链,其完全饱和或含有1至3个不饱和度,由规定数目的碳原子和一至三个选自N、O和S的杂原子组成,并且其中N和S原子可任选地被氧化并且N杂原子可任选地被季铵化。杂原子可位于杂烷基的任何内部位置处。至多两个杂原子可为连续的,例如-CH_2-NH-OCH_3。

[0047] 如本文所用,单独或组合的“杂芳基”是指3至15元芳族单环,或稠合单环、双环或三环体系,其中稠环中的至少一者为芳族,其环或环系含有至少一个选自N、O和S的原子。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含1至4个杂原子作为环成员。在其他实施方案中,所述杂芳基将包含1至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含5至7个原子。所述术语还包涵稠合多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并吡

喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基包括咔唑基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吖啶基、菲啶基、氧杂蒽基等。

[0048] 如本文所用,单独或组合的“杂环烷基”和可互换地“杂环”各自是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和或完全不饱和(但非芳族)单环、双环或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,杂环包含与任选地含有杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和(但非芳族)环稠合的杂芳基环。在一些实施方案中,杂环包含与含有杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和(但非芳族)环稠合的芳基环。在一些实施方案中,杂环包含与含有杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和环稠合的碳环。在一些实施方案中,杂环包含作为含有杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和环的第一环和作为任选地含有杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和环的第二环。在一些实施方案中,第一环和第二环共享单个杂原子。在某些实施方案中,所述杂环烷基将包含1至4个杂原子作为环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将包含1至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含3至8个环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含3至7个环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含5至6个环成员。杂环可包含桥联环体系和/或螺环体系(例如,包括共享单个原子,例如单个碳原子的两个环的体系)。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砜、亚砜、叔氮环成员的N-氧化物以及碳环稠环和苯并稠环体系;另外,两个术语还包括其中杂环与如本文所定义的芳基或额外杂环基稠合的体系。杂环基的实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、二氢异吲哚基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二氧杂环己烯基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、二氢吲哚基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、异吲哚啉基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪、4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪、5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓、3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷、六氢-3,6-桥亚氨呋喃并[3,2-b]呋喃等。除非特别禁止,否则杂环基未被取代或被取代。

[0049] 如本文所用,单独或组合的“肼基”是指由单键接合的两个氨基,即,-N-N-。

[0050] 如本文所用,单独或组合的“羟基”是指-OH。

[0051] 如本文所用,单独或组合的“羟烷基”是指经由烷基连接至母体分子部分的羟基。

[0052] 如本文所用,单独或组合的“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0053] 如本文所用,单独或组合的“低级氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢和低级烷基(例如,C_{1-4}烷基),其中任一者未被取代或被取代。

[0054] 如本文所用,单独或组合的“巯基”是指RS-基团,其中R如本文所定义。

[0055] 如本文所用,单独或组合的“硝基”是指-NO_2。

[0056] 如本文所用,单独或组合的“氧基”或“氧杂”是指-O-。

[0057] 如本文所用,单独或组合的“氧代基”是指=O。

[0058] “全卤代烷氧基”是指其中所有氢原子都被卤素原子代替的烷氧基。

[0059] 如本文所用,单独或组合的“全卤代烷基”是指其中所有氢原子都被卤素原子代替的烷基。

[0060] 如本文所用,关于化学结构或其部分的“环(ring)”或等效地“环(cy cle)”意指其中每个原子为共同环状结构的成员的基团。除非另有规定,否则环可为饱和或不饱和的,包括芳族,并且可具有3至9个成员。如果环为杂环,则其可含有1至4个选自B、N、O、S、C(O)和S(O)$_m$的杂原子或含杂原子基团,其中m为0、1或2。除非特别禁止,否则环未被取代或被取代。两个或更多个环可稠合在一起(例如,所述环可共享一个键和两个共同原子)。两个或更多个环可呈螺环布置连接在一起,使得两个环之间仅共享单个原子。两个或更多个环也可或替代地以桥联布置构造,使得两个或更多个环之间共享三个或更多个原子。

[0061] 如本文所用,单独或组合的“磺酸盐”和“磺酸(sulfonic acid/sulfon ic)”是指-SO_3H基团和其阴离子,因为磺酸用于形成盐。

[0062] 如本文所用,单独或组合的“硫烷基”是指-S-。

[0063] 如本文所用,单独或组合的“亚磺酰基”是指-S(O)-。

[0064] 如本文所用,单独或组合的“磺酰基”是指-S(O)$_2$-。

[0065] “N-磺酰胺基”是指RS(=O)$_2$NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0066] “S-磺酰胺基”是指-S(=O)$_2$NRR'基团,其中R和R'如本文所定义。

[0067] 如本文所用,单独或组合的“互变异构体”是指快速相互转化的两种或更多种异构体之一。通常,此种相互转化足够快,以至于个别互变异构体不会在另一种互变异构体不存在的情况下分离。互变异构体的量的比率可取决于溶剂组成、离子强度和pH以及其他溶液参数。在特定溶液中以及在所述溶液中生物分子结合位点的微环境中互变异构体的量的比率可不同。本领域中众所周知的互变异构体的实例包括酮/烯醇、烯胺/亚胺和内酰胺/内酰亚胺互变异构体。本领域中众所周知的互变异构体的实例还包括2-羟基吡啶/2(1H)-吡啶酮和2-氨基吡啶/2(1H)-亚氨基吡啶酮互变异构体。

[0068] 如本文所用,单独或组合的“硫杂”和“硫基”是指-S-基团或其中氧被硫代替的醚。硫基的氧化衍生物(即,亚磺酰基和磺酰基)包括于硫杂和硫基的定义中。

[0069] 如本文所用,单独或组合的“硫醇”是指-SH基团。

[0070] 如本文所用,“硫羰基”单独时包括硫甲酰基-C(S)H并且组合时为-C(S)-基团。

[0071] “N-硫氨甲酰基”是指ROC(S)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0072] “O-硫氨甲酰基”是指-OC(S)NRR'基团,其中R和R'如本文所定义。

[0073] “硫氰酸基”是指-CNS基团。

[0074] 本文中的任何定义可与任何其他定义组合使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何此种定义的尾随元素为连接至母体部分的元素。例如,复合基团烷基酰胺基将表示经由酰胺基连接至母体分子的烷基,并且术语烷氧基烷基将表示经由烷基连接至母体分子的烷氧基。

[0075] 如本文所述,基团可被取代或未被取代(例如,“任选地被取代”)。除非另有规定,否则任何基团可被一个或多个取代基,例如本文所提供的一个或多个取代基取代。可对基团进行取代的取代基的实例包括但不限于一个或多个单独或组合地独立地选自以下基团或一组特定指定的基团的取代基:烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)、炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如

C_{2-6}炔基)、烷酰基(例如,C_{1-20}烷酰基,如C_{1-10}烷酰基,如C_{1-6}烷酰基)、杂烷基(例如,包括1-20个碳原子和1-6个杂原子的杂烷基部分,如包括1-6个碳原子和1-3个杂原子的杂烷基部分)、卤代烷基(例如,经卤基取代的C_{1-20}烷基,如经卤基取代的C_{1-10}烷基、经卤基取代的C_{1-6}烷基)、卤代烯基(例如,经卤基取代的C_{2-20}烯基,如经卤基取代的C_{2-6}烯基)、卤代炔基(例如,经卤基取代的C_{2-20}炔基,如经卤基取代的C_{2-6}炔基)、全卤代烷基(例如,C_{1-20}全卤代烷基,如C_{1-6}全卤代烷基,如C_{1-3}全卤代烷基)、全卤代烷氧基(例如,C_{1-20}全卤代烷氧基,如C_{1-6}全卤代烷氧基)、苯基、芳基(例如,C_{5-20}芳基,如C_{5-10}芳基,如C_{5-6}芳基)、芳氧基(例如,C_{5-20}芳氧基,如C_{5-10}芳氧基,如C_{5-6}芳氧基)、烷氧基(例如,C_{1-20}烷氧基,如C_{1-10}烷氧基,如C_{1-6}烷氧基)、卤代烷氧基(例如,C_{1-20}卤代烷氧基,如C_{1-10}卤代烷氧基,如C_{1-6}卤代烷氧基)、氧代基、酰氧基(例如,包括1-20个碳原子,如1-10个碳原子,如1-6个碳原子的酰氧基)、羰基(例如,C(O)或C=O)、羧基(例如,C(O)O)、烷基羰基(例如,C_{1-20}烷基羰基,如C_{1-10}烷基羰基,如C_{1-6}烷基羰基,如C_{1-3}烷基羰基)、羧基酯(例如,C(O)OR,其中R为例如烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代)、甲酰胺基、氰基(例如,CN)、氢、卤素(例如,碘、溴、氯或氟)、羟基、氨基(例如,NR'R″,其中R'和R″独立地为例如氢、烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可被本文所提供的任何基团取代)、烷基氨基(例如,NR'R″,其中R'为烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)并且R″为例如氢、烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代)、芳基氨基(例如,NR'R″,其中R'为芳基(例如,C_{5-20}芳基,如C_{5-10}芳基,如C_{5-6}芳基)并且R″为例如氢、烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代)、酰胺基(例如,C(O)NR'R″,其中R'和R″独立地为例如氢、烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代)、硝基(例如,NO_2)、硫醇(例如,SH)、烷硫基(例如,经硫醇基取代的C_{1-20}烷基,如经硫醇基取代的C_{1-10}烷基,如经硫醇基取代的C_{1-6}烷基,如经硫醇基取代的C_{1-3}烷基)、卤代烷硫基(例如,C_{1-20}卤代烷硫基,如C_{1-10}卤代烷硫基,如C_{1-6}卤代烷硫基,如C_{1-3}卤代烷硫基)、全卤代烷硫基(例如,C_{1-20}全卤代烷硫基,如C_{1-10}全卤代烷硫基,如C_{1-6}全卤代烷硫基,如C_{1-3}全卤代烷硫基)、芳基硫醇(例如,C_{5-20}芳基硫醇,如C_{5-10}芳基硫醇,如C_{5-6}芳基硫醇)、磺酸酯(例如,$S(O)_2OR$,其中R为例如烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代)、磺酸(例如,$S(O)_2OH$)、三取代的甲硅烷基(例如,SiR'R″R*,其中R'、R″和R*独立地选自例如烷基(例如,C_{1-20}烷基,如C_{1-10}烷基,如C_{1-6}烷基,如C_{1-3}烷基)、烯基(例如,C_{2-20}烯基,如C_{2-10}烯基,如C_{2-6}烯基)或炔基(例如,C_{2-20}炔基,如C_{2-10}炔基,如C_{2-6}炔基),其中任一者可由本文所提供的任何基团取代;在一些情况下,三取代的甲硅烷基可为三甲基甲硅烷基)、N_3、SCH_3、$C(O)CH_3$、CO_2CH_3、CO_2H、吡啶基、噻吩、呋喃基、

氨基甲酸酯和脲。还可考虑额外基团。在结构上可行的情况下,两个取代基可接合在一起以形成由零至三个杂原子(例如,N、O、S等)组成的稠合五元、六元或七元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。未被取代或被取代的基团可未被取代(例如,$-CH_2CH_3$),被完全取代(例如,$-CF_2CF_3$),被单取代(例如,$-CH_2CH_2F$),或在被完全取代与被单取代之间的任何水平上被取代(例如,$-CH_2CF_3$)。在未对取代进行限定而列举取代基的情况下,涵盖被取代和未被取代的形式。在取代基限定为"被取代"的情况下,被取代的形式是特定预期的。另外,可根据需要定义针对特定部分的不同组的任选的取代基;在这些情况下,将按照定义进行任选的取代,通常紧跟在短语"未被取代或被.....取代"之后。

[0076] 除非另有定义,否则单独出现并且未指定数目的术语R、R'、R″、R*等是指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基的部分,所述基团中的任一者未被取代或被取代(例如,如本文所述)。此类R和R'基团应理解为如本文所定义未被取代或被取代。无论R基团是否具有指定数目,每个R基团(包括R、R'和R^n,其中n=(1、2、3、…n))、每个取代基和每个术语应理解为在从群组中进行选择方面彼此独立。如果任何变数、取代基或术语(例如,芳基、杂环、R等)在式或通式结构中出现超过一次,则其在每次出现时的定义独立于其他每次出现时的定义。本领域技术人员将进一步认识到,某些基团可连接至母体分子或者可占据元素链中所写的任一端的位置。例如,不对称基团如-C(O)N(R)-可在碳或氮处连接至母体部分。

[0077] 当由键接合的原子被视为较大子结构的一部分时,"键"是指两个原子或两个部分之间的共价键联。除非另有规定,否则键可为单键、双键或三键。分子图中两个原子之间的虚线指示所述位置处可能存在或不存在额外键。

[0078] 不对称中心可存在于本文所公开的化合物中。取决于手性碳原子周围取代基的构型,这些中心由符号"R"或"S"指示。应理解,本公开涵盖所有立体化学异构形式,包括非对映异构、对映异构、阻转异构和差向异构形式,以及d-异构体和l-异构体,和其混合物。化合物的个别立体异构体可从市售的含有手性中心的起始材料以合成方式制备,或通过制备对映异构产物的混合物,接着进行分离,例如转化为非对映异构体的混合物,接着分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体或本领域中已知的任何其他适当方法制备。特定立体化学的起始化合物为市售的或者可通过本领域中已知的技术制备和拆分。另外,本文所公开的化合物可作为几何异构体存在。本公开包括所有顺式、反式、同式、逆式、异侧(E)和同侧(Z)异构体以及其适当混合物。另外,化合物可作为互变异构体存在;本公开提供所有互变异构体。另外,本文所提供的化合物可包含构象异构体,所述化合物包含可相对于另一部分以不同构象定向的基团。另外,本文所公开的化合物可呈非溶剂化形式以及以与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)形成的溶剂化形式存在。一般来说,溶剂化形式被视为等效于非溶剂化形式。

[0079] "组合疗法"意指施用两种或更多种治疗剂以治疗本公开中所述的治疗性疾患或病症。此种施用涵盖以实质上同时的方式,例如以具有固定比率的活性成分的单一剂量单位(例如,一个胶囊)或对于每个活性成分以多个独立剂量单位(例如,多个胶囊)共施用这些治疗剂。另外,此种施用还涵盖以依序方式使用每个类型的治疗剂。在任一种情况下,治疗方案将提供药物组合在治疗本文所述的疾患或病症中的有益作用。

[0080] "KRAS抑制剂"在本文中用于指代如在本文通常描述的测定中所测量,关于KRAS活

性所展现的IC_{50}不大于约100μM并且更典型地不大于约50μM的化合物,所述测定例如表面等离子体共振KRA S-G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R、G13D或Q61H突变或野生型KRAS蛋白结合测定;和/或KRAS G12D、G12V、G12C、G12S、G12A、G12R、G13D或Q61H突变或野生型KRAS蛋白-效应蛋白相互作用破坏测定。"IC_{50}"为使酶(例如,KRAS)的活性降至半最大水平的浓度。已发现本文所公开的某些化合物展现对KRAS的抑制作用。在某些实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}不大于约50μM;在其他实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}不大于约10μM;在其他实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}不大于约1μM;在其他实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}不大于约200纳摩尔浓度(nM),如在本文所述的KRAS测定中所测量。在一些实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在某些实施方案中,化合物关于KRAS(例如,具有密码子12处的突变(例如,G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变)的KRAS蛋白、具有密码子13处的突变(例如,G13D突变)的KRAS蛋白、具有密码子61处的突变(例如,Q61H突变)的KRAS蛋白或野生型KRAS蛋白)所展现的IC_{50}小于约1μM,例如小于约900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12D突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12V突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12R突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、

20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12A突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12S突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G12C突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有G13D突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于具有Q61H突变的KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。在一些实施方案中,化合物关于野生型KRAS所展现的IC_{50}小于约50μM,例如小于约40μM、30μM、20μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM、1μM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM或更小。

[0081] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0082] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12D或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12R、G12S、G12A、G12D或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0083] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0084] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12C突变的KRAS的抑制活性超过其对具有

另一个突变如Q61H、G12R、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12R、G12D、G12S、G12A、G12V或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12C突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0085] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12S突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12V或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12V或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12S突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0086] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G12A突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G13D突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G13D突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12A突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0087] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有G13D突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如Q61H、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G13D突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0088] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对具有Q61H突变的KRAS的抑制活性超过其对具有另一个突变如G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有另一个突变如G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H突变的KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0089] 在一些实施方案中,KRAS抑制剂对野生型KRAS的抑制活性超过其对具有Q61H、G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS的抑制活性。例如,在一些实施方案中,相对于具有Q61H、G13D、G12C、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS,本文所提供的KRAS抑制剂对野生型KRAS具有至少两倍、五倍、十倍、二十倍、三十倍、四十倍、五十倍、一百倍或更高的抑制活性。

[0090] 在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H、G13D、G12D、G12S、G12R、G12V或G12A突变的KRAS或野生型KRAS的抑制活性高于对具有G12C突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D、G12V或G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12C突变的KRAS的抑制活性。

[0091] 在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12C突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12R突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12S突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12A突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS

抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12V突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有G13D突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12D突变的KRAS的抑制活性高于对具有Q61H突变的KRAS的抑制活性。

[0092] 在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12C突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12R突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12S突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12A突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12D突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有G13D突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12V突变的KRAS的抑制活性高于对具有Q61H突变的KRAS的抑制活性。

[0093] 在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12C突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12D突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12S突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12A突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G12V突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有G13D突变的KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有G12R突变的KRAS的抑制活性高于对具有Q61H突变的KRAS的抑制活性。

[0094] 在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的活性(“GTP结合”)KRAS或野生型KRAS的抑制活性高于对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的非活性(“GDP结合”)KRAS或野生型KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的活性(“GTP结合”)KRAS或野生型KRAS的抑制活性低于对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的非活性(“GDP结合”)KRAS或野生型KRAS的抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的活性(“GTP结合”)和非活性(“GDP结合”)KRAS或野生型KRAS具有抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对具有Q61H、G12D、G12V、G12R、G12A、G12S、G12C或G13D突变的活性(“GTP结合”)和非活性(“GDP结合”)KRAS或野生型KRAS具有类似抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对K-RAS4a剪接变体具有抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对K-RAS4b剪接变体具有抑制活性。在一些实施方案中,本文所提供的KRAS抑制剂对K-RAS4a和K-RAS4b剪接变体都具有抑制活性。

[0095] “治疗有效量”是指可用于治疗或改善已鉴定的疾病、病症或疾患,或可用于展现

可检测的治疗或抑制作用的化合物或药物组合物的量。确切量将取决于治疗目的并且可由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);和Reming ton:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro编,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0096] 术语“治疗上可接受”是指适合与患者组织接触而无过度毒性、刺激性和过敏反应、与合理效益/风险比相称并且对其预期用途有效的那些化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等)。

[0097] “治疗(treat/treating/treatment)”是指治疗或改善损伤、病变、疾病、病症或疾患的任何成功标志,包括任何客观或主观参数,例如消除;缓解;症状减轻或使患者对损伤、病变、疾病、病症或疾患更耐受;减缓退化或衰退的速率;使退化的最终点不太虚弱;和/或改善患者的身心健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数,包括身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评价的结果。治疗在性质上也可为先发制人的;即,治疗可包括预防疾病、病症或疾患,预防疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发作,和/或预防疾病、病症或疾患的升级。疾病、病症或疾患的预防可涉及完全保护免受疾病侵害和/或预防疾病进展(例如,进展至疾病、病症或疾患的较晚期)。例如,疾病的预防可能并不意谓在任何水平上完全排除与疾病相关的任何影响,而可能意谓预防疾病、病症或疾患的症状达到临床上显著或可检测的水平。

[0098] “患者”或“受试者”是指患有或易患上可通过施用如本文所提供的化合物或药物组合物治疗的疾病、病症或疾患的活生物体。非限制性实例包括人类、大鼠、小鼠、兔、仓鼠、豚鼠、猫、狗、非人类灵长类动物(例如,猴)、山羊、猪、绵羊、牛、鹿、马和其他非哺乳动物。可通过施用本文所提供的化合物或药物组合物治疗的哺乳动物的实例包括例如啮齿动物(例如,大鼠、小鼠、松鼠、豚鼠、仓鼠等)、兔类动物(例如,兔、野兔等)、灵长类动物(例如猴、猿等)、牛科动物(例如,牛)、奇蹄类动物(例如,马)、偶蹄类动物(例如,牛科动物如牛,绵羊类如绵羊,山羊类如山羊,猪类如猪等)和有袋动物(例如,袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)。在一些实施方案中,患者或受试者为人类。在一些实施方案中,患者或受试者为伴侣动物如猫或狗。在一些实施方案中,患者或受试者为农场动物如山羊、绵羊、牛、猪或马。在一些实施方案中,患者或受试者为外来动物如灵长类动物(例如,猴)、有袋动物(例如,袋鼠、小袋鼠、大袋鼠、蜜袋鼯等)或非家养或杂交猫或狗。

[0099] 如本文所用,“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的任何产品。“药学上可接受”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0100] “药学上可接受的赋形剂”是指有助于活性剂向受试者施用并且由受试者吸收的物质。可用于本公开的药物赋形剂包括但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂和着色剂。本领域技术人员将认识到其他药物赋形剂可用于本公开。

[0101] 术语“前药”是指在体内变得更有活性的化合物。本文所公开的某些化合物也可作为前药存在。本文所述的化合物的前药为化合物的结构修饰形式,其在生理条件下容易发生化学变化以提供化合物。另外,前药可在离体环境中通过化学或生物化学方法转化为化合物。例如,当将前药置于具有适合的酶或化学试剂的透皮贴剂储集器中时,前药可缓慢转

化为化合物。前药通常有用,因为在一些情况下,所述前药可能比化合物或母体药物更容易施用。所述前药通过口服施用可能例如具有生物可用性,而母体药物则不具有。相比母体药物,前药在药物组合物中的溶解度也可能有所提高。

[0102] 本文所公开的化合物可作为治疗上可接受的盐(在本文中也称为“药学上可接受的盐”)存在。本公开包括本文所提供的呈盐形式,包括酸加成盐形式的化合物。适合的盐包括与有机酸和无机酸形成的那些盐。此类酸加成盐通常将为药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐可用于制备和纯化所讨论的化合物。也可形成碱加成盐并且其为药学上可接受的。

[0103] 如本文所用,术语“治疗上可接受的盐”和“药学上可接受的盐”表示本文所公开的化合物的盐或两性离子形式,所述盐或两性离子形式为水溶性或油溶性或可分散的并且如本文所定义为治疗上可接受的。盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备,或者通过使呈游离碱形式的适当化合物与适合的酸反应来独立制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、DL-杏仁酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、烟碱酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、丁二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(para-toluenesulfonate/p-tosylate)和十一酸盐。此外,本文所公开的化合物中的碱性基团可用甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯;癸基、月桂基、肉豆蔻酰基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基溴化物进行季铵化。可用于形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸如草酸、顺丁烯二酸、丁二酸和柠檬酸。盐也可通过化合物与碱金属或碱土金属离子的配位而形成。因此,本公开涵盖本文所公开的化合物的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等。

[0104] 碱加成盐可在化合物的最终分离和纯化期间,通过使羧基与适合的碱(例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒季胺阳离子,例如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因(procaine)、二苯甲胺、N,N-二苯甲基苯乙胺、1-二苯羟甲胺(1-ephenamine)和N,N’-二苯甲基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0105] 化合物的盐可通过使呈游离碱形式的适当化合物与适当酸反应来制备。

[0106] “KRAS阳性癌”是指以KRAS突变如KRAS Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12S、G12V或G13D突变为特征和/或以扩增野生型KRAS活性为特征的癌症。在一些实施方案中,“KRAS阳性癌”是指可得益于KRAS如野生型KRAS或具有Q61H、G12C、G12D、G12R、G12A、G12S、G12V或G13D突变的KRAS的抑制的癌症。

[0107] “KRAS G12C阳性癌”是指以KRAS G12C突变为特征的癌症。

[0108] “KRAS G12D阳性癌”是指以KRAS G12D突变为特征的癌症。

[0109] “KRAS G12R阳性癌”是指以KRAS G12R突变为特征的癌症。

[0110] “KRAS G12V阳性癌”是指以KRAS G12V突变为特征的癌症。

[0111] “KRAS G12A阳性癌”是指以KRAS G12A突变为特征的癌症。

[0112] “KRAS G12S阳性癌”是指以KRAS G12S突变为特征的癌症。

[0113] “KRAS G13D阳性癌”是指以KRAS G13D突变为特征的癌症。

[0114] “KRAS Q61H阳性癌”是指以KRAS Q61H突变为特征的癌症。

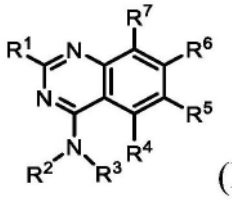
[0115] 如本文所用,“联合治疗有效量”意指当独立(以时间交错方式,尤其顺序特异性方式)给与温血动物,尤其待治疗的人类时,显示(累加,但优选为协同)相互作用(联合治疗作用)的治疗剂的量。是否为此种情况尤其可通过追踪血液水平来确定,从而显示两种化合物至少在某些时间间隔期间存在于待治疗的人类的血液中。

[0116] 如本文所用,“协同作用”是指至少两种治疗剂的作用:如本文所定义的KRAS抑制剂和额外剂,所述额外剂可为经配置以治疗疾病、病症或疾患或其症状的剂。所述作用可为例如减缓增生性疾病(例如癌症,特别是肺癌)或其症状的症状性进展。类似地,“协同有效量”是指获得协同作用所需的量。

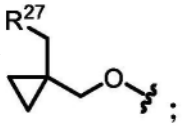
[0117] “一个(a/an/a(n))”当用于指代本文中的一组取代基或“取代基组”时意指至少一个。例如,当化合物被“一个”烷基或芳基取代时,所述化合物未被取代或被至少一个烷基和/或至少一个芳基取代,其中每个烷基和/或芳基任选地不同。在另一个实例中,当化合物被“一个”取代基组取代时,所述化合物被至少一个取代基组取代,其中每个取代基组任选地不同。

[0118] 化合物

[0119] 在一个方面,本公开提供了由式I表示的化合物:

[0120] 
(I)

[0121] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0122] R^1选自-OR^8和;

[0123] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0124] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

[0125] R^4为H;

[0126] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0127] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[0128] R^7选自卤素、-CN和H;

[0129] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0130] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0131] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0132] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0133] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0134] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0135] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

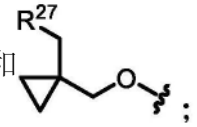
[0136] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0137] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[0138] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0139] 在一些实施方案中,本公开提供了式I化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0140] 在一些实施方案中,本公开提供了式I化合物,其中:

[0141] R^1选自-OR^8和;

[0142] R^2选自H和C_{1-6}烷基;

[0143] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

[0144] R^4为H;

[0145] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0146] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[0147] R^7选自卤素、-CN和H;

[0148] R^8为烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0149] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)$N(R^{14})_2$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0150] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0151] 每个R^{13}独立地选自卤素;

[0152] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基;

[0153] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$和-CN;

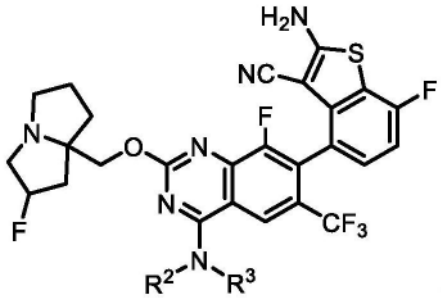
[0154] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基和-CN;

[0155] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0156] 每个R^{28}独立地选自卤素;并且

[0157] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代。

[0158] 在一些实施方案中,本公开提供了式I化合物,其中所述化合物具有式I-a:

[0159] 

(I-a)

[0160] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^2和R^3单独和组合地如上文针对式I所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,本公开提供了式I-a化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0161] 在根据式I或I-a的化合物的一些实施方案中,R^3选自未被取代的3-11元碳环。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环。在一些实施方案中,R^3选自未被取代的3-8元碳环。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的3-8元碳环。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。在一些实施方案中,R^3为未被取代的3-6元碳环。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的3-6元碳环。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的环丙烷。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的环丙烷。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的环丙基,其中所述一个或多个R^{10}中的至少一者为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的环丁烷。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的环丁烷。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的环戊烷。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的环戊烷。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的环己烷。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的环己烷。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环(例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷),其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环(例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷),其中至少一个R^{10}为-OR^{12}。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环(例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷),其中至少一个R^{10}为被-OH取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环(例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷),其中至少一个R^{10}为-$C(O)N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的环戊烷,其中至少一个R^{10}为-$C(O)N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环(例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷),其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

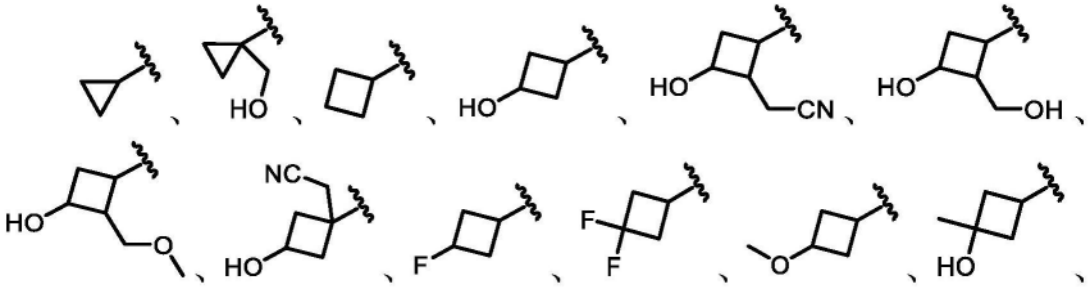
[0162] 在根据式I或I-a的化合物的一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环

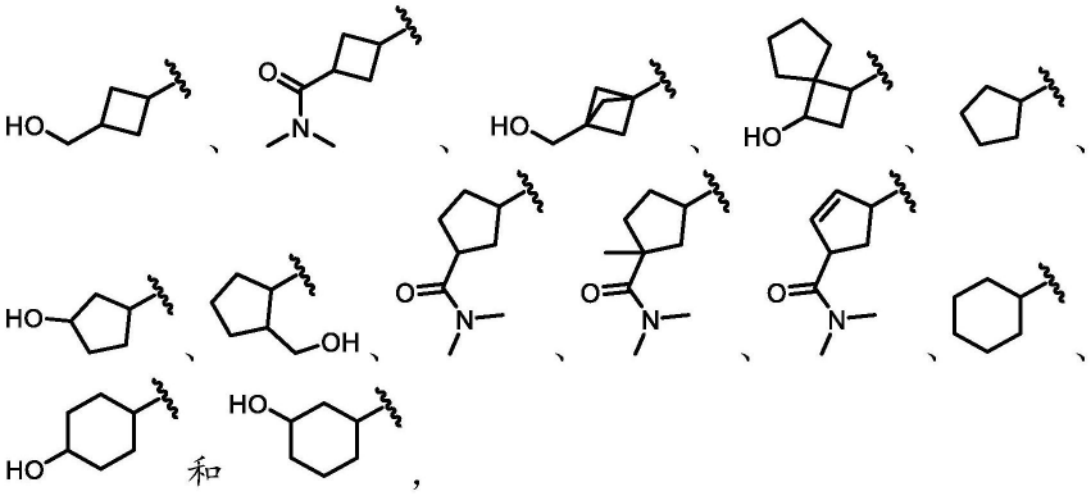
包含4元环(例如,环丁烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含5元环(例如,环戊烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含6元环(例如,环己烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含4元环(例如,环丁烷)和5元环(例如,环戊烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含5元环(例如,环戊烷)和5元环(例如,环戊烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含6元环(例如,环己烷)和5元环(例如,环戊烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含6元环(例如,环己烷)和6元环(例如,环己烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述一个或多个R^{10}中的至少一者为$-OR^{12}$。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环,其中所述螺环包含4元环(例如,环丁烷)和5元环(例如,环戊烷),并且所述一个或多个R^{10}中的至少一者为$-OR^{12}$。

[0163] 在根据式I或I-a的化合物的一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环,其中所述桥联碳环包含4元环(例如,环丁烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环,其中所述桥联碳环包含5元环(例如,环戊烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环,其中所述桥联碳环包含6元环(例如,环己烷)。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环,其中所述一个或多个R^{10}为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[0164] 在根据式I或I-a的化合物的一些实施方案中,当R^{10}为$-C(O)N(R^{14})_2$时,则至少一个R^{14}不为H。在一些实施方案中,当R^{10}为$-C(O)N(R^{14})_2$时,则每个R^{14}为C_{1-6}烷基(例如,甲基或乙基)。

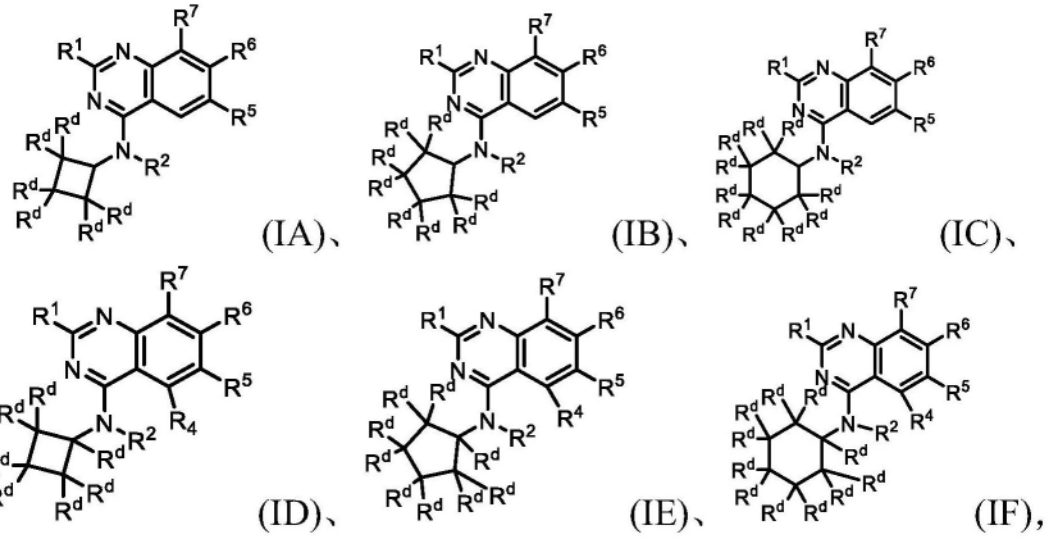
[0165] 在根据式I或I-a的化合物的一些实施方案中,R^3选自:

[0166] 

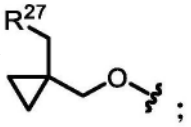
[0167] 

[0168] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

[0169] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA、IB、IC、ID、IE或IF的化合物:

[0170] 

[0171] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0172] R^1选自-OR^8和 ;

[0173] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0174] R^4在存在时为H;

[0175] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0176] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[0177] R^7选自卤素、-CN和H;

[0178] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0179] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或

被一个或多个R^{13}取代；

[0180] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素；

[0181] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H；

[0182] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[0183] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素；

[0184] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环，其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

[0185] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；

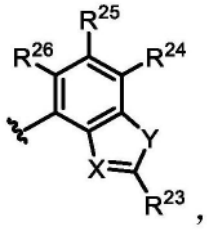
[0186] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代；并且

[0187] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[0188] 在一些实施方案中，所述化合物为根据式IA的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IB的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IC的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式ID的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IE的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IF的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0189] 在一些实施方案中，所述化合物为根据式IA的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IB的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IC的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，所述化合物为根据式ID的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IE的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IF的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

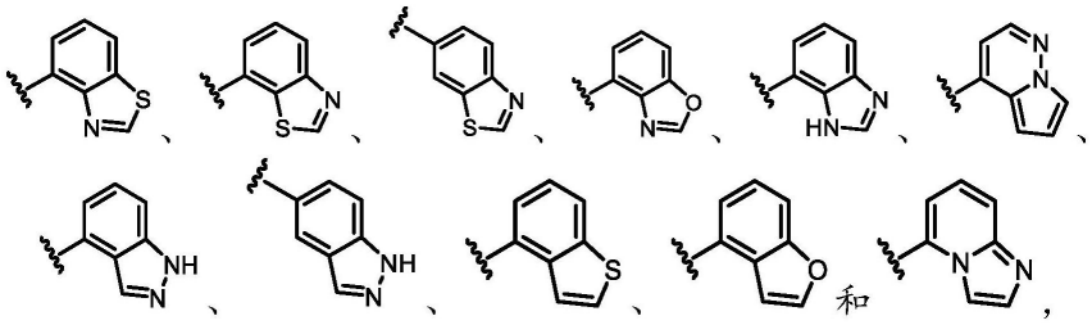
[0190] 在一些实施方案中，对于根据式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF中的任一者的化合物，R^6选自：

[0191] 

，

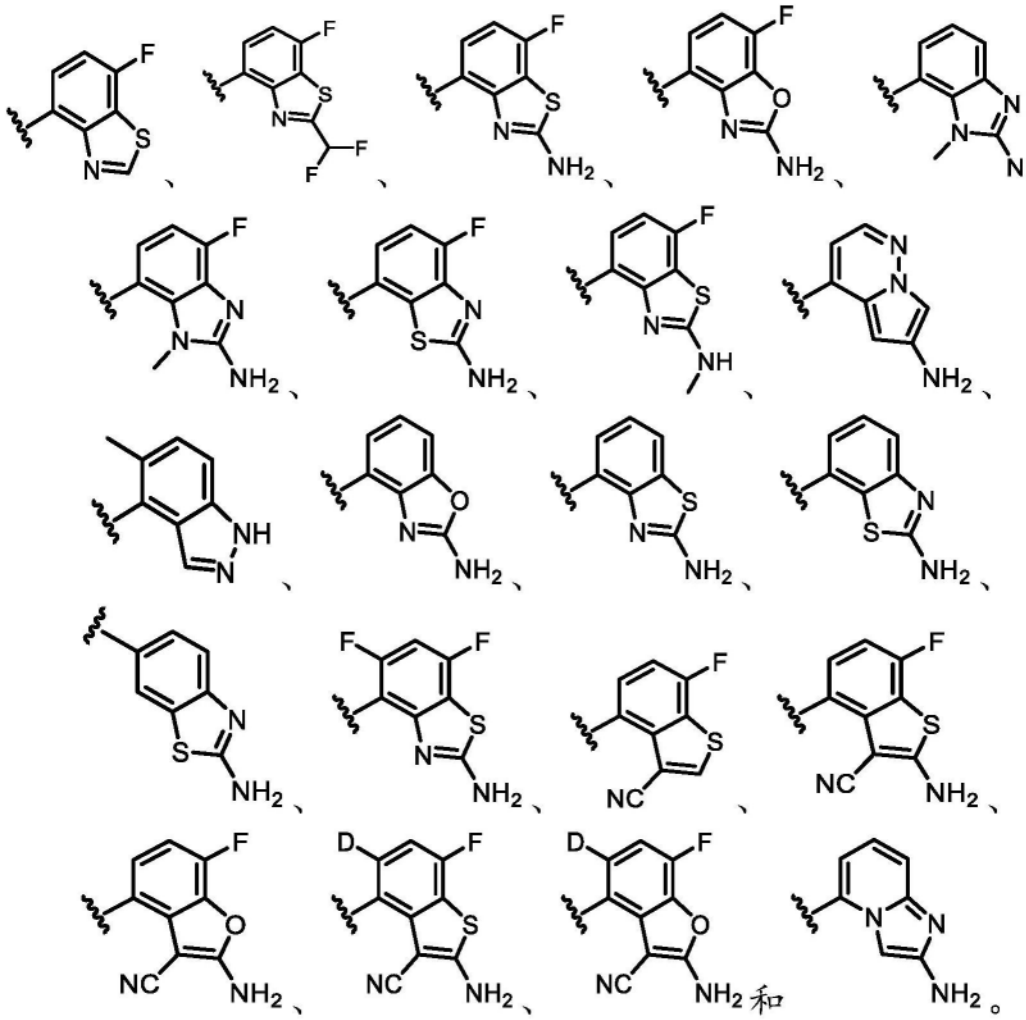
[0192] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[0193] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF中的任一者的化合物,R^6选自:

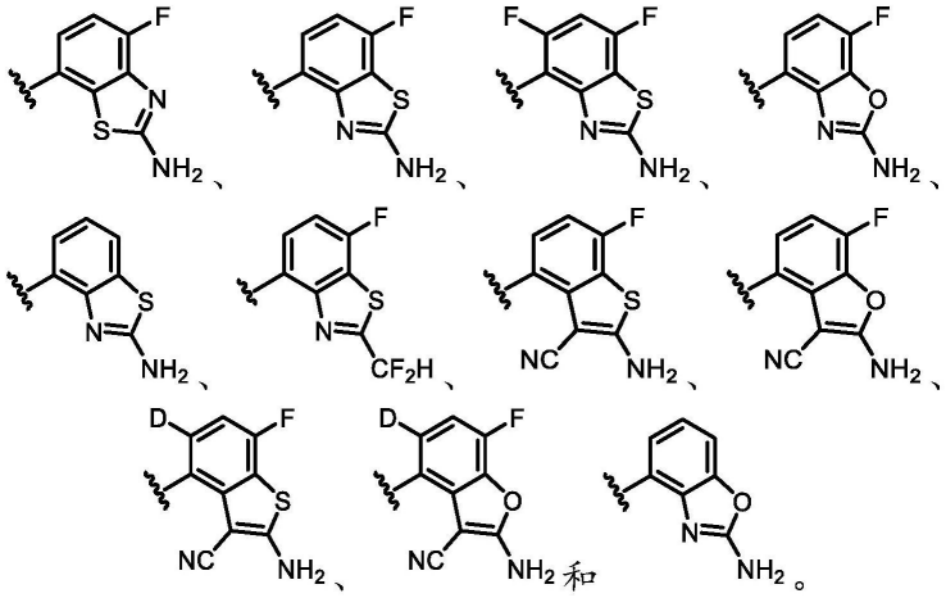
[0194] 

[0195] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

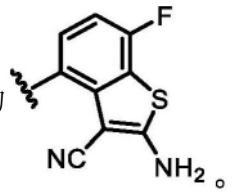
[0196] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF中的任一者的化合物,R^6选自:

[0197] 

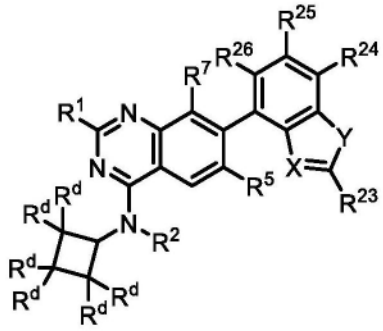
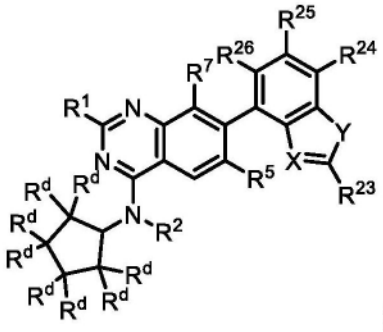
[0198] 在一些实施方案`中,对于根据式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF中的任一者的化合物,R^6选自:

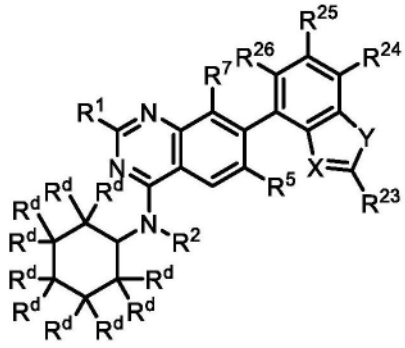
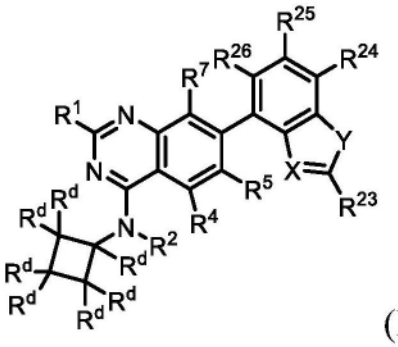
[0199] 

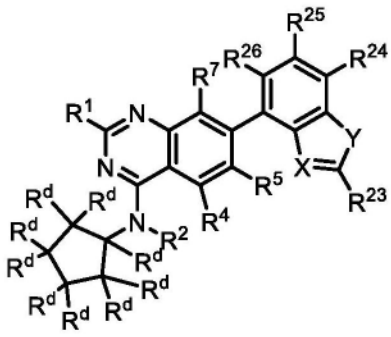
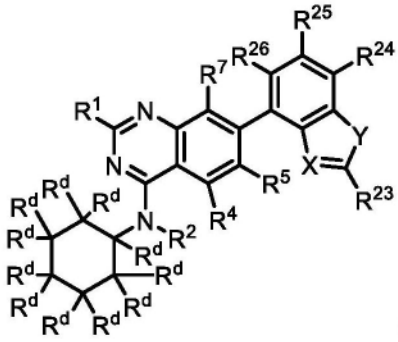
[0200] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IB、IC、ID、IE和IF中的任一者的化合物,R^6

为。

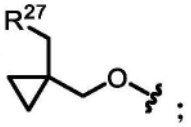
[0201] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1和式IF1的化合物:

(IA1)、(IB1)、

[0202] (IC1)、(ID1)、

(IE1)、(IF1),

[0203] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0204] R^1选自-OR^8和;

[0205] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0206] R^4在存在时为H;

[0207] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0208] R^7选自卤素、-CN和H;

[0209] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0210] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0211] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0212] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0213] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0214] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0215] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0216] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0217] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0218] X选自N和C-CN;

[0219] Y选自O和S;

[0220] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0221] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0222] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式ID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

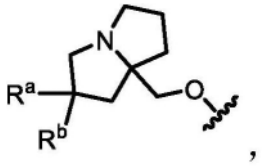
[0223] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式ID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0224] 在一些实施方案中,对于根据式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1和IF1中的任一者的化合

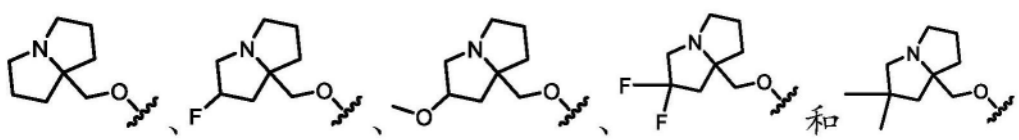
物,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N$(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-N$(R^{12})_2$,并且R^{24}为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-N$(R^{12})_2$,并且R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[0225] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自-OR^8,其中R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为杂环或烷基杂环,其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中,R^8为-CH_2(杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为氘。

[0226] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

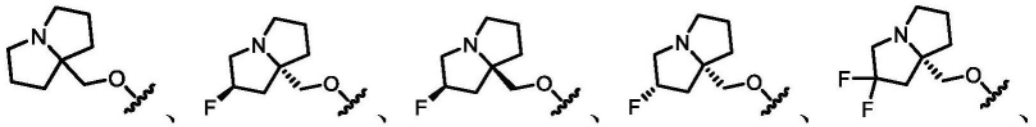
[0227] ,

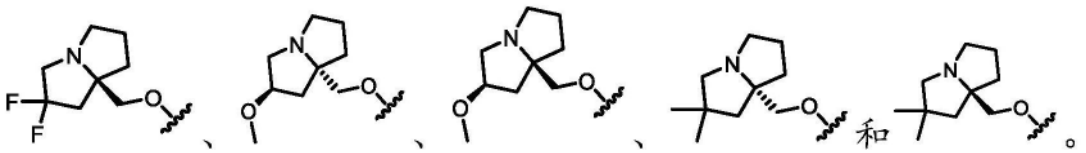
[0228] 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[0229] 。

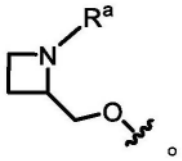
[0230] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和

IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

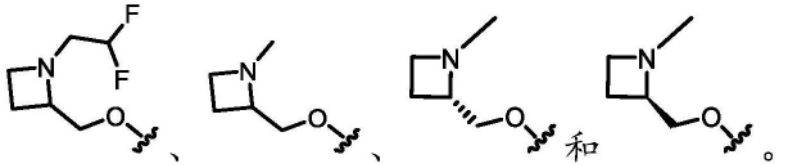
[0231] 

[0232] 

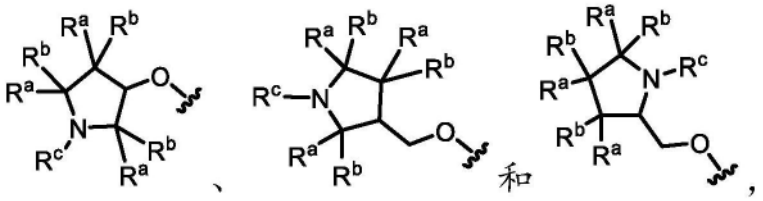
[0233] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

[0234] 

[0235] 在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

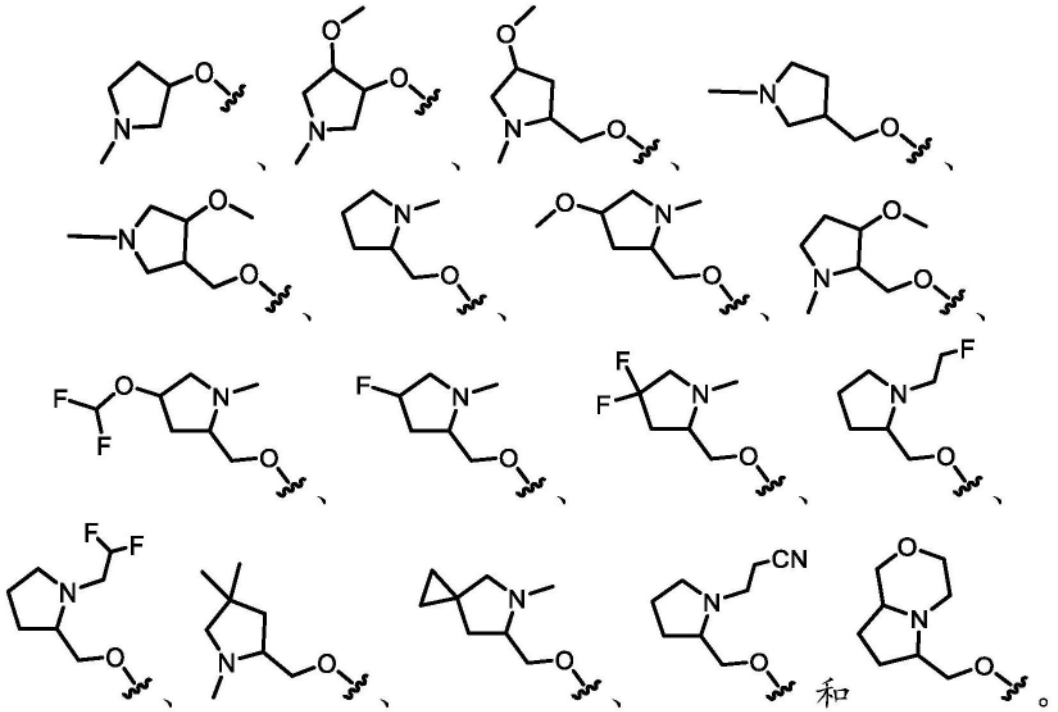
[0236] 

[0237] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

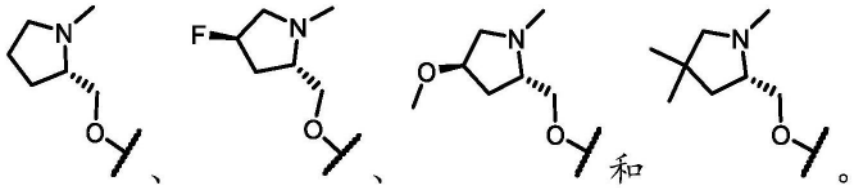
[0238] 

[0239] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-CHF_2)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成

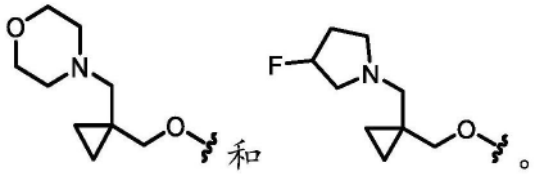
3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

[0240] 

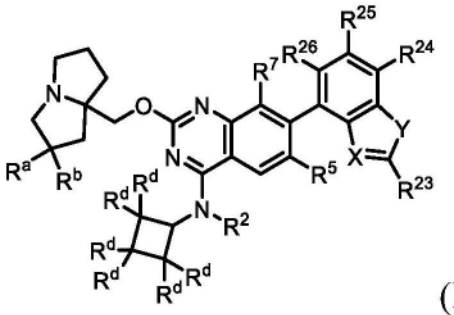
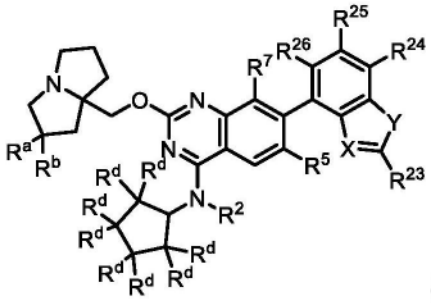
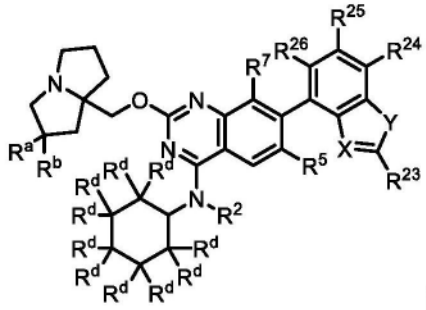
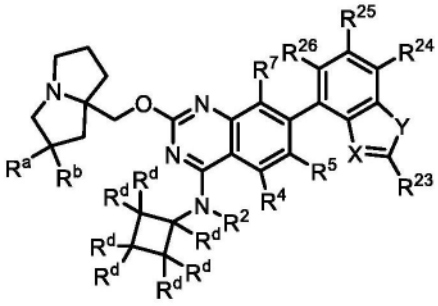
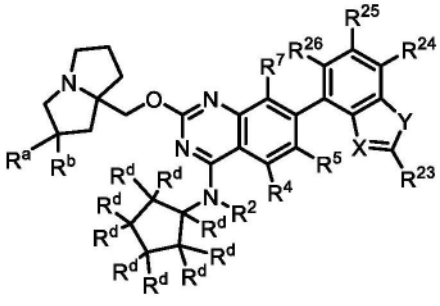
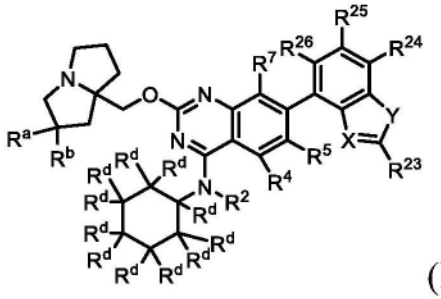
[0241] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

[0242] 

[0243] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IB、IB1、IC、IC1、ID、ID1、IE、IE1、IF和IF1中的任一者的化合物,R^1选自:

[0244] 

[0245] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2的化合物:

[0246] 
(IA2)、

(IB2)、

(IC2)、

(ID2)、

(IE2)、

(IF2),

[0247] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0248] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0249] R^4在存在时为H;

[0250] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0251] R^7选自卤素、-CN和H;

[0252] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0253] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0254] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0255] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0256] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0257] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0258] X选自N和C-CN;

[0259] Y选自O和S;

[0260] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0261] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0262] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IB2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IC2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式ID2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IE2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IF2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0263] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IA2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IB2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IC2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式ID2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IE2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IF2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0264] 在一些实施方案中,对于根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2和IF2中的任一者的化合物,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-N(R^{12})$_2$,并且R^{24}为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-N(R^{12})$_2$,并且R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[0265] 在一些实施方案中,对于根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2和IF2中的任一者的化合物,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。

[0266] 在一些实施方案中,对于根据式IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1和IF2中的任一者的化合物,至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^d

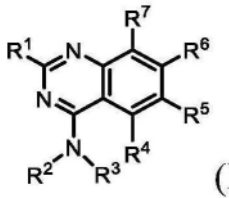
选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,至少一个R^d选自-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^d为-OH。在一些实施方案中,至少一个R^d为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,至少一个R^d为-C(O)$N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,至少一个R^d为-C(O)$N(R^{14})_2$,其中每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,至少一个R^d为-C(O)$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中,当R^d为-C(O)$N(R^{14})_2$时,则至少一个R^{14}不为H。在一些实施方案中,当R^d为-C(O)$N(R^{14})_2$时,则每个R^{14}为C_{1-6}烷基(例如,甲基或乙基)。在一些实施方案中,每个R^d为H。

[0267] 在一些实施方案中,对于根据式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1和IF2中的任一者的化合物,R^2为H。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为乙基。

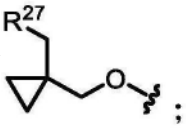
[0268] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1和IF2中的任一者的化合物,R^5为H。在一些实施方案中,R^5为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^5为Cl。在一些实施方案中,R^5为F。在一些实施方案中,R^5为-CN。在一些实施方案中,R^5为-OR^{12},其中R^{12}选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,R^5为-OCH_3。在一些实施方案中,R^5为-OCF_3。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个卤素,例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为-CF_3。在一些实施方案中,R^5为-CHF_2。在一些实施方案中,R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_2H、-CF_3、-CF_2CH_3和-CH_2CN。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN和-$N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^5为-CH_2CN。在一些实施方案中,R^5为3-6元杂环。在一些实施方案中,R^5为5-6元杂芳基,例如呋喃。

[0269] 在一些实施方案中,对于根据式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1和IF2中的任一者的化合物,R^7为H。在一些实施方案中,R^7为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^7为Cl。在一些实施方案中,R^7为F。在一些实施方案中,R^7为-CN。

[0270] 在另一个方面,本公开提供了由式II'表示的化合物:

[0271] 
(II')

[0272] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0273] R^1选自-OR^8和;

[0274] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0275] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环;

[0276] R^4为H;

[0277] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0278] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0279] R^7选自卤素;

[0280] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0281] 每个R^{10}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、5-6元杂芳基、3-6元碳环、3-6元杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

[0282] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0283] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0284] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0285] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0286] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

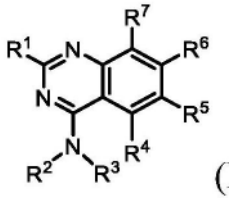
[0287] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0288] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

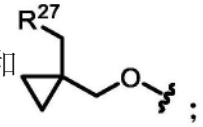
[0289] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0290] 在一些实施方案中,本公开提供了式II'化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0291] 在另一个方面,本公开提供了由式II表示的化合物:

[0292] 
(II)

[0293] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0294] R^1选自-OR^8和;

[0295] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0296] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分;

[0297] R^4为H;

[0298] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0299] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0300] R^7选自卤素;

[0301] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0302] 每个R^{10}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代;其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

[0303] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0304] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0305] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0306] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0307] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

[0308] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0309] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[0310] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0311] 在一些实施方案中,本公开提供了式II化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0312] 在一些实施方案中,本公开提供了式II化合物,其中:

[0313] R^1为-OR^8;

[0314] R^2选自C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0315] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分;

[0316] R^4为H;

[0317] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0318] R^6为双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0319] R^7为卤素;

[0320] R^8为烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0321] 每个R^{10}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代;其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[0322] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0323] 每个R^{13}独立地选自卤素;

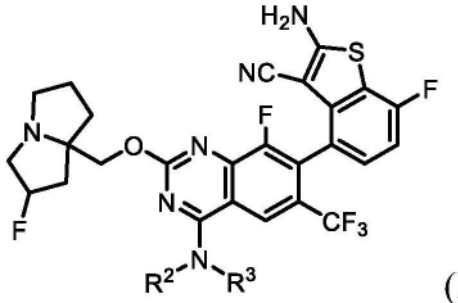
[0324] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基和H;

[0325] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$和-CN;

[0326] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、-CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;并且

[0327] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环。

[0328] 在一些实施方案中,本公开提供了式II'或II化合物,其中所述化合物具有式II-a:

[0329] 

(II-a)

[0330] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^2和R^3单独和组合地如上文针对式II所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,R^2和R^3单独和组合地如上文针对式II'所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,本公开提供了式II-a化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0331] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'和II-a中的任一者的化合物,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括一个选自O和S的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括一个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括氮原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括硫原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括氧原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述杂环的氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述杂环的氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。在一些实施方案中,R^3为被0-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。在一些实施方案中,R^3为被1-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-C(O)OR^{14}、-$S(O)_2$

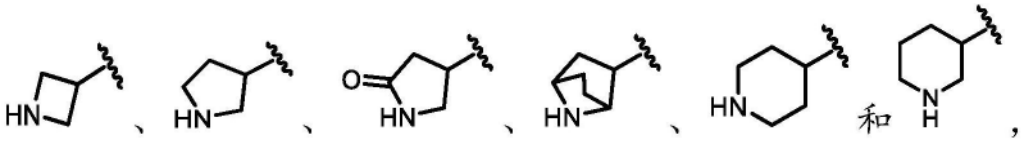
(C_{1-6}烷基)、卤素、3-6元碳环和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,并且每个R^{10}独立地选自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,其中至少一个R^{10}选自-C(O)(C_{1-6}烷基)和-C(O)O(C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,两个R^{10}连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,连接至相邻原子的两个R^{10}连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,连接至相邻原子的两个R^{10}连接在一起以与其所连接的原子一起形成5-6元杂环,例如吡咯烷或噁唑烷。在一些实施方案中,通过两个R^{10}连接形成的3-6元碳环或杂环被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,通过两个R^{10}连接形成的5-6元杂环被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,通过两个R^{10}连接形成的5-6元杂环(例如,吡咯烷或噁唑烷)被=O取代。在一些实施方案中,每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{10}独立地选自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。

[0332] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'和II-a中的任一者的化合物,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)当所述杂环含有单环时,所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述桥联杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述桥联杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联吡咯烷。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联吡咯烷,条件是所述桥联吡咯烷不包含NH部分。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的桥联吡咯

烷,条件是所述桥联吡咯烷不包含NH部分。在一些实施方案中,R^3为包含包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包含包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^3为包含含有两个环的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环包括一个或多个选自O、S和N的杂原子,并且所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。在一些实施方案中,R^3为包含含有两个环的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环包括一个或多个选自O、S和N的杂原子,并且所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^3包含含有两个环的稠环体系,其中至少一个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的5元杂环。在一些实施方案中,R^3包含含有两个环的稠环体系,其中至少一个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的吡咯烷。在一些实施方案中,R^3包含含有两个环的稠环体系,其中每个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的5元杂环。在一些实施方案中,R^3包含含有两个环的稠环体系,其中一个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的5元杂环并且第二个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的6元杂环。在一些实施方案中,R^3包含含有两个环的稠环体系,其中一个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的吡咯烷并且第二个环为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的哌啶、噁嗪烷、噁唑烷、咪唑烷或吡咯烷。在一些实施方案中,稠环体系被至少一个R^{10}取代,其中所述至少一个R^{10}选自=O和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

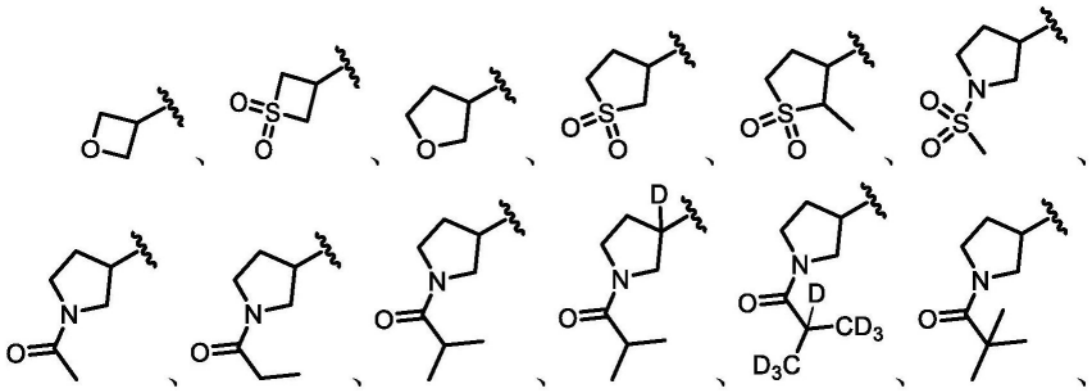
[0333] 在一些实施方案中,当R^{10}为-C(O)N$(R^{14})_2$时,则至少一个R^{14}不为H。在一些实施方案中,当R^{10}为-C(O)N$(R^{14})_2$时,则每个R^{14}为C_{1-6}烷基(例如,甲基或乙基)。

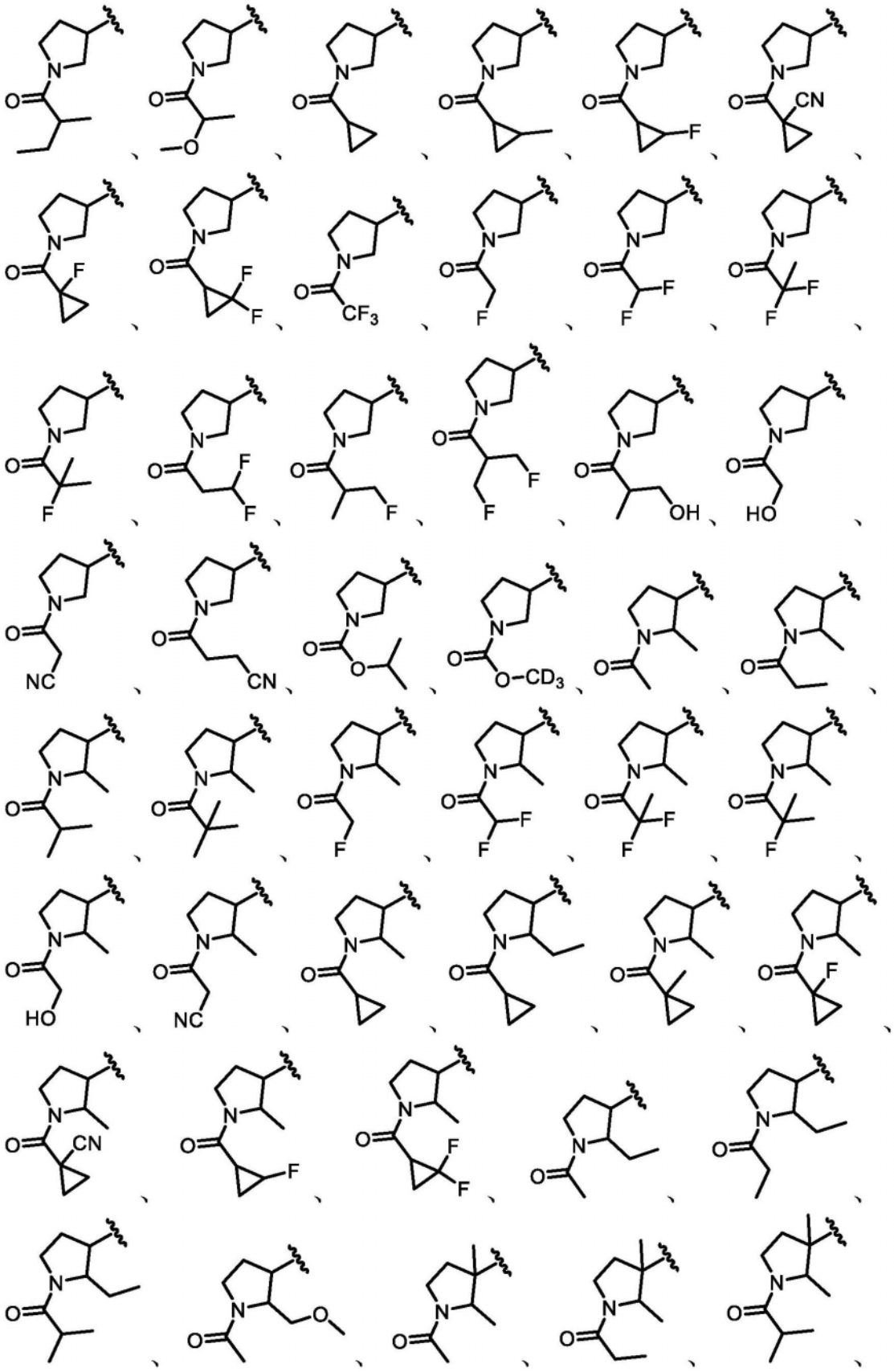
[0334] 在一些实施方案中,对于根据式II'或II-a的化合物,R^3选自:

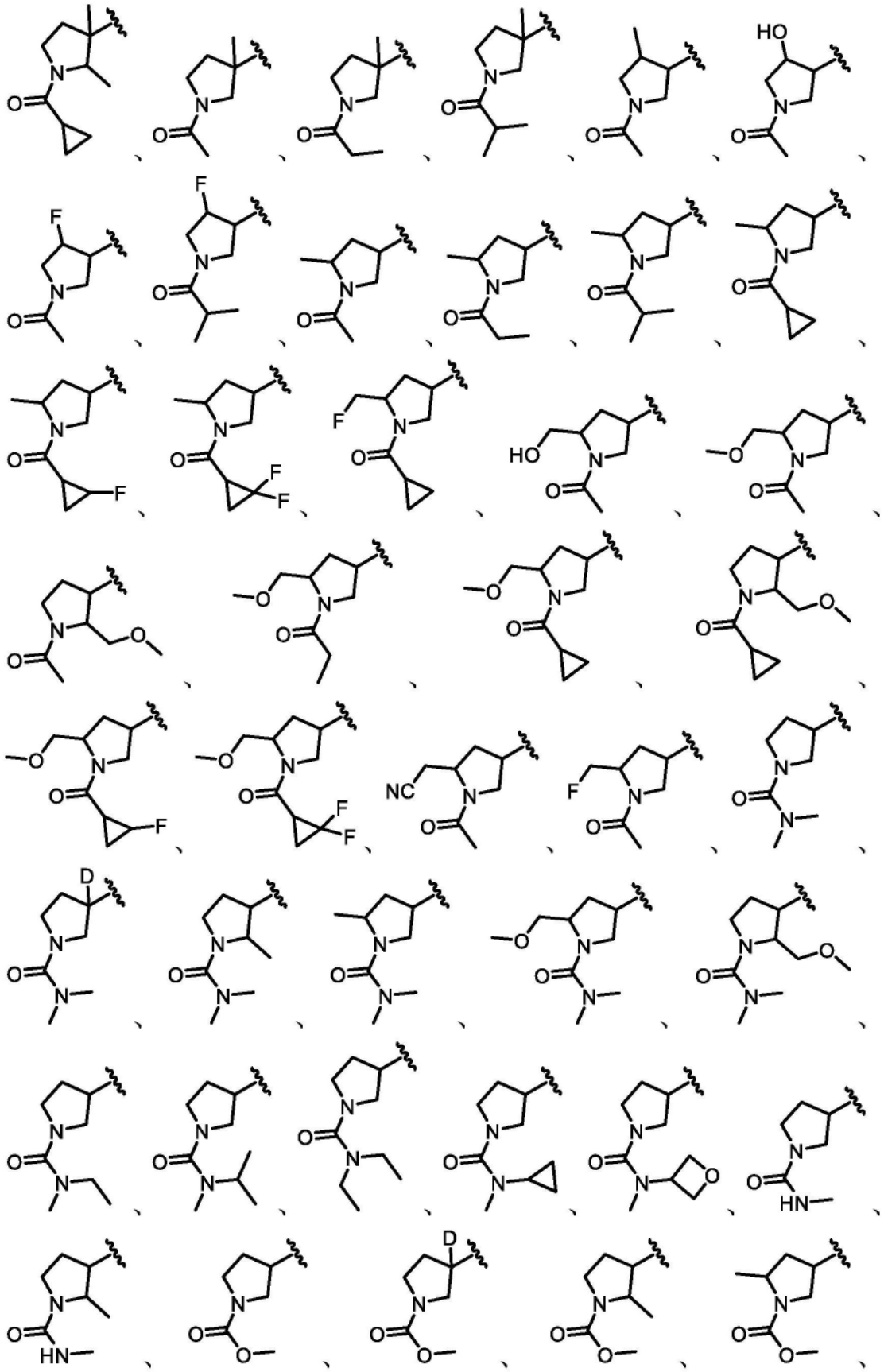
[0335] 

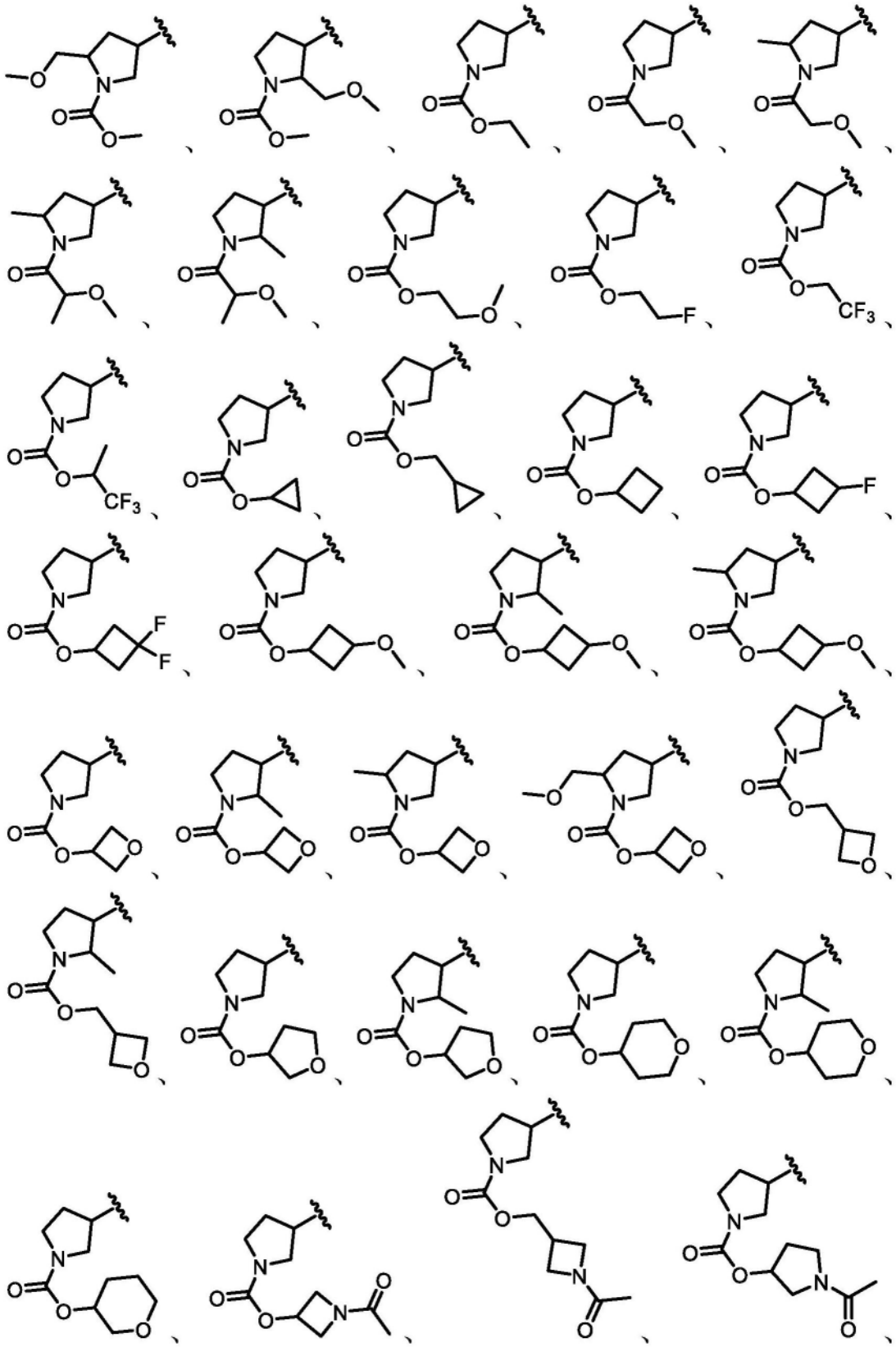
[0336] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

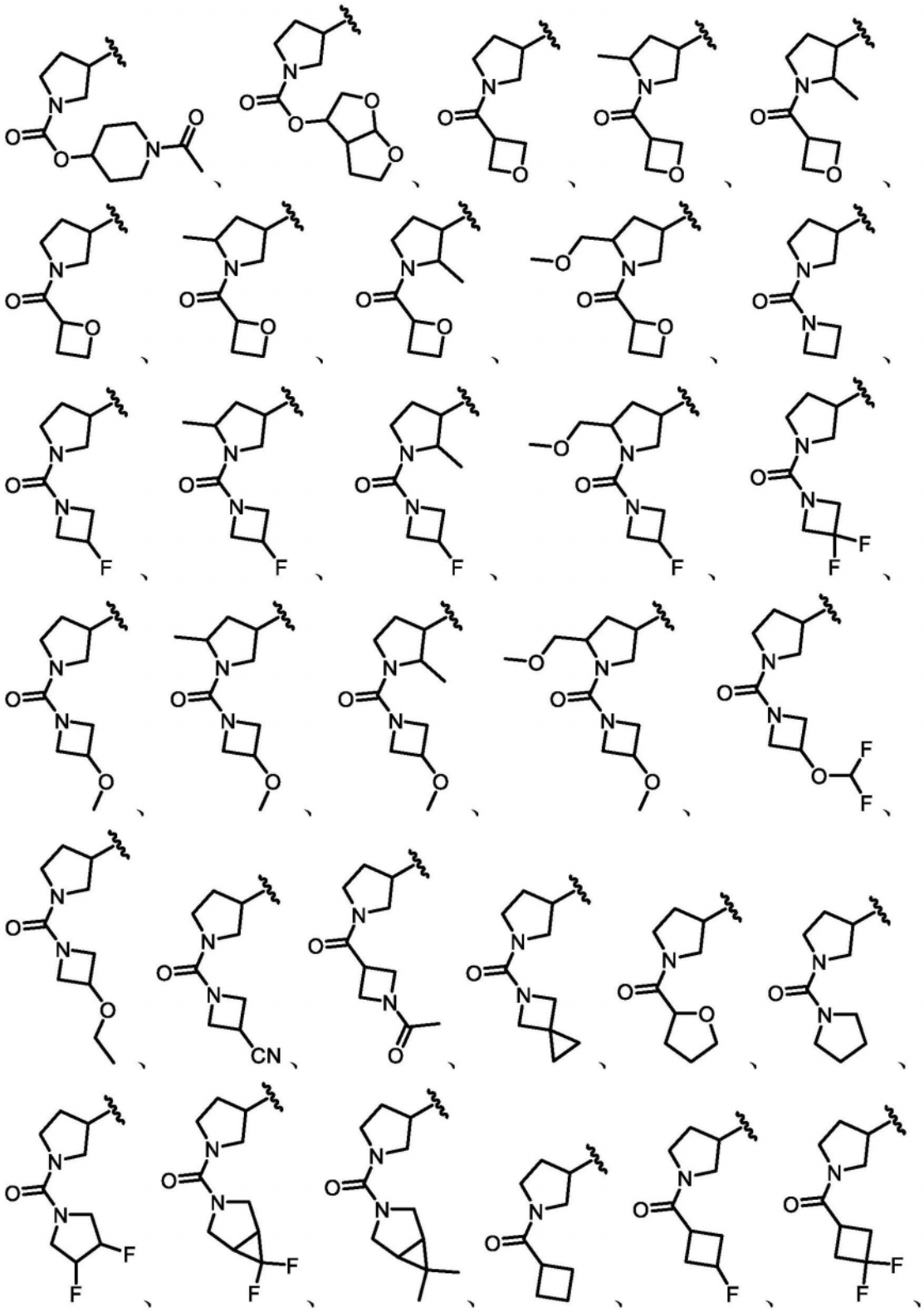
[0337] 在一些实施方案中,对于根据式II'、II和II-a中的任一者的化合物,R^3选自:

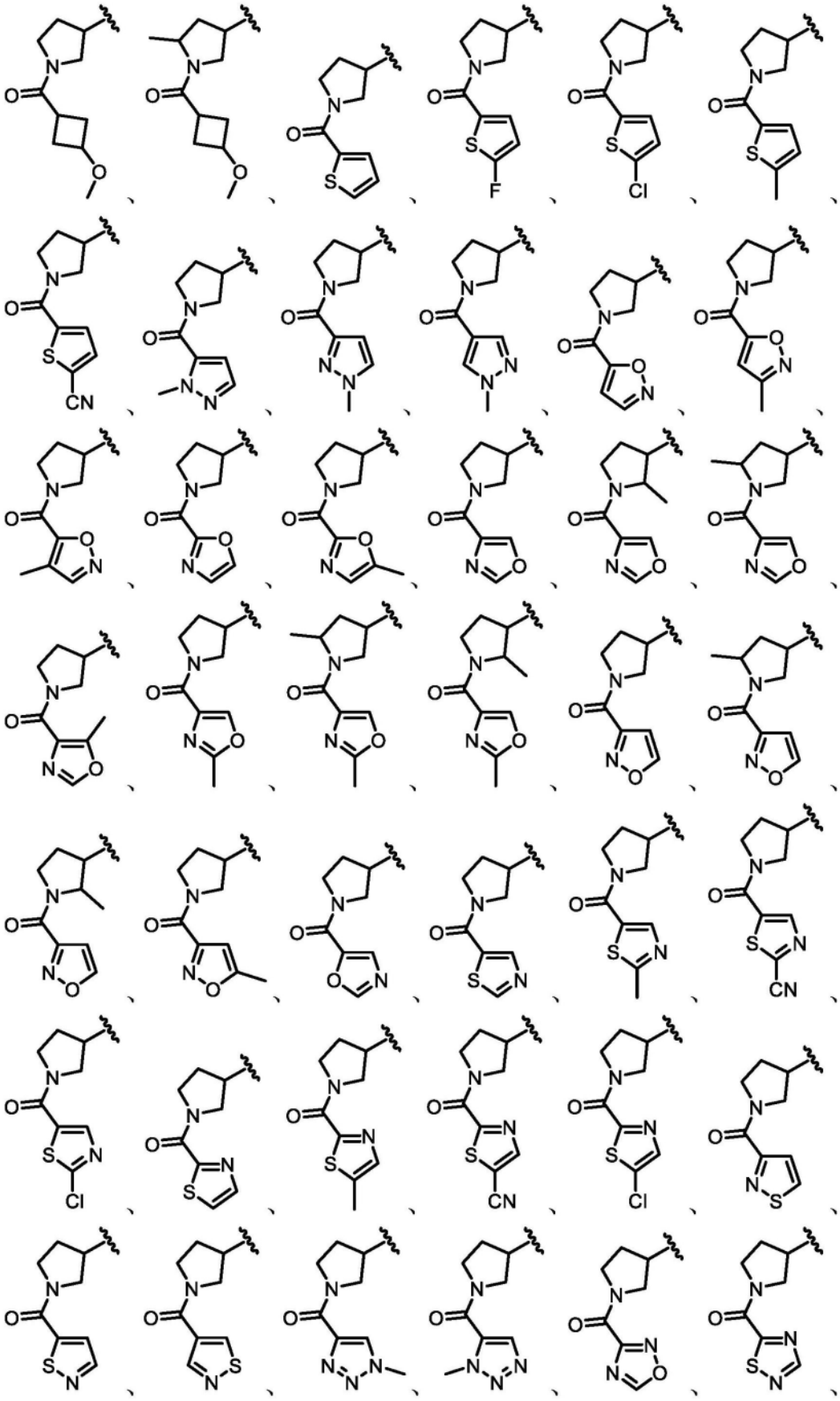
[0338] 

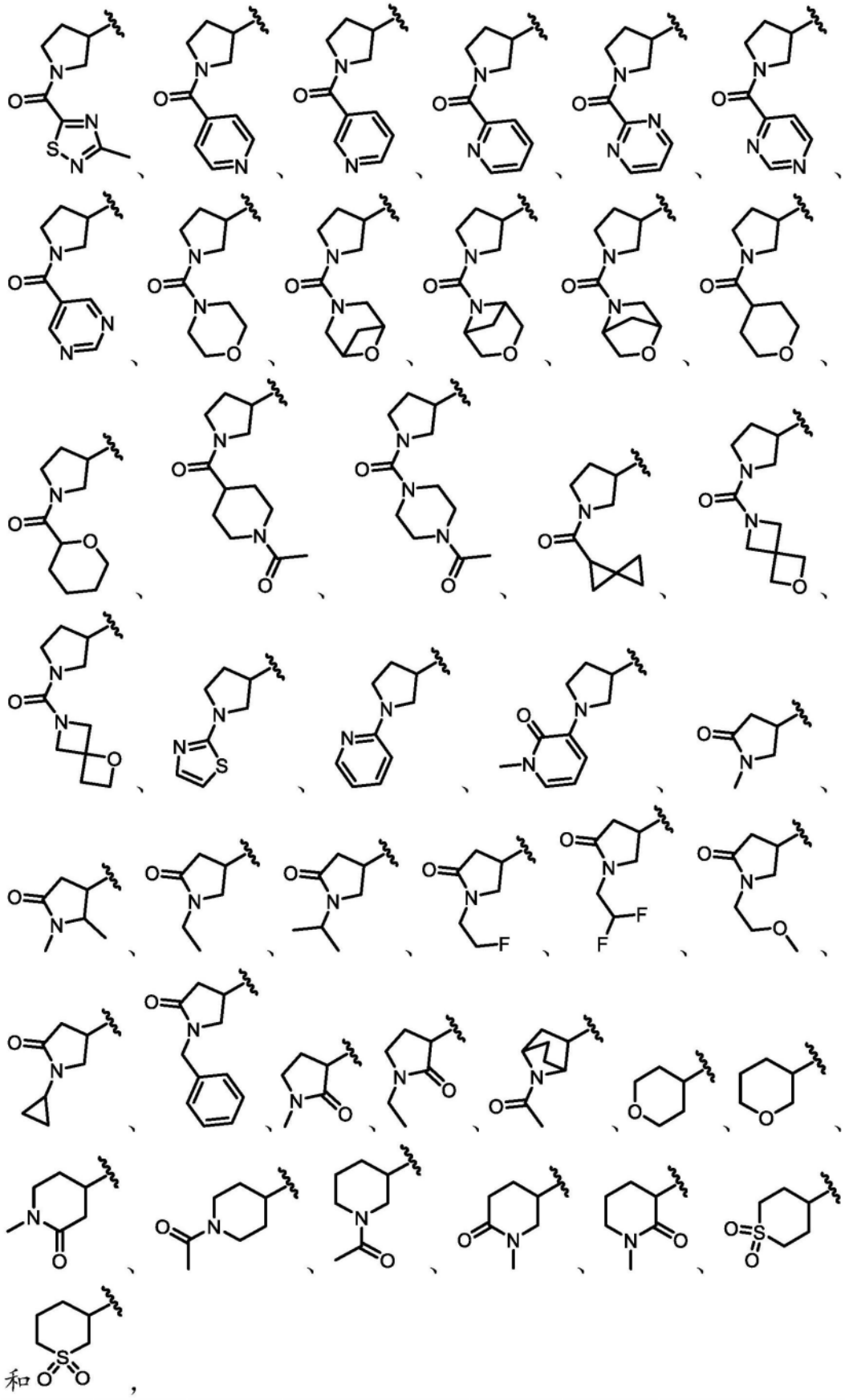
[0339] 

[0340] 

[0341] 

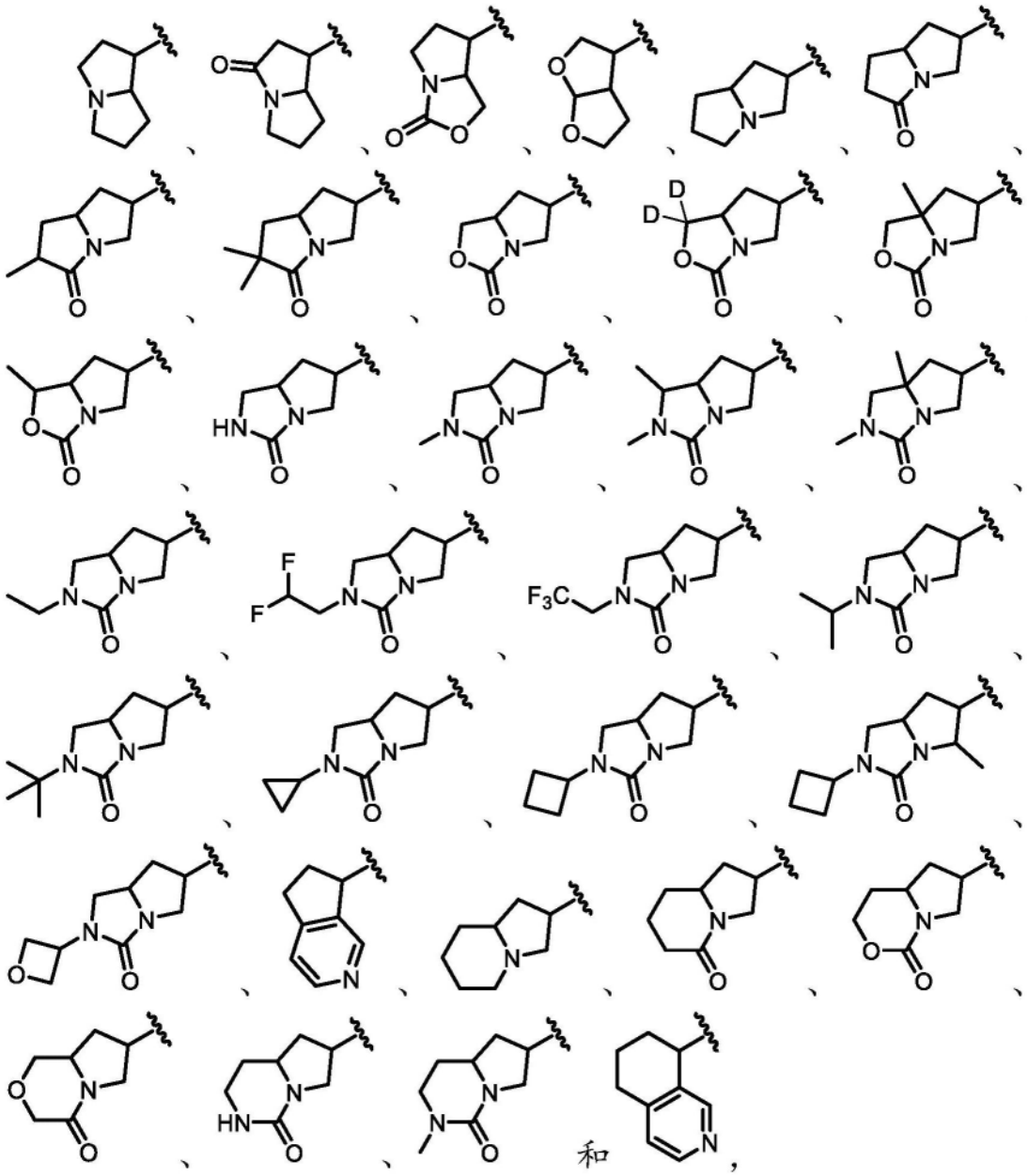
[0342] 

[0343] 

[0344] 

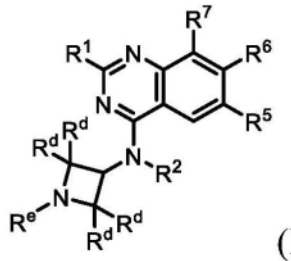
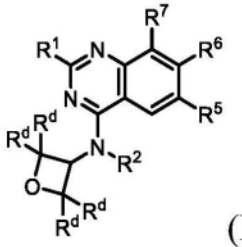
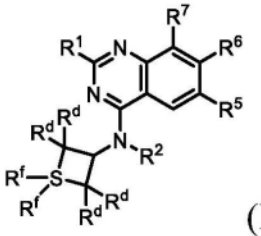
[0345] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

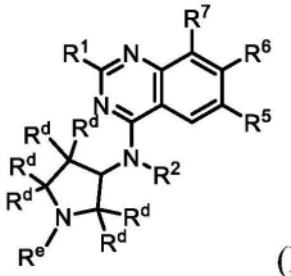
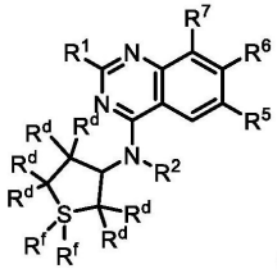
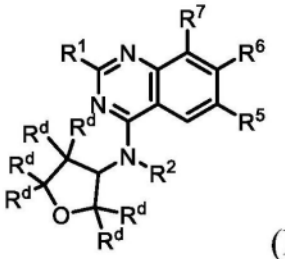
[0346] 在一些实施方案中,对于根据式II'或II的化合物,R^3选自:

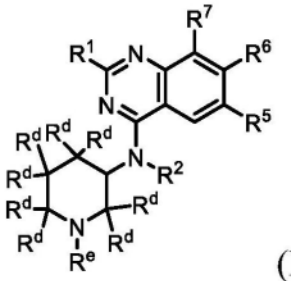
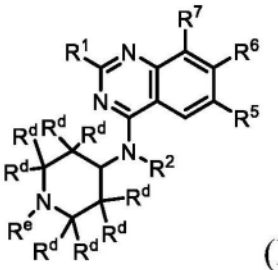
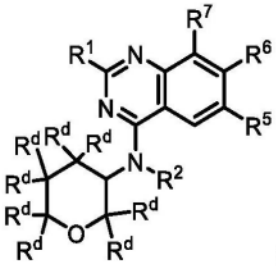
[0347] 

[0348] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

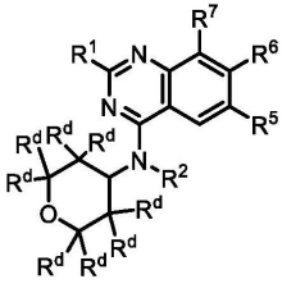
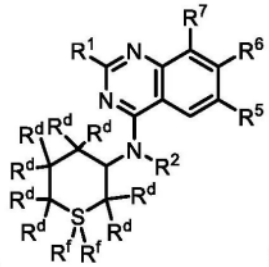
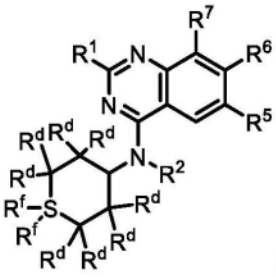
[0349] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ的化合物:

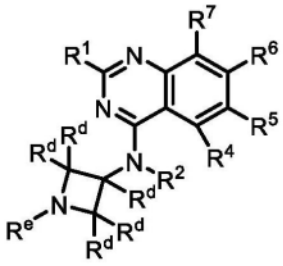
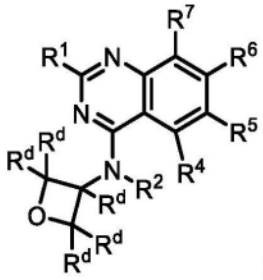
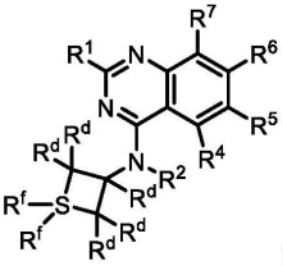

(IIA)、

(IIB)、

(IIC)、

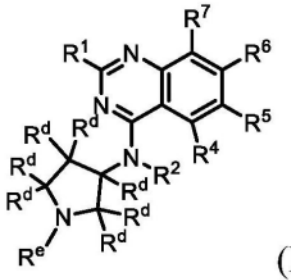
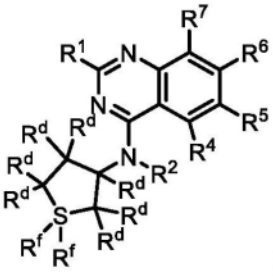
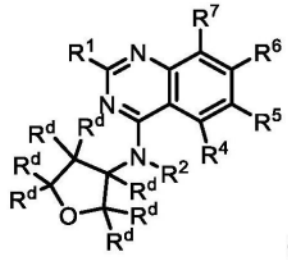

(IID)、

(IIE)、

(IIF)、

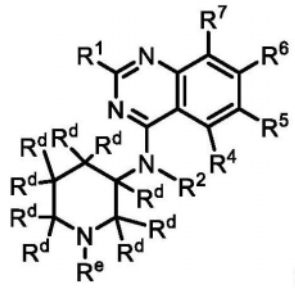
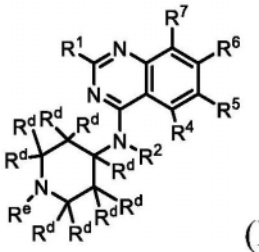
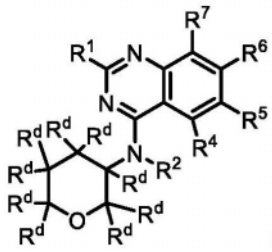
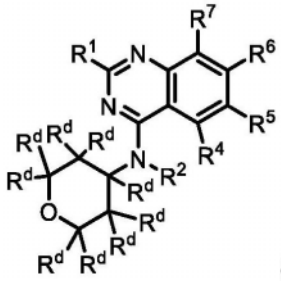
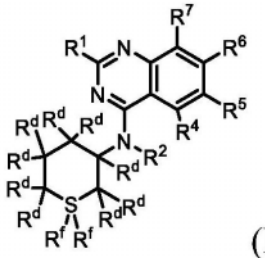
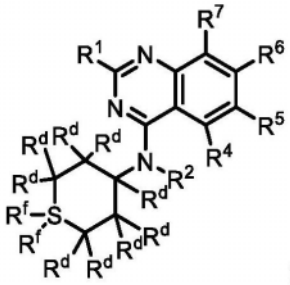

(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

[0350]

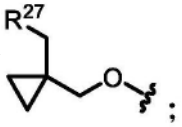

(IIK)、

(IIL)、

(IIM)、


(IIN)、

(IIP)、

(IIQ)、


(IIR)、

(IIS)、

(IIT)、

[0351]  (IIU)、 (IIV)、 (IIW)、 (IIX)、 (IIY)、 (IIZ),

[0352] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0353] R^1选自-OR^8和;

[0354] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0355] R^4在存在时为H;

[0356] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0357] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0358] R^7选自卤素;

[0359] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0360] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0361] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0362] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0363] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0364] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

[0365] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0366] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0367] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0368] 每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[0369] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

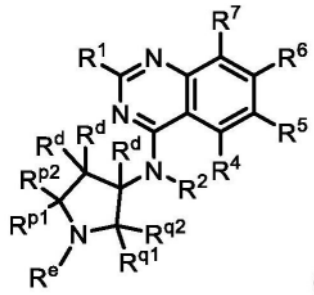
[0370] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

[0371] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIG的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIH的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIJ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIL的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIM的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIN的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIP的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIQ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIR的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离

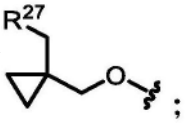
子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIS的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIT的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIU的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIV的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIW的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIX的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIY的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIZ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0372] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIG的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIH的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIJ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIL的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIM的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIN的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIP的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIQ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIR的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIS的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIT的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIU的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIV的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIW的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIX的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIY的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIZ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0373] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIAA的化合物:

[0374] 
(IIAA),

[0375] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0376] R^1选自-OR^8和;

[0377] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0378] R^4为H;

[0379] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0380] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0381] R^7选自卤素;

[0382] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0383] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0384] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0385] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0386] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0387] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

[0388] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0389] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0390] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

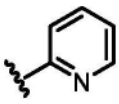
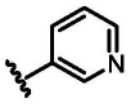
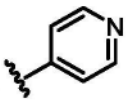
[0391] 每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、3-6元碳环、3-6元杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环或3-6元杂环

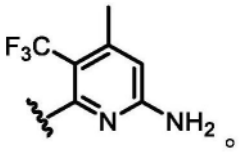
未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

[0392] (i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^{d},并且R^{e}和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{d}取代的5-6元杂环;或

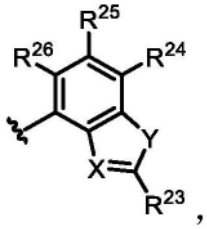
[0393] (ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^{d},并且R^{e}和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{d}取代的5-6元杂环。

[0394] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIAA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0395] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^{6}为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^{6}为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。在一些实施方案中,至少一个R^{15}选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{15}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^{6}选自、和,其中任一者任选地被一个或多个R^{15}取代。

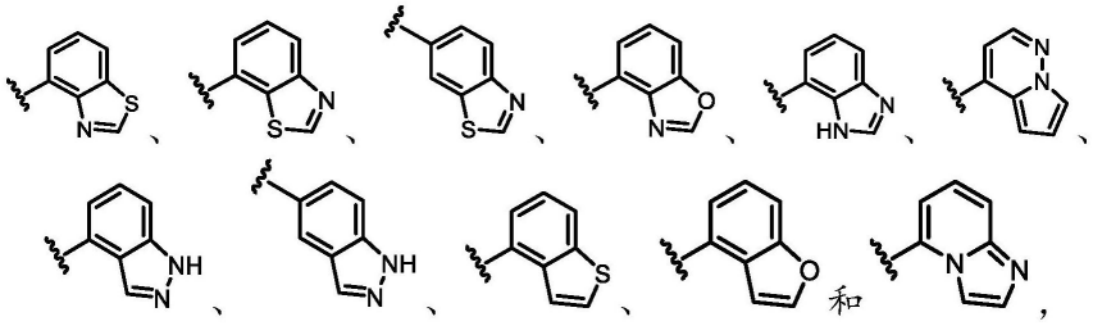
在一些实施方案中,R^{6}为。

[0396] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^{6}为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{6}选自:

[0397] ,

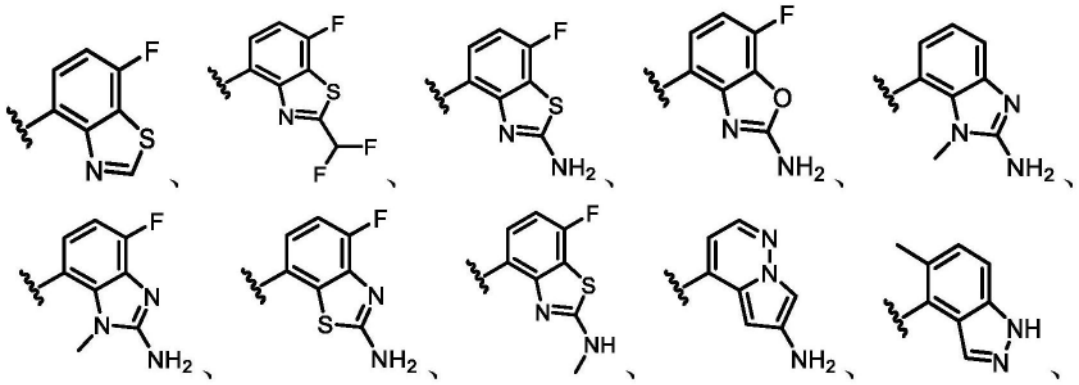
[0398] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-NH_2$。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

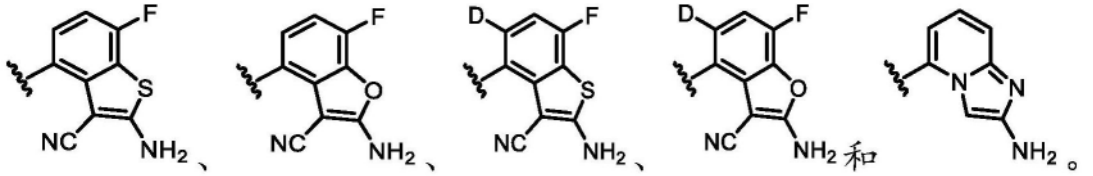
[0399] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^{6}选自:

[0400] 

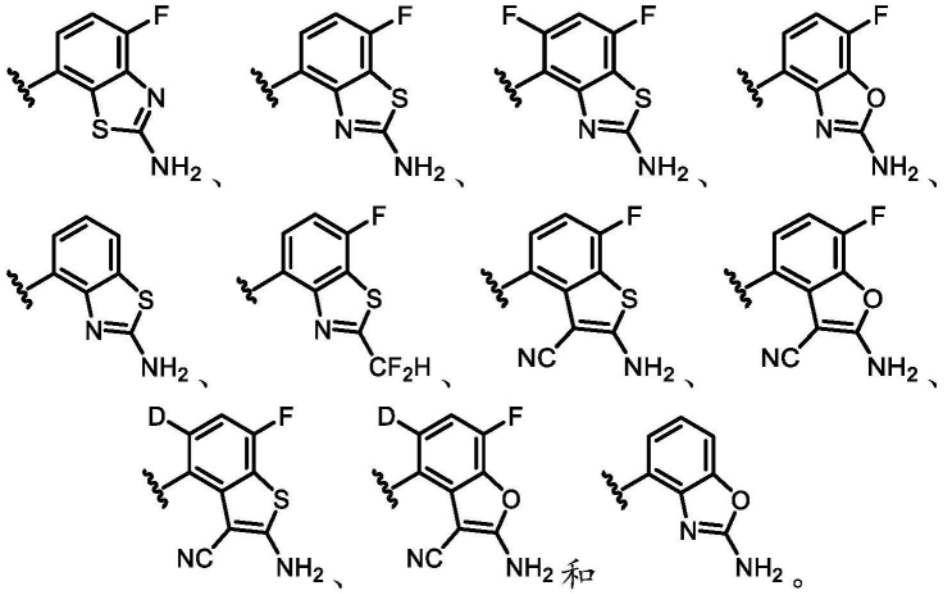
[0401] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

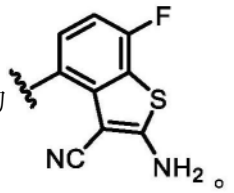
[0402] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^6选自:

[0403] 

[0404] 

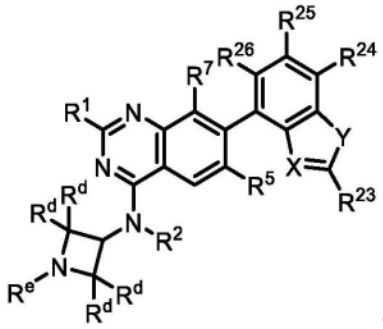
[0405] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^6选自:

[0406] 

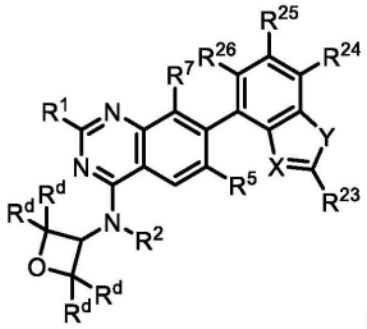
[0407] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、II-a、IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY、IIZ和IIAA中的任一者的化合物,R^6为 。

[0408] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1的化合物:

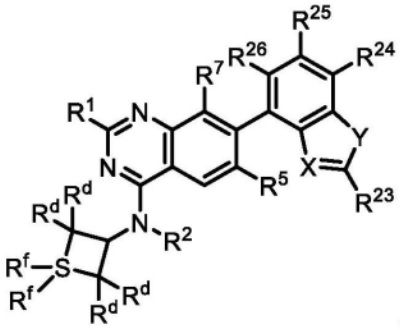
[0409]



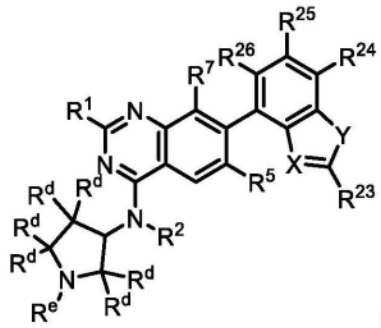
(IIA1)、



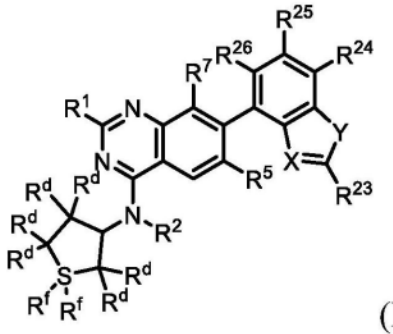
(IIB1)、



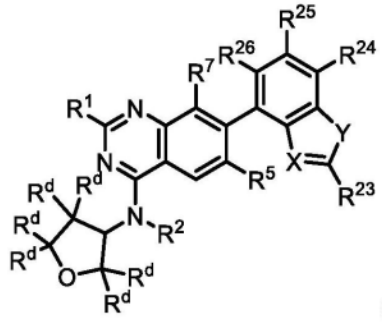
(IIC1)、



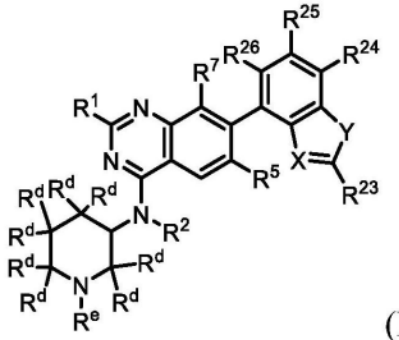
(IID1)、



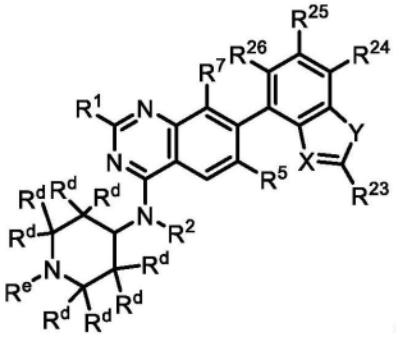
(IIE1)、



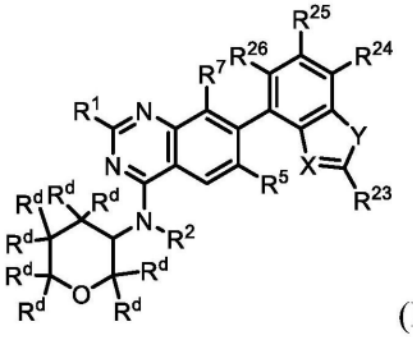
(IIF1)、



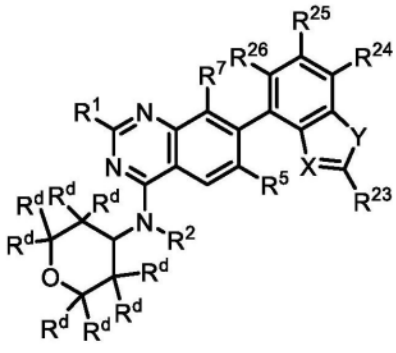
(IIG1)、



(IIH1)、

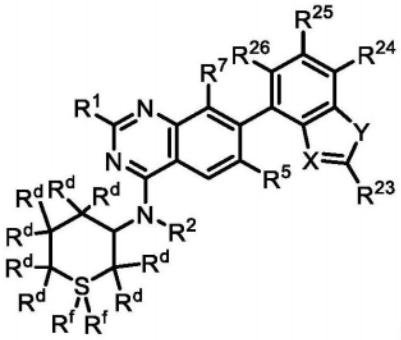


(IIJ1)、

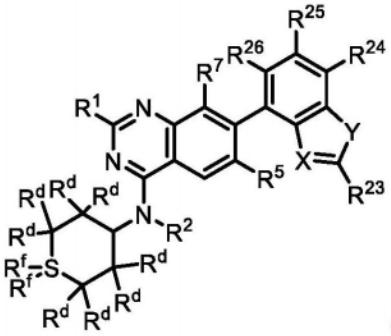


(IIK1)、

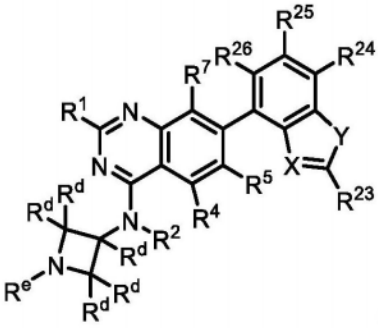
[0410]



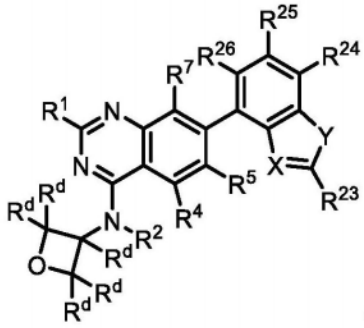
(IIL1)、



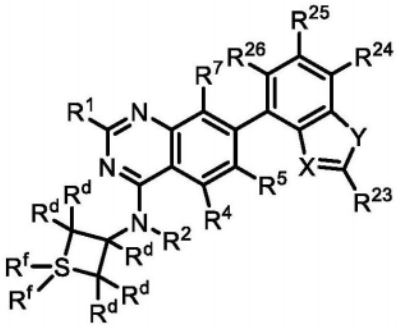
(IIM1)、



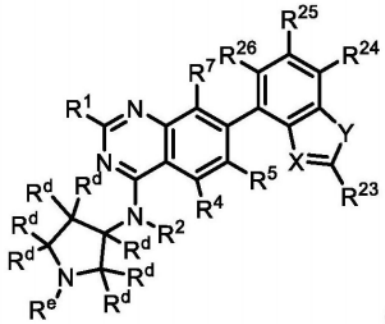
(IIN1)、



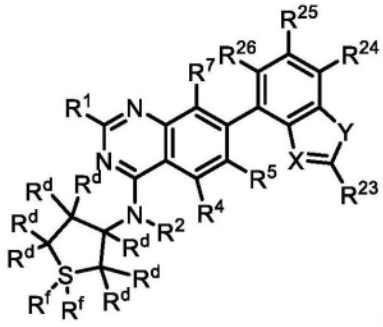
(IIP1)、



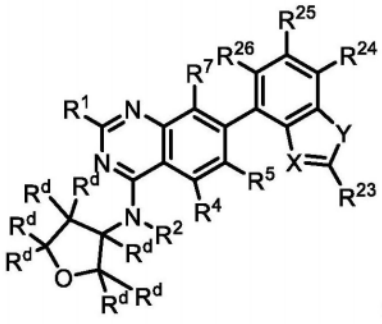
(IIQ1)、



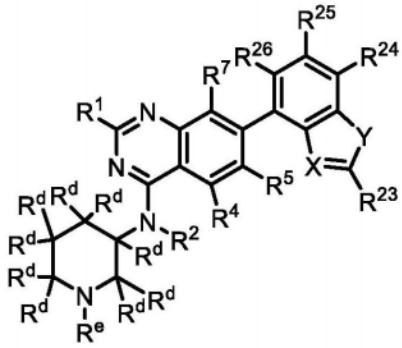
(IIR1)、



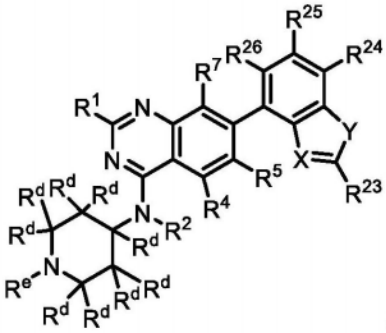
(IIS1)、



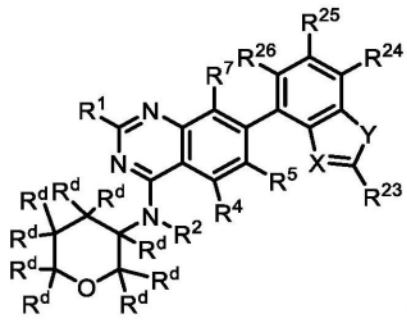
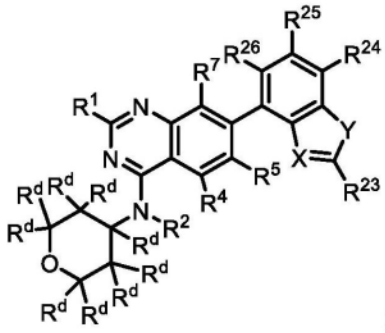
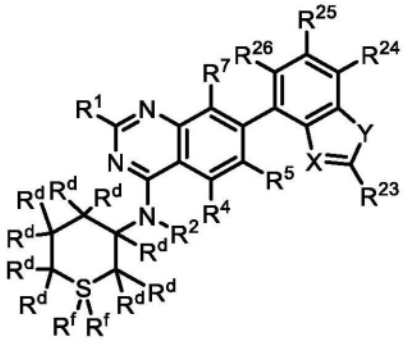
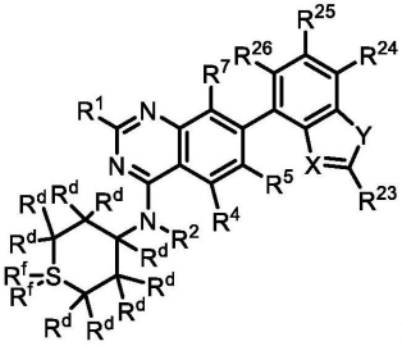
(IIT1)、



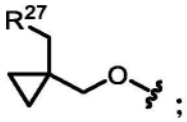
(IIU1)、



(IIV1)、

[0411] 
(IIW1)、

(IIX1)、

(IIY1)、

(IIZ1),

[0412] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0413] R^1选自-OR^8和;

[0414] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0415] R^4在存在时为H;

[0416] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0417] R^7选自卤素;

[0418] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0419] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0420] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0421] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0422] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

[0423] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0424] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0425] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地

连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0426] 每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[0427] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-8元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元碳环)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、5-6元杂芳基、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化并且未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元或3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[0428] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$;

[0429] X选自N和C-CN;

[0430] Y选自O和S;

[0431] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0432] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

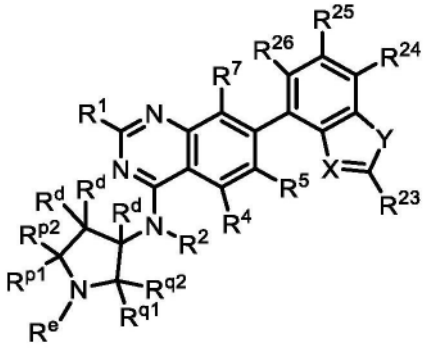
[0433] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIG1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIH1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIJ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIK1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIL1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIM1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIN1的化合物或其盐(例如,药学上可

接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIP1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIQ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIR1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIS1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIT1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIU1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIV1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIW1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIX1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIY1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIZ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0434] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIG1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIH1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIJ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIK1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIL1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIM1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIN1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIP1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIQ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIR1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIS1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIT1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIU1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIV1的化合物或其盐(例如,药学上可接

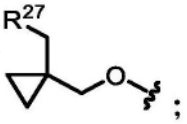
受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIW1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIX1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIY1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIZ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0435] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIAA1的化合物:

[0436] 

(IIAA1),

[0437] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0438] R^1选自-OR^8和;

[0439] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0440] R^4为H;

[0441] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0442] R^7选自卤素;

[0443] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0444] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0445] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0446] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[0447] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-OC_{1-6}卤代烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

[0448] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0449] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0450] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代

或被一个或多个R^{13}取代;

[0451] 每个R^d独立地选自H、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、3-6元杂环、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[0452] X选自N和C-CN;

[0453] Y选自O和S;

[0454] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0455] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0456] (i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环;或

[0457] (ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。

[0458] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIAA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0459] 在一些实施方案中,对于根据式IIAA或IIAA1的化合物,R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代的5-6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成被一个或多个R^d取代的5-6元杂环,条件是至少一个R^d不为H。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的哌啶、噁嗪烷、噁唑烷、咪唑烷或吡咯烷。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的吗啉、哌啶、噁嗪烷、噁唑烷、咪唑烷或吡咯烷。在一些实施方案中,R^{p2}为H。

[0460] 在一些实施方案中,对于根据式IIAA或IIAA1的化合物,R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代的5-6元杂环。在一些实施方案中,R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成被一个或多个R^d取代的5-6元杂环,条件是至少一个R^d不为H。在一些实施方案中,R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的哌啶、噁嗪烷、噁唑烷、咪唑烷或吡咯烷。在一些实施方案中,R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的吗啉、哌啶、噁嗪烷、噁唑烷、咪唑烷或吡咯烷。在一些实施方案中,R^{q2}为H。

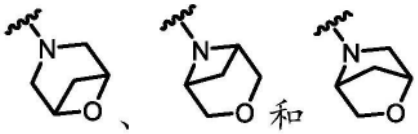
[0461] 在一些实施方案中,对于根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1、

IIZ1和IIAA1中的任一者的化合物,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-$N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-$N(R^{12})_2$,并且R^{24}为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-$N(R^{12})_2$,并且R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[0462] 在一些实施方案中,对于根据式IIC、IIC1、IIE、IIE1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIQ、IIQ1、IIS、IIS1、IIY、IIY1、IIZ和IIZ1中的任一者的化合物,每个R^f为=O。在一些实施方案中,每个R^f任选地不存在并且在存在时为=O。在一些实施方案中,每个R^f不存在。

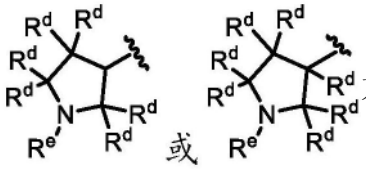
[0463] 在一些实施方案中,对于式IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,每个R^d为H。在一些实施方案中,至少一个R^d选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。应了解,当R^d为=O时,同一碳原子上的其他R^d不存在,使得碳具有适当价数。

[0464] 在一些实施方案中,对于根据式IIA、IIA1、IID、IID1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIN、IIN1、IIR、IIR1、IIU、IIU1、IIV和IIV1中的任一者的化合物,R^e选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-C(O)OR^{14}、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)和-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环),其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)和-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环),其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-C(O)OR^{14}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)和-C(O)O(C_{1-6}烷基),其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e为被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e为被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O和-CN。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}烷基),其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}烷基),其中任何C_{1-6}烷基未被取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}烷基),其中任何C_{1-6}烷基被一个或多个R^{20}取代,其中所述一个或多个R^{20}独立

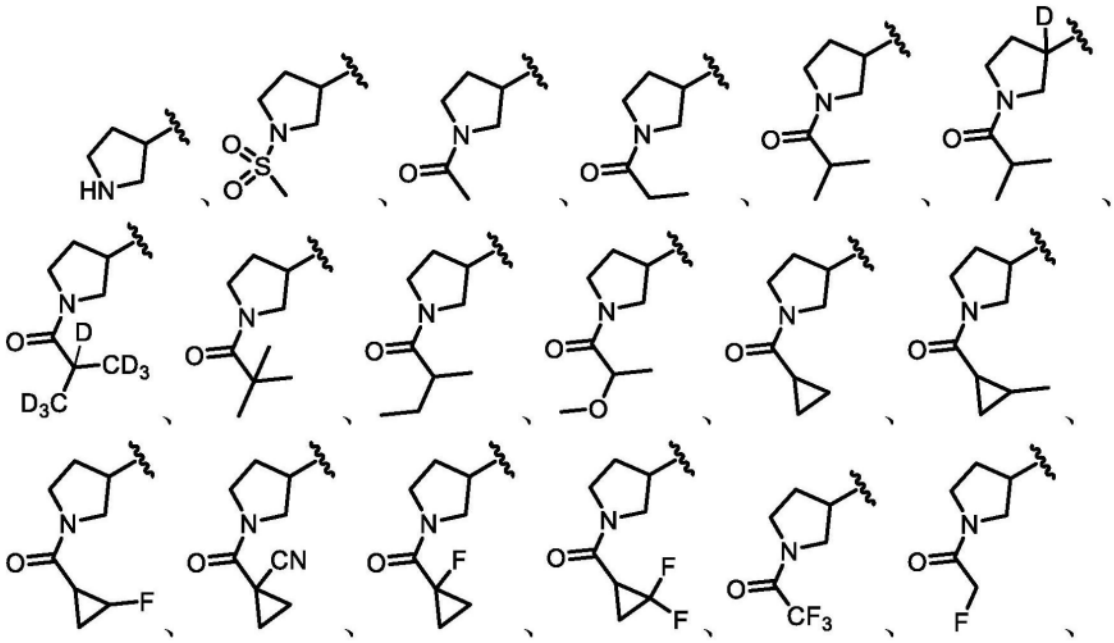
地选自-OC_{1-6}烷基、卤素、-OH和-CN。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)$N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)$N(R^{14})_2$,其中每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)$N(R^{14})_2$,其中每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,当R^e为-C(O)$N(R^{14})_2$时,则至少一个R^{14}不为H。在一些实施方案中,当R^e为-C(O)$N(R^{14})_2$时,则每个R^{14}为C_{1-6}烷基(例如,甲基或乙基)。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)OR^{14}。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)OR^{14},其中R^{14}选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)OR^{14},其中R^{14}选自3-6元碳环和3-6元杂环。在一些实施方案中,R^e为-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基),其中所述C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e为未被取代的-C(O)(3-6元碳环)。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环为环丙烷或环丁烷,并且其中所述3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e为-C(O)(环丙烷)。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(环丙烷),其中所述环丙烷被一个或多个R^{12}或R^{20}(例如,一个或多个氟)取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-8元杂环),其中所述3-8元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-8元杂环),其中所述3-8元杂环未被取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-8元杂环),其中所述3-8元杂环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环未被取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、氮杂双环[3.1.0]己烷、吗啉、桥联吗啉、四氢吡喃、哌啶、哌嗪或2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷,并且其中所述3-7元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、吗啉、四氢吡喃、哌啶或哌嗪,并且其中所述3-7元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环为吗啉或桥联吗啉,并且其中所述吗啉或所述桥联吗啉未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环为选自  的桥联吗啉,并且其中所述桥联吗啉未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(3-7元杂环),其中所述3-7元杂环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,其中每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基并且每个R^{20}独立地选自-OC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)和卤素。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(5-6元杂芳基),其中所述5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(5-6元杂芳基),其中所述5-6元杂芳基未被取代。在一些实施方案中,R^e选自-C(O)(5-6元杂芳基),其中所述5-6元杂芳基被一个或多

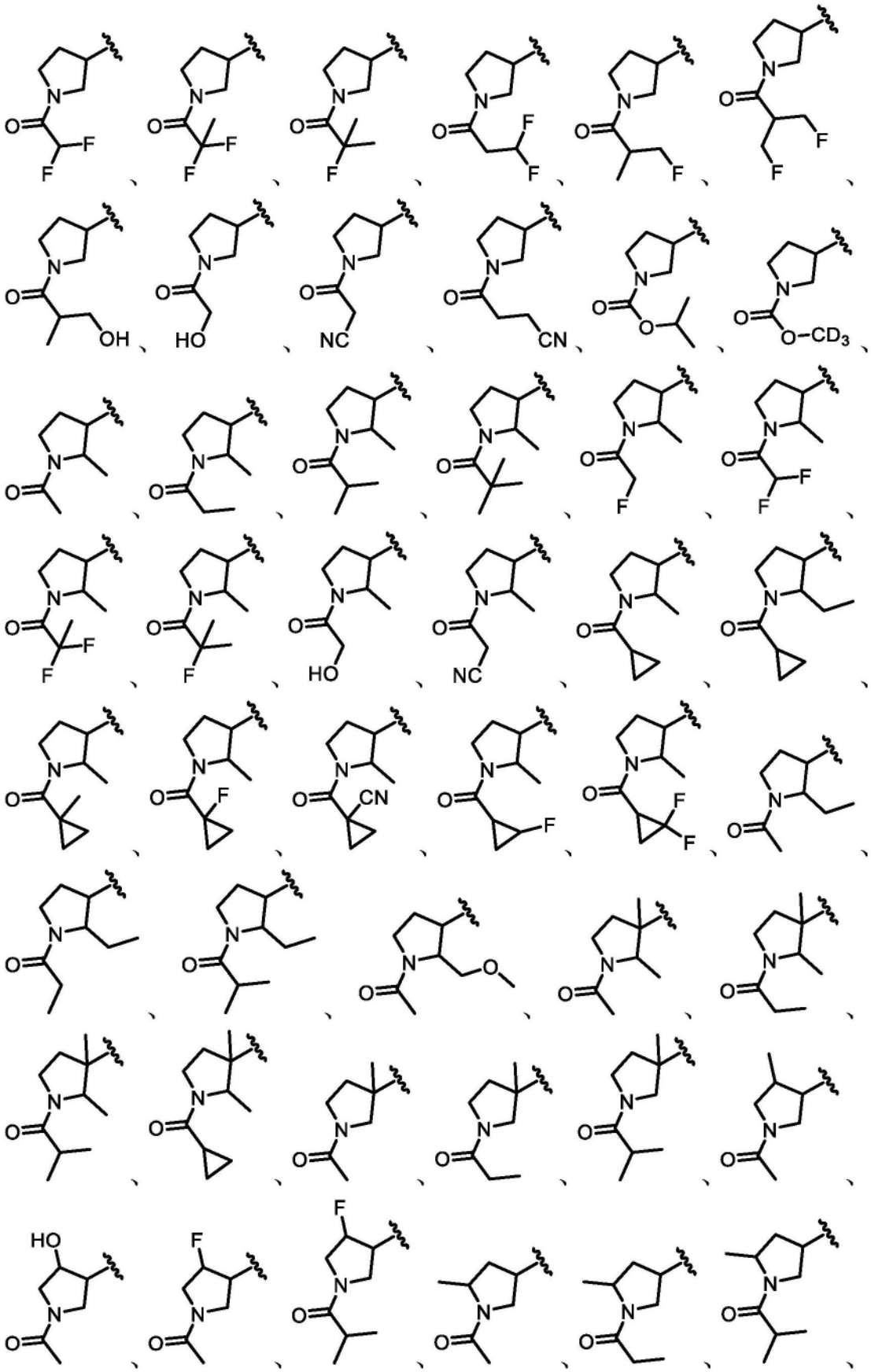
个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)(5-6元杂芳基),其中所述5-6元杂芳基为噻吩、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、吡啶或嘧啶,其中任一者未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)(5-6元杂芳基),其中所述5-6元杂芳基为噁唑或异噁唑,并且其中所述噁唑或所述异噁唑未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环未被取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元碳环),其中所述3-6元碳环为环丙烷或环丁烷,并且其中所述3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环未被取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环为氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃或吡咯烷,并且其中所述3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环未被取代。在一些实施方案中,R^{e}选自-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环),其中所述3-6元杂环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}为3-6元碳环,其中所述3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}为3-6元碳环,其中所述3-6元碳环未被取代。在一些实施方案中,R^{e}为3-6元碳环,其中所述3-6元碳环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}为5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。在一些实施方案中,R^{e}为5-6元杂芳基,其中所述5-6元杂芳基未被取代。在一些实施方案中,R^{e}为5-6元杂芳基,其中所述3-6元碳环被一个或多个R^{12}或R^{20}取代。

[0465] 在一些实施方案中,对于式IID、IID1、IIR和IIR1中的任一者的化合物,

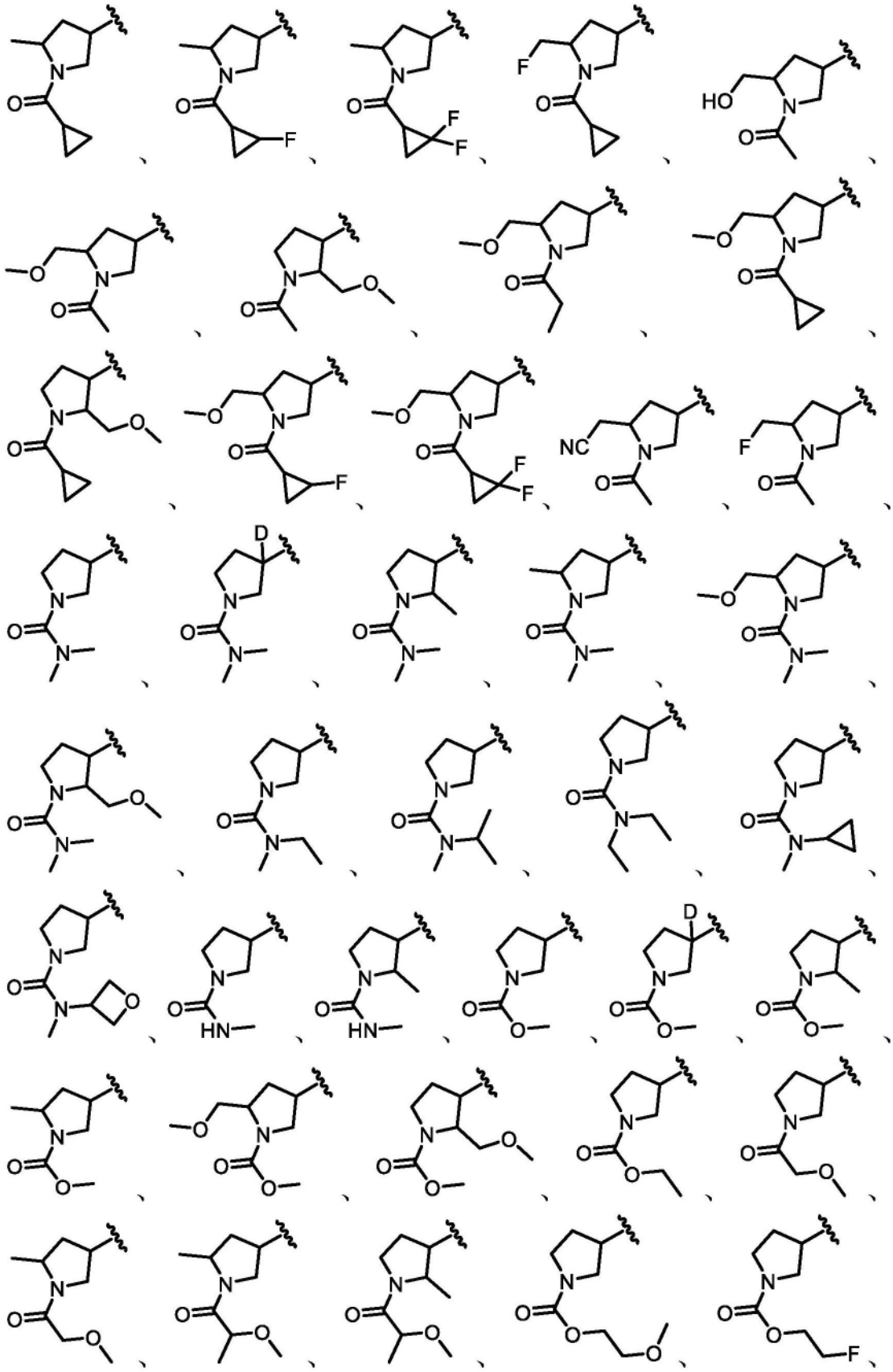


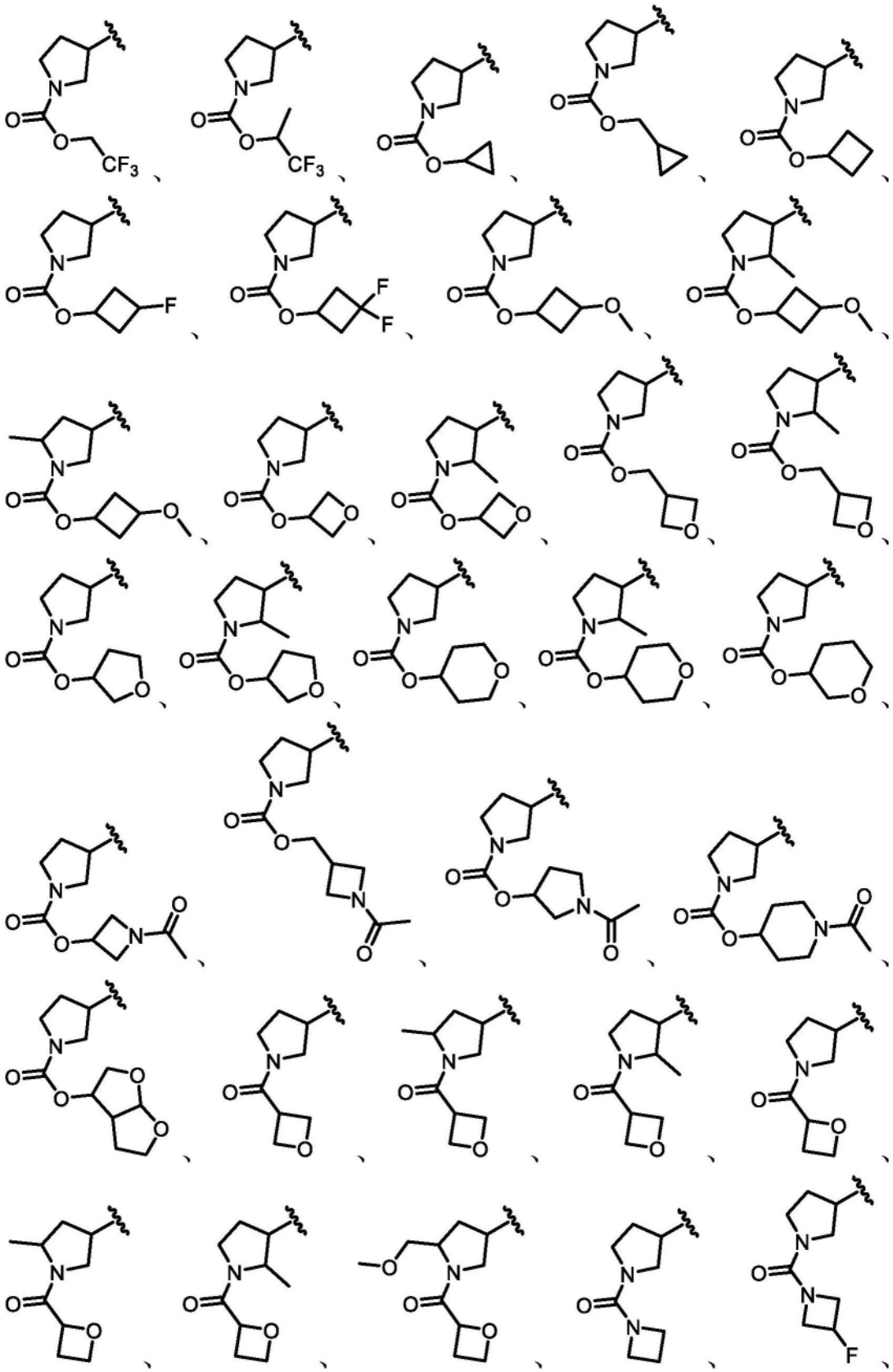
为选自以下的结构:

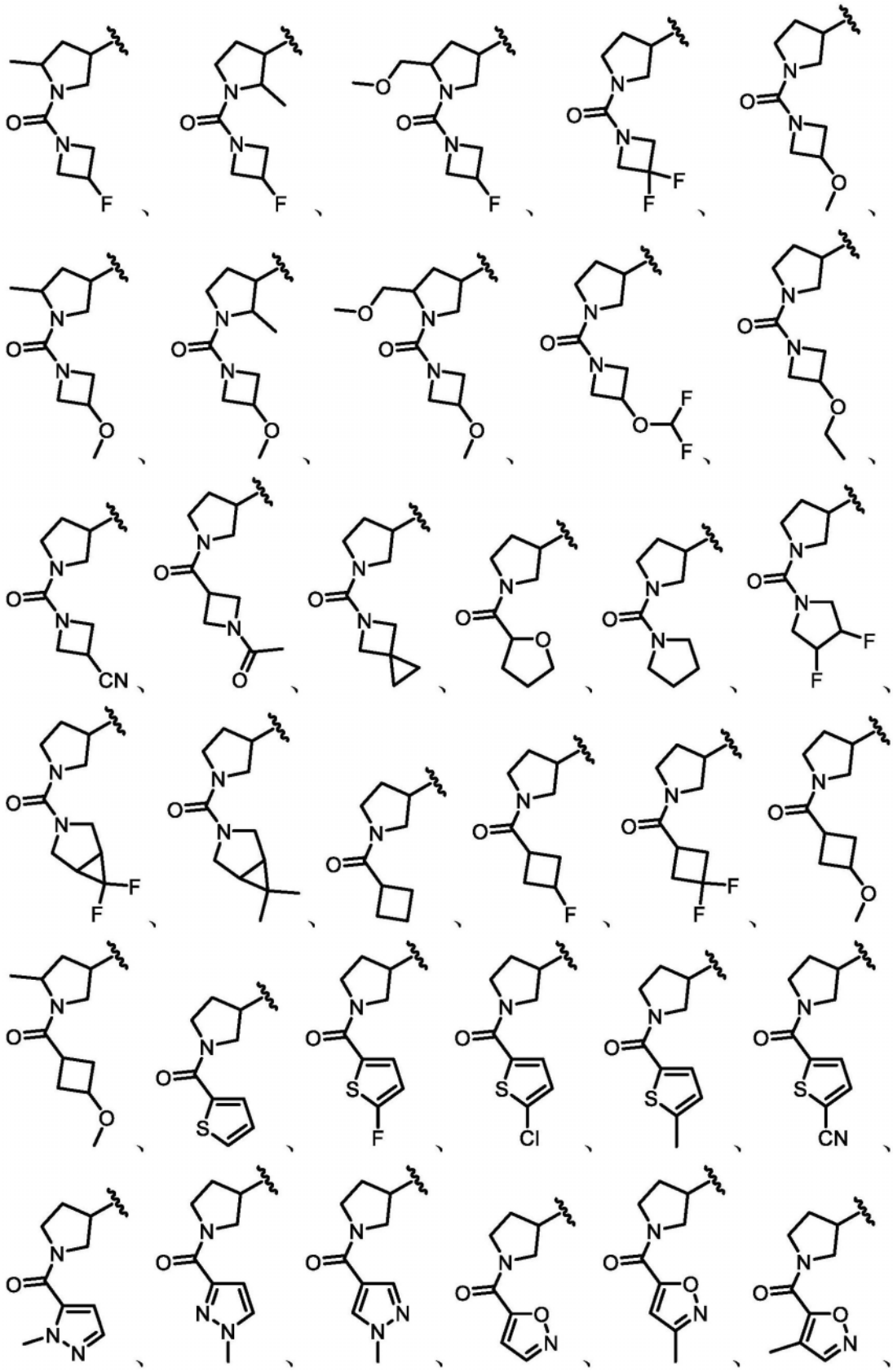
[0466] 

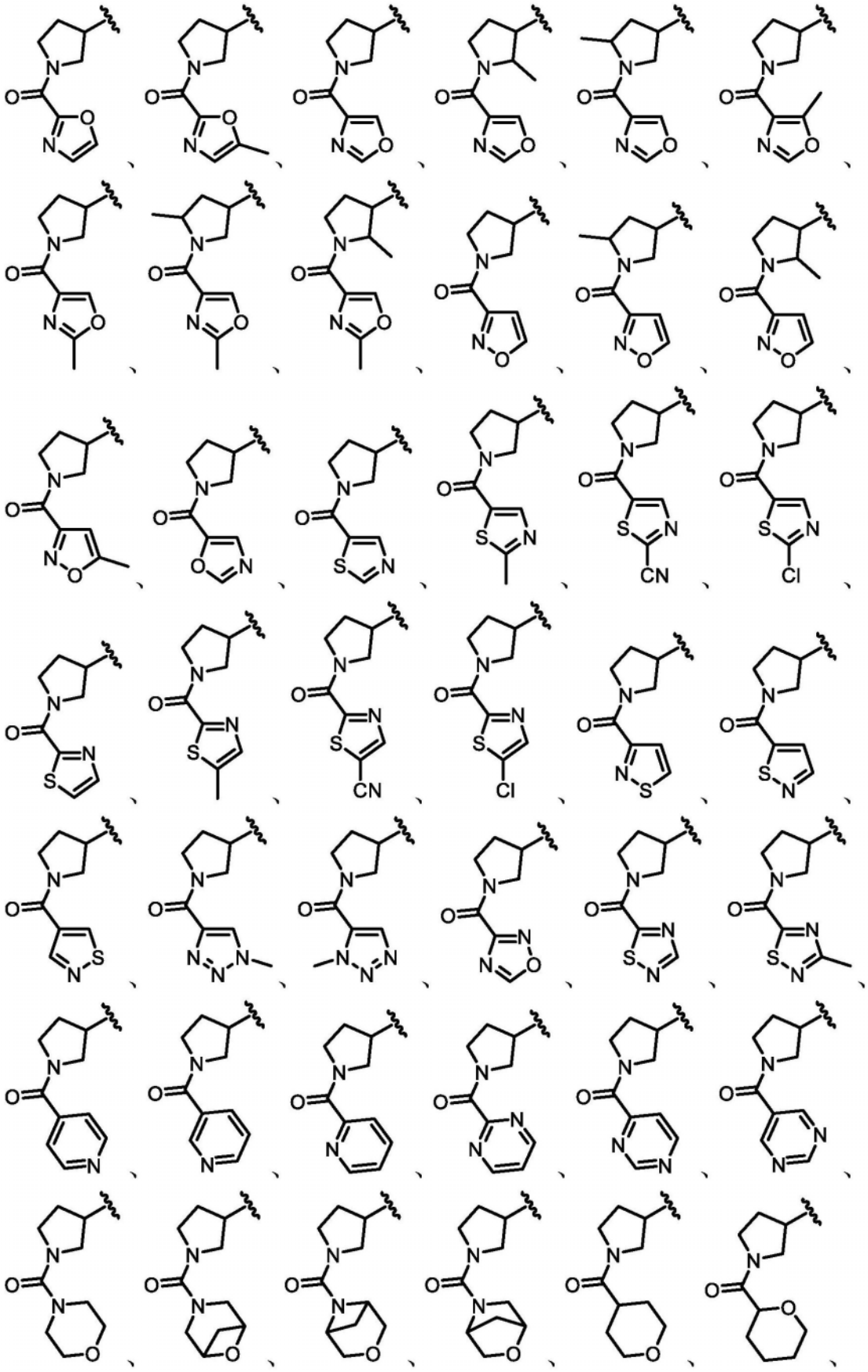
[0467] 

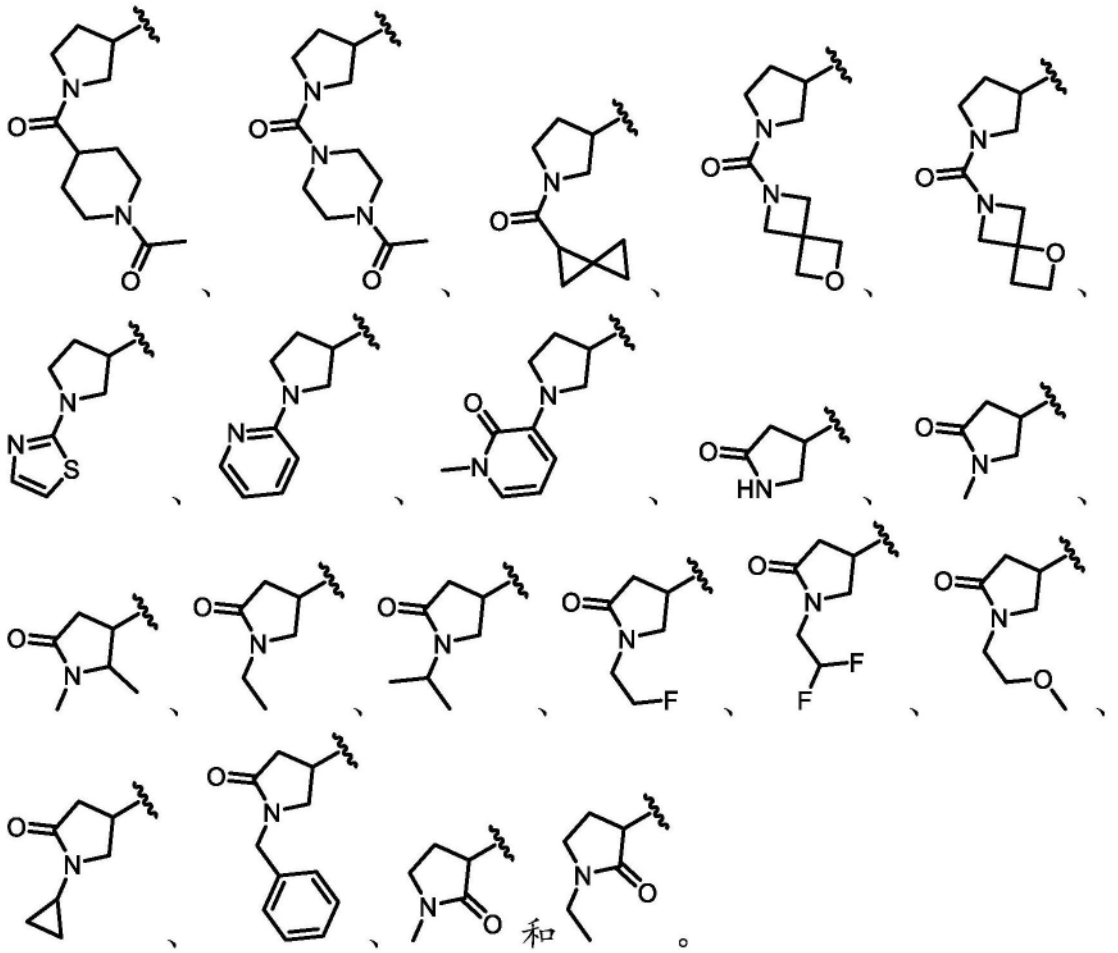
[0468]



[0469] 

[0470] 

[0471] 

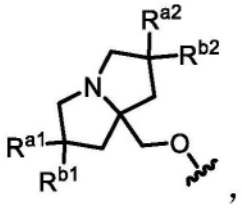
[0472] 

[0473] 在一些实施方案中,对于式II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^2为H。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为乙基。

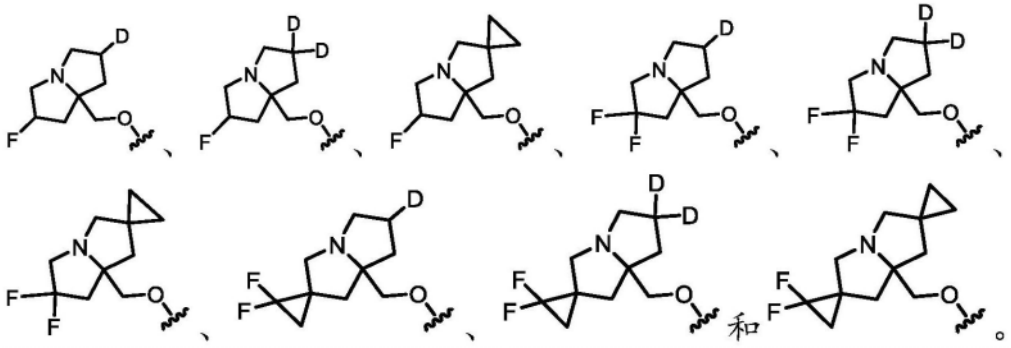
[0474] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^1选自-OR^8,其中R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为杂环或烷基杂环,其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中,R^8为-CH_2(杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地

选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为氘。

[0475] 在一些实施方案中,对于根据式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^1选自:

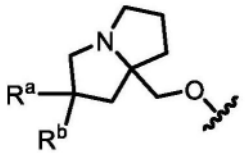
[0476] ,

[0477] 其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a1}和R^{b1}和/或R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为卤素。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为F。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为卤素。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为F。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}中的每一者为F。在一些实施方案中,R^{a2}和/或R^{b2}为D。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{b2}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷),所述碳环任选地被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,R^1选自:

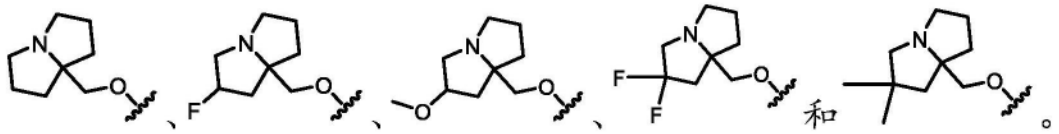
[0478] 

[0479] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、

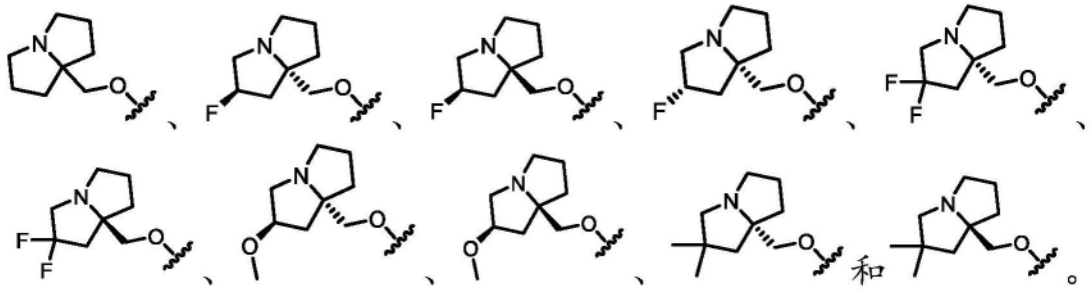
IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物，R^1选自：

[0480] ，

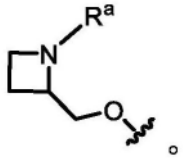
[0481] 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中，R^a为卤素。在一些实施方案中，R^a为F。在一些实施方案中，R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^a为甲基。在一些实施方案中，R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^a为H。在一些实施方案中，R^b为H。在一些实施方案中，R^b为卤素。在一些实施方案中，R^b为F。在一些实施方案中，R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^b为甲基。在一些实施方案中，R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中，R^a和R^b中的每一者为甲基。在一些实施方案中，R^1选自：

[0482] 和。

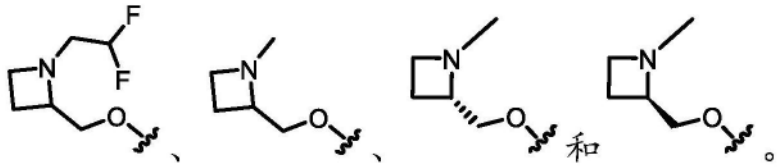
[0483] 在一些实施方案中，对于式II、II’、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物，R^1选自：

[0484] 和。

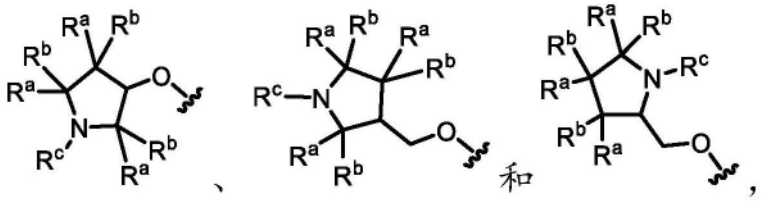
[0485] 在一些实施方案中，对于式II、II’、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物，R^1选自：

[0486] 。

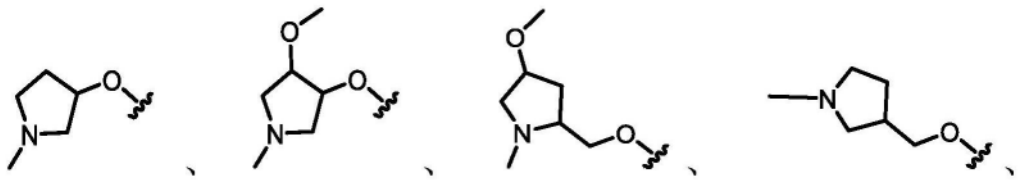
[0487] 在一些实施方案中，R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^a为甲基。在一些实施方案中，R^1选自：

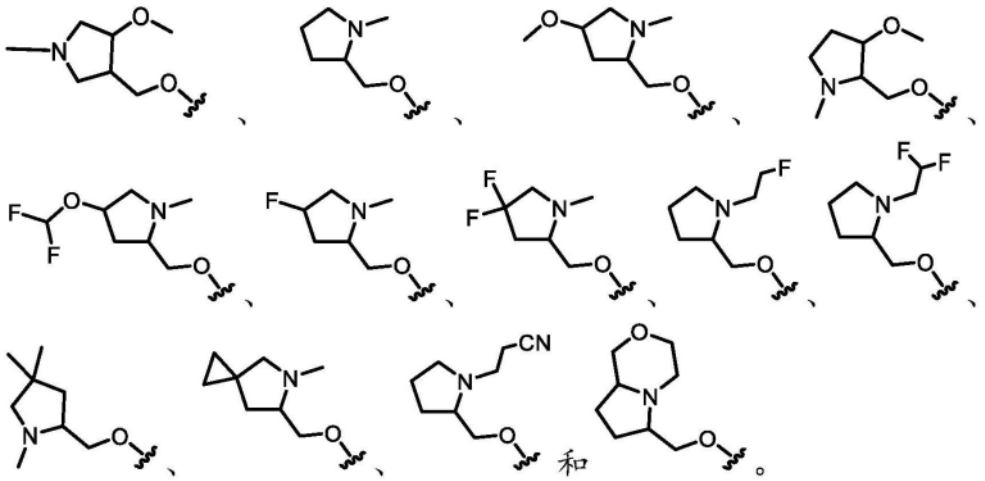
[0488] 

[0489] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^1选自:

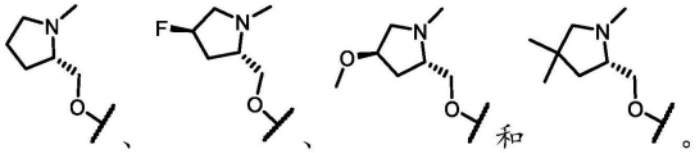
[0490] 

[0491] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-CHF_2)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

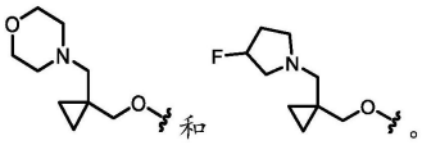
[0492] 

[0493] 

[0494] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^1选自:

[0495] 

[0496] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^1选自:

[0497] 

[0498] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^5为H。在一些实施方案中,R^5为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^5为Cl。在一些实施方案中,R^5为F。在一些实施方案中,R^5为-CN。在一些实施方案中,R^5为$-OR^{12}$,其中R^{12}选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,R^5为$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^5为$-OCF_3$。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个卤素,例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为$-CF_3$。在一些实施方案中,R^5为$-CHF_2$。在一些实施方案中,R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^5选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$和$-CH_2CN$。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN和$-N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^5

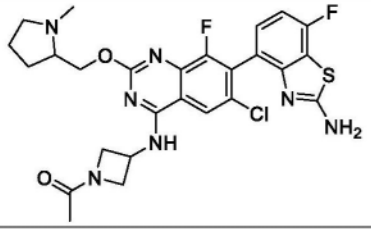
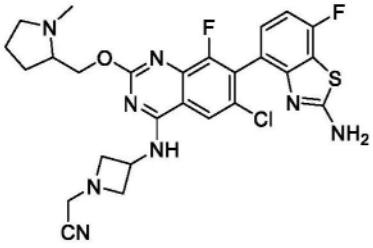
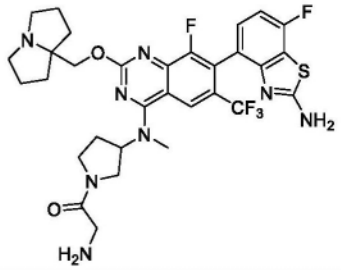
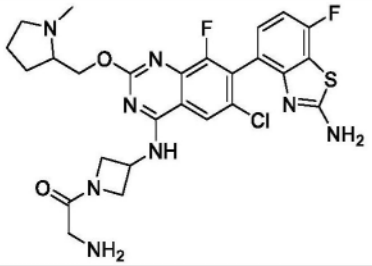
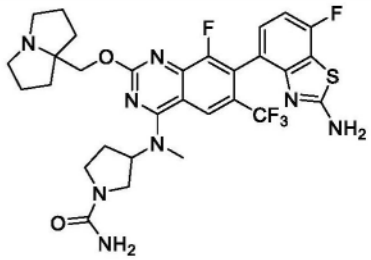
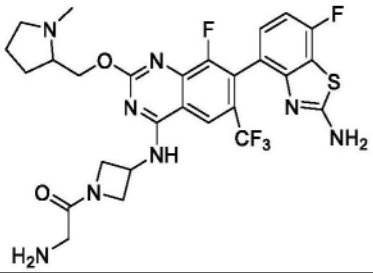
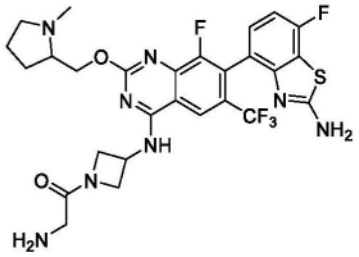
为-CH_2CN。在一些实施方案中,R^5为3-6元杂环。在一些实施方案中,R^5为5-6元杂芳基,例如呋喃。

[0499] 在一些实施方案中,对于式II、II'、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,R^7为Cl。在一些实施方案中,R^7为F。

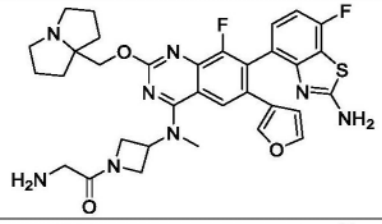
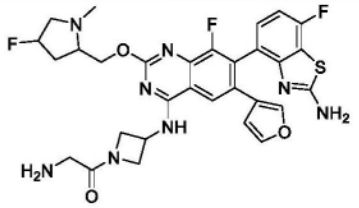
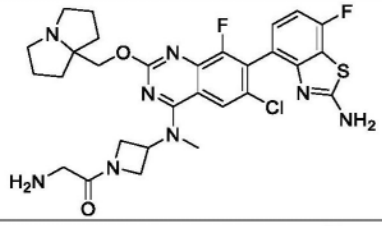
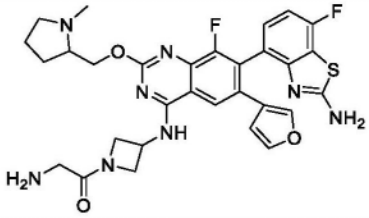
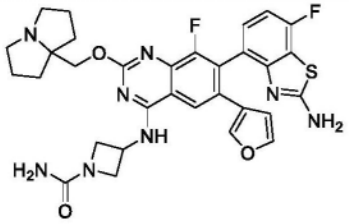
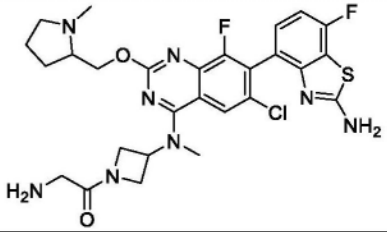
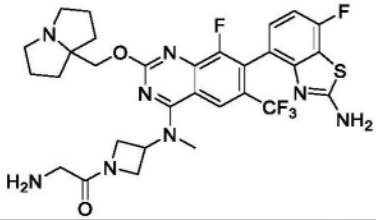
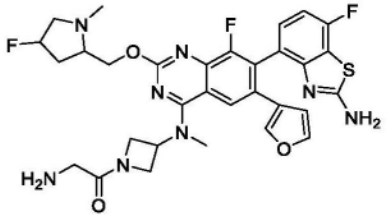
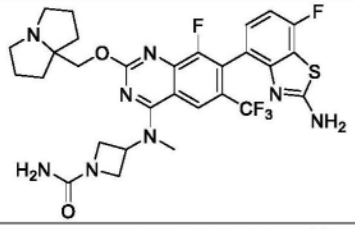
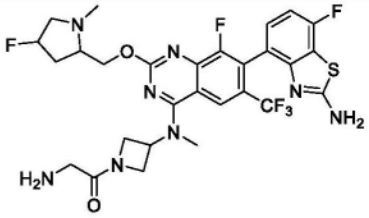
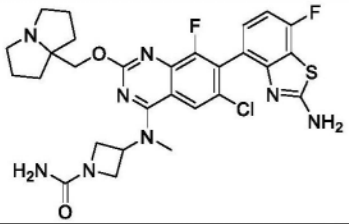
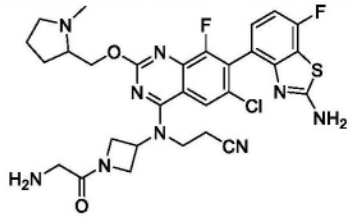
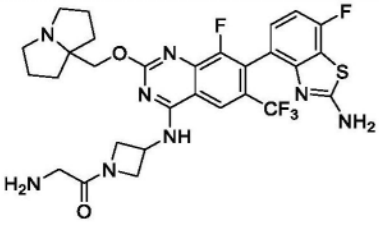
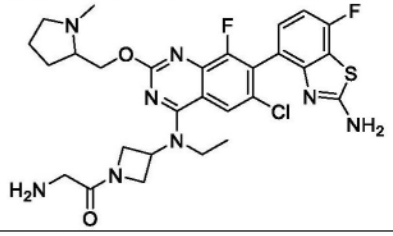
[0500] 在一些实施方案中,对于式II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA和IIAA1中的任一者的化合物,所述化合物不为表1中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0501] 表1.

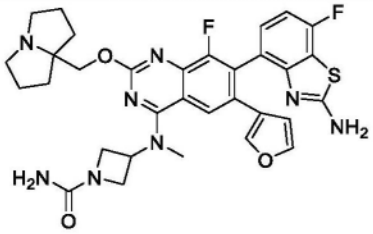
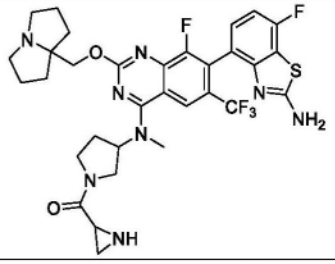
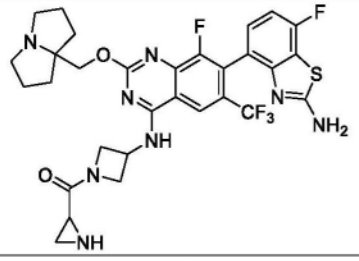
[0502]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-67a		II-188	
II-79a		II-276	
II-97a		II-278	
II-114a		II-130	

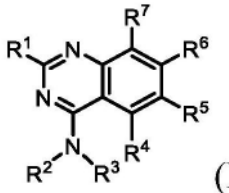
[0503]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-163		II-137	
II-164		II-146	
II-167		II-147	
II-171		II-150	
II-173		II-156	
II-182		II-183	
II-187		II-197	

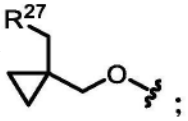
[0504]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-151		II-230a	
II-235			

[0505] 在另一个方面,本公开提供了由式III'表示的化合物:

[0506]  (III')

[0507] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0508] R^1选自-OR^8和;

[0509] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环;

[0510] R^4为H;

[0511] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0512] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0513] R^7选自卤素;

[0514] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0515] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0516] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或

被一个或多个R^{13}取代；

[0517] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素；

[0518] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H；

[0519] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[0520] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素；

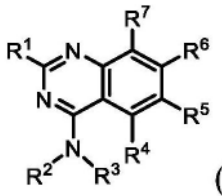
[0521] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环，其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

[0522] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；

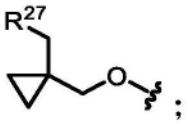
[0523] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0524] 在一些实施方案中，本公开提供了式III'化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0525] 在另一个方面，本公开提供了由式III表示的化合物：

[0526] 
(III)

[0527] 或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体，其中：

[0528] R^1选自-OR^8和；

[0529] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环，条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时，所述额外氮原子被R^{11}取代，或(ii)所述杂环不包含-NH-部分；

[0530] R^4为H；

[0531] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[0532] R^6为单环或双环杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

[0533] R^7选自卤素；

[0534] R^8选自杂环和烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代，并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

[0535] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

[0536] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0537] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0538] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0539] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0540] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0541] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0542] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0543] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0544] 在一些实施方案中,本公开提供了式III化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0545] 在一些实施方案中,本公开提供了式III化合物,其中:

[0546] R^1选自-OR^8;

[0547] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分;

[0548] R^4为H;

[0549] R^5为C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0550] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0551] R^7选自卤素;

[0552] R^8为烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0553] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0554] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0555] 每个R^{13}独立地选自卤素;

[0556] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基和H;

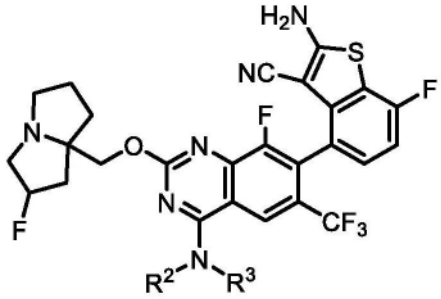
[0557] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0558] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN和卤素;

[0559] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形

成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[0560] 在一些实施方案中,本公开提供了式III'或III化合物,其中所述化合物具有式III-a:

[0561] 

(III-a)

[0562] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^2和R^3单独和组合地如上文针对式III所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,R^2和R^3单独和组合地如上文针对式III'所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,本公开提供了式III-a化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0563] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)当所述杂环包含单环时,所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含单环的4-7元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{11}取代,条件是所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)当所述杂环包含单环时,所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的4-6元杂环,条件是所述4-6元杂环不含有-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的7元杂环,条件是所述7元杂环不含有-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子

时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吡咯烷。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的氮杂环丁烷。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌啶。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌嗪,条件是所述哌嗪的额外氮原子被R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吗啉或硫代吗啉。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括氮原子的7元杂环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括氮原子和氧原子的7元杂环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括氮原子和硫原子的7元杂环,所述硫原子任选地被两个氧代部分取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括两个氮原子的7元杂环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括一个额外氮原子的7元杂环,条件是所述额外氮原子被R^{11}取代。

[0564] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环。在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环未被取代或被一个或多个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环被1-4个R^{11}取代,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌啶。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌嗪,条件是(i)所述哌嗪的额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述桥联哌嗪不包含-NH-部

分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联吗啉或硫代吗啉。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[0565] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的螺环。在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的螺环,条件是(i)当所述螺环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述螺环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的螺环,条件是所述螺环不包括-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的螺环,条件是(i)当所述螺环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述螺环不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含4元环和3元环的螺环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含两个4元环的螺环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含4元环和5元环的螺环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含4元环和6元环的螺环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含6元环和5元环的螺环。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含两个5元环的螺环。

[0566] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系未被取代或被一个或多个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系未被取代或被一个或多个R^{11}取代,并且条件是所述稠环体系不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述环中的至少一者选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、三唑(例如,1,2,3-三唑或1,2,4-三唑)、吡唑、吡咯、咪唑、异噁唑、噻唑、噁唑烷、吗啉、四氢呋喃、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷,并且其中所述稠环体系未被取代或被一个或多个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述环中的至少一者选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、三唑(例如,1,2,3-三唑或1,2,4-三唑)、吡唑、吡咯、咪唑、异噁唑、噻唑、噁唑烷、吗啉、吡啶、四氢呋喃、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷,并且其中所述稠环体系未被取代或被一个或多个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含两个5元环的稠环体系。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含5元环和6元环的稠环体系。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含5元环和4元环的稠环体系。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含6元环和3元环的稠环体系。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包含7元环和5元环的稠环体系。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系未被取代。在一些实施方案中,R^2和

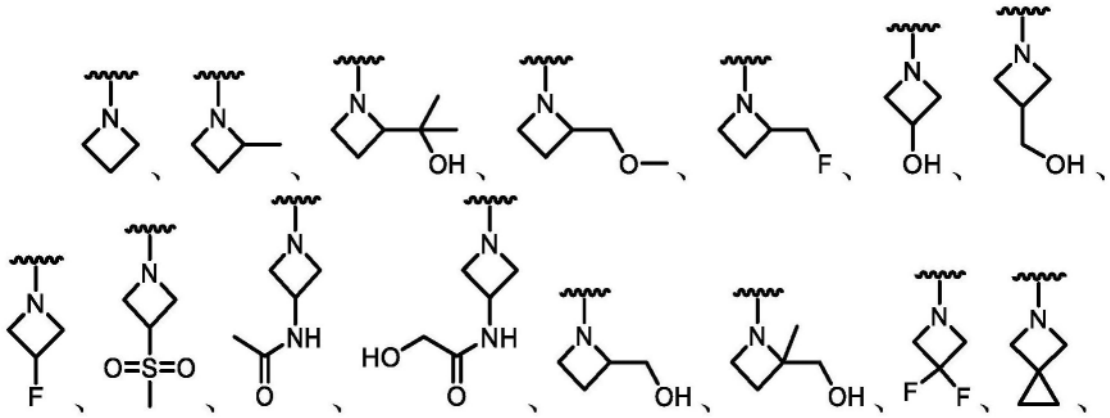
R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系未被取代,条件是所述稠环体系不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系被一个或多个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系被一个或多个R^{11}取代,条件是(i)当所述稠环体系含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述稠环体系不包含-NH-部分。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系被1-4个R^{11}取代。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系,其中所述稠环体系被1-4个R^{11}取代,条件是(i)当所述稠环体系含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述稠环体系不包含-NH-部分。

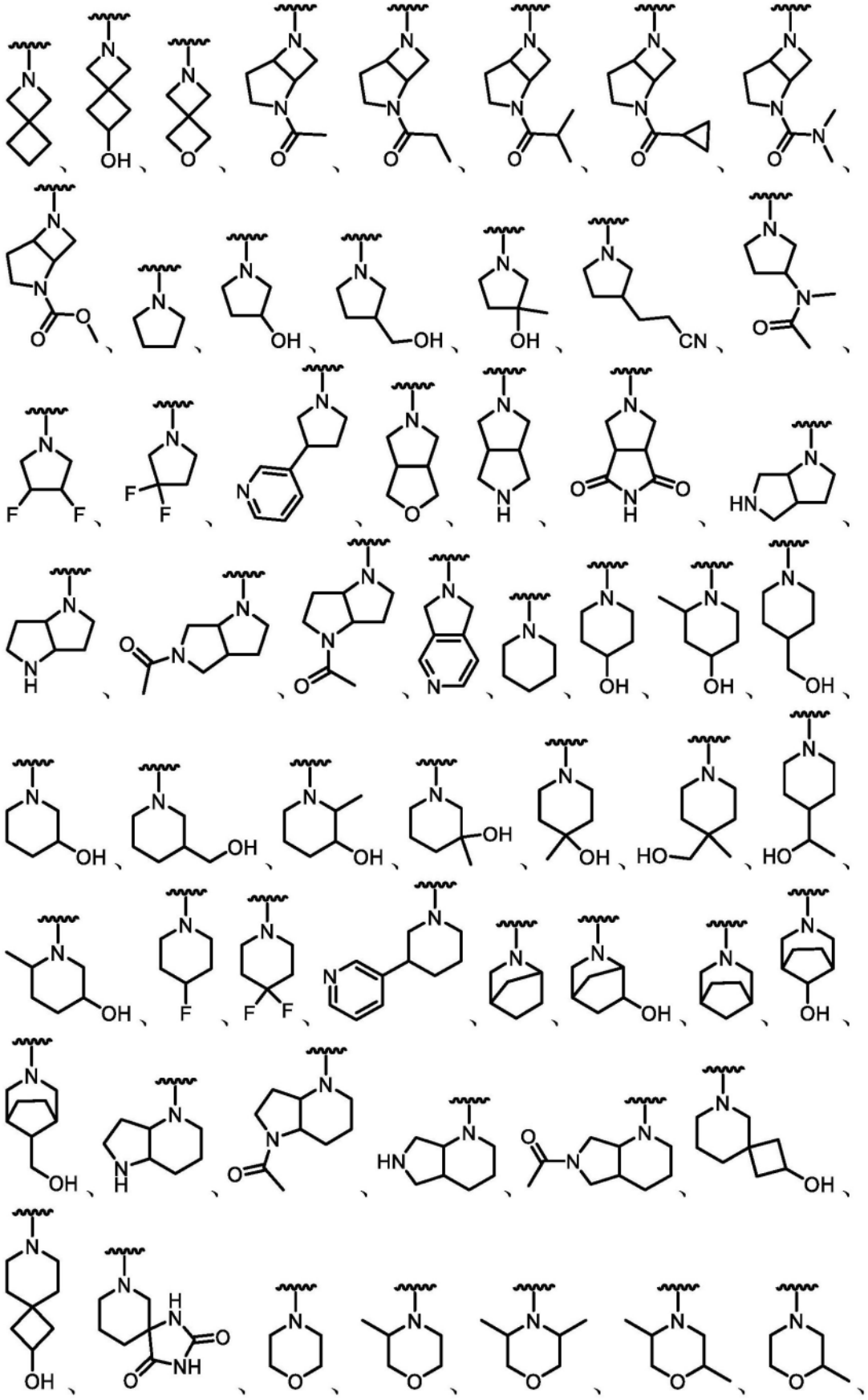
[0567] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{11}为-C(O)(3-6元碳环或杂环),其中任何碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{11}为-C(O)(3-6元碳环),其中所述碳环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{11}为-C(O)(3-6元杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{11}为-C(O)N(R^{14})$_2$。在一些实施方案中,至少一个R^{11}为=O。在一些实施方案中,当R^{11}为-C(O)N(R^{14})$_2$时,则至少一个R^{14}不为H。在一些实施方案中,当R^{11}为-C(O)N(R^{14})$_2$时,则每个R^{14}为C_{1-6}烷基(例如,甲基或乙基)。

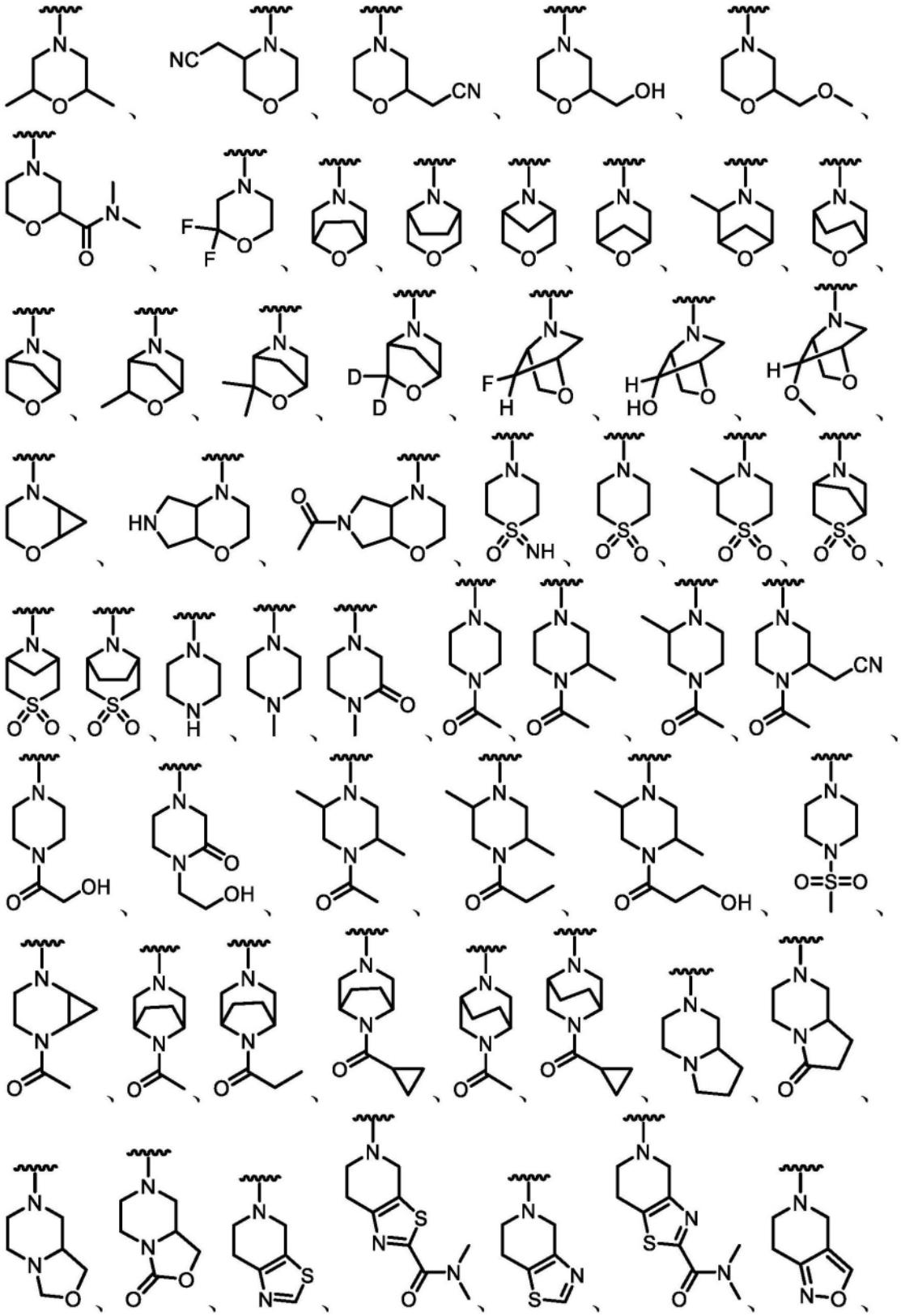
[0568] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳

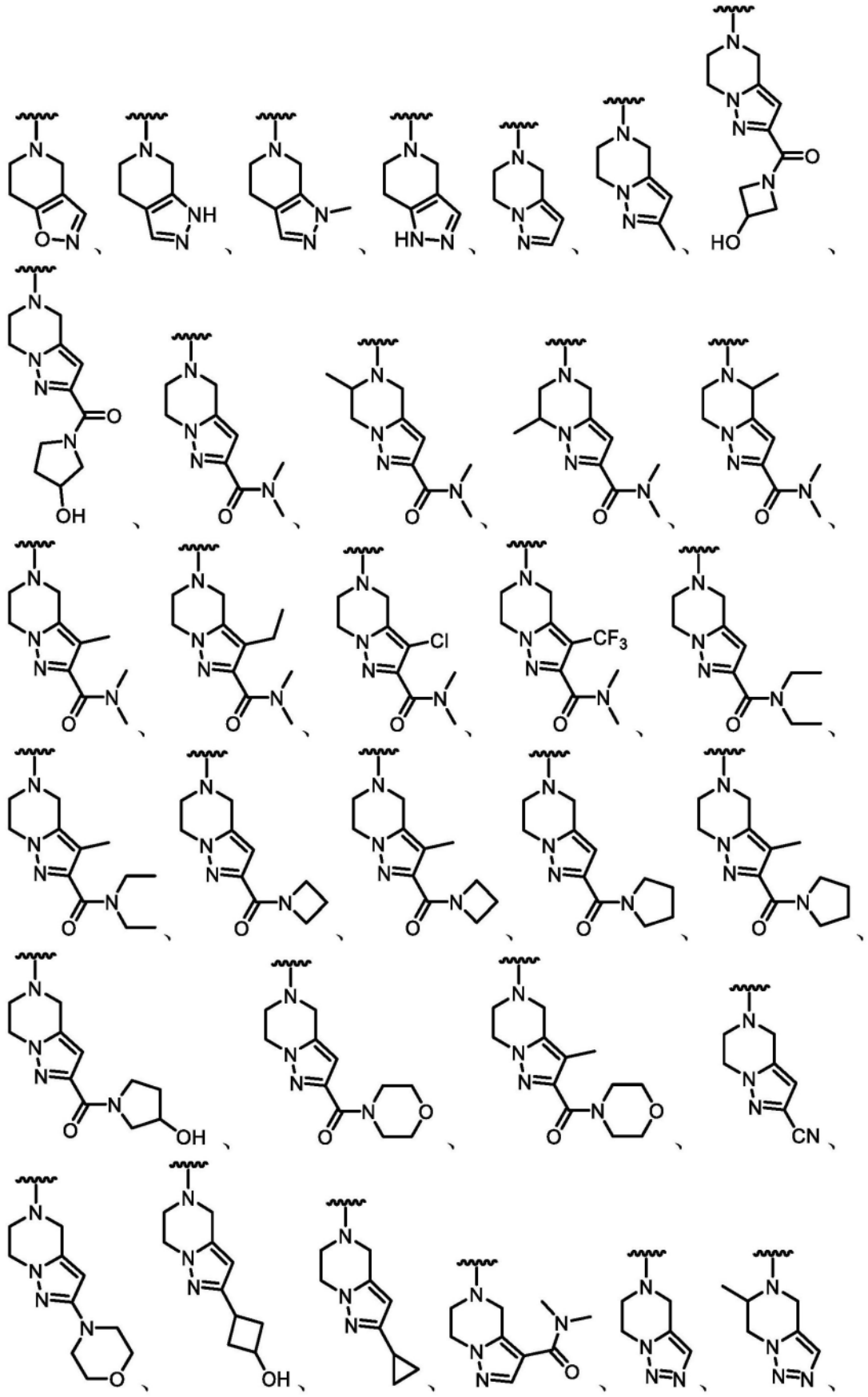
环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是(i)当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

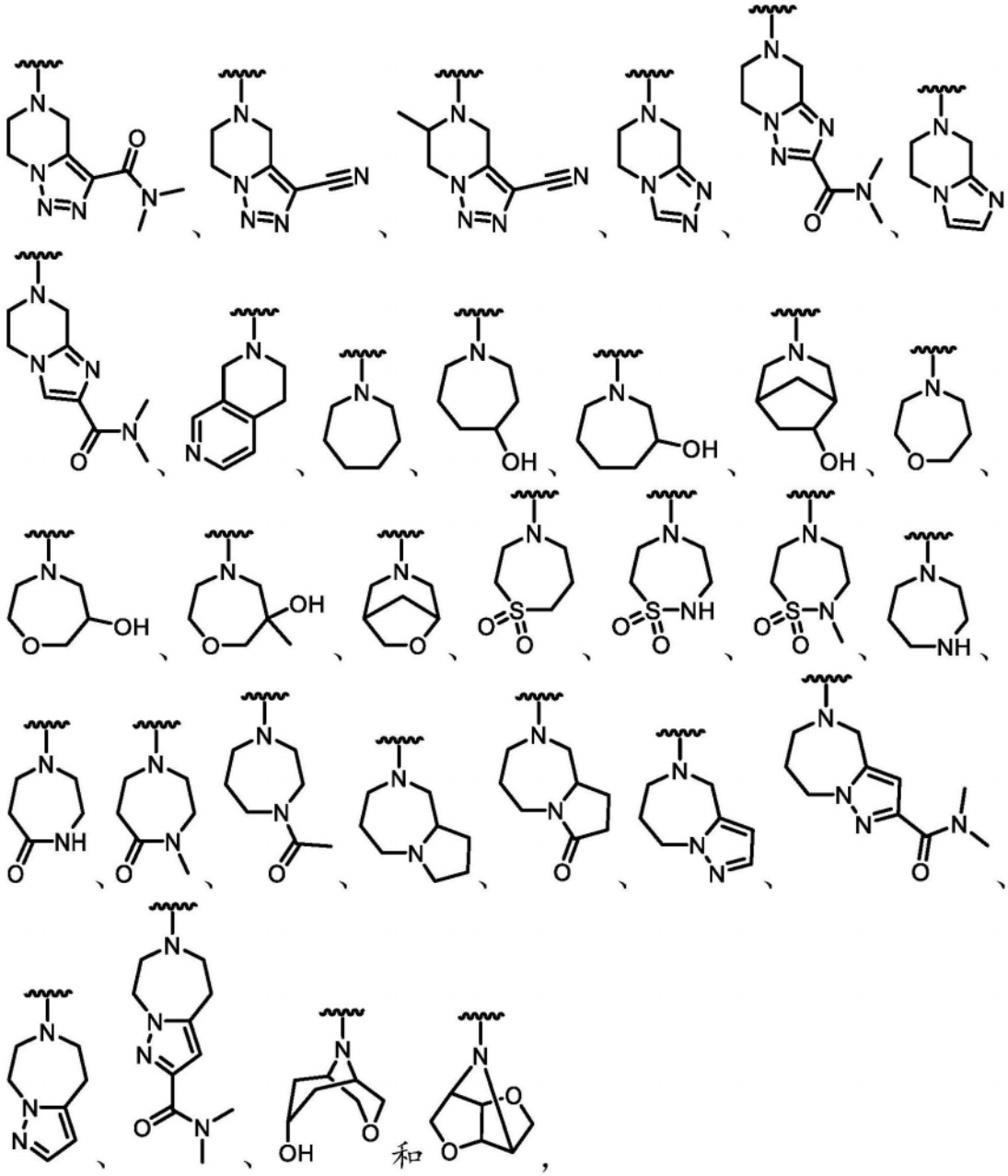
[0569] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'或III-a的化合物,R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成选自以下的结构:

[0570] 

[0571] 

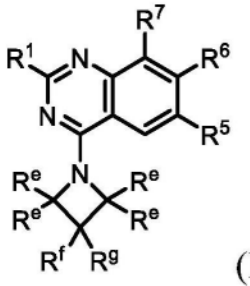
[0572] 

[0573] 

[0574] 

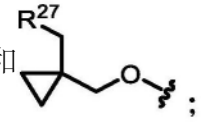
[0575] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{11}取代。

[0576] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIA的化合物:

[0577] 

(IIIA),

[0578] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0579] R^1选自-OR^8和;

[0580] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0581] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0582] R^7选自卤素;

[0583] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0584] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0585] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0586] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0587] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0588] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0589] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0590] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0591] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0592] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[0593] R^f和R^g各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或

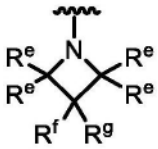
[0594] R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

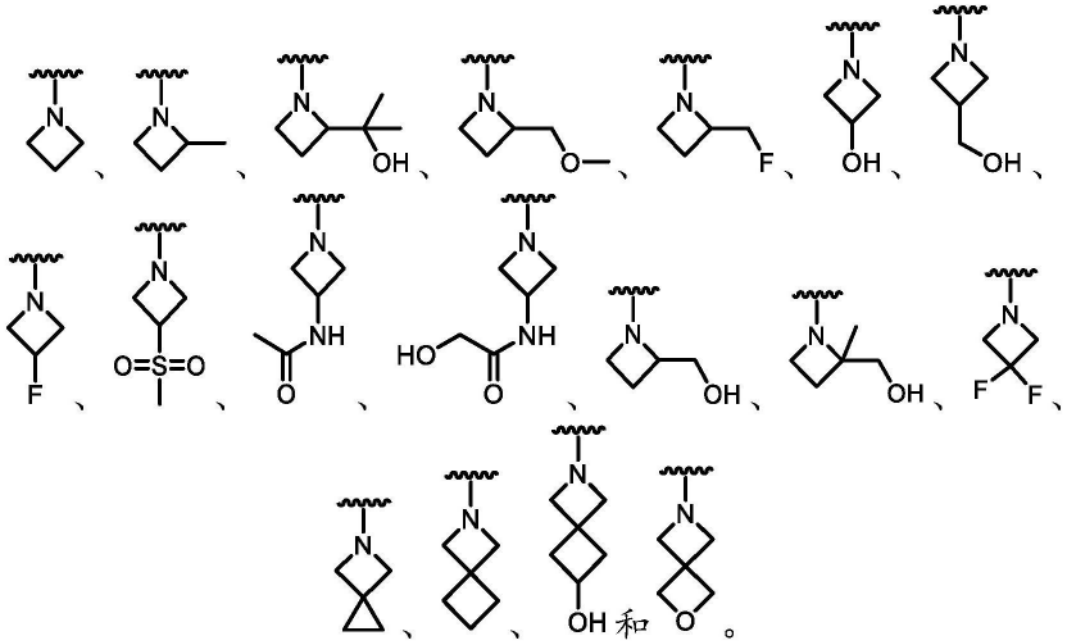
[0595] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIA化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0596] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA的化合物,每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷

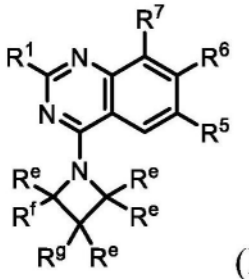
基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。应了解,当R^e、R^f或R^g为=O时,同一碳原子上的其他R^e、R^f或R^g不存在,使得碳具有适当价数。在一些实施方案中,每个R^e独立地为氢。在一些实施方案中,每个R^e、R^f和R^g独立地为氢。

[0597] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA的化合物,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的氧杂环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

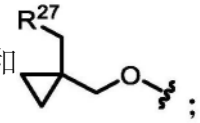
[0598] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA的化合物,为选自以下的结构:

[0599] 

[0600] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIA1的化合物:

[0601] 
(IIIA1),

[0602] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0603] R^1选自-OR^8和;

[0604] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0605] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0606] R^7选自卤素;

[0607] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0608] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0609] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0610] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0611] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0612] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0613] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代

或被一个或多个R^{28}取代;

[0614] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0615] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、$-OR^{12}$和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0616] 每个R^e独立地选自氢、氘、$-OR^{12}$、=O、=$N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)$(3-6元碳环)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

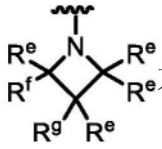
[0617] R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-C(O)$(3-6元碳环或杂环)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

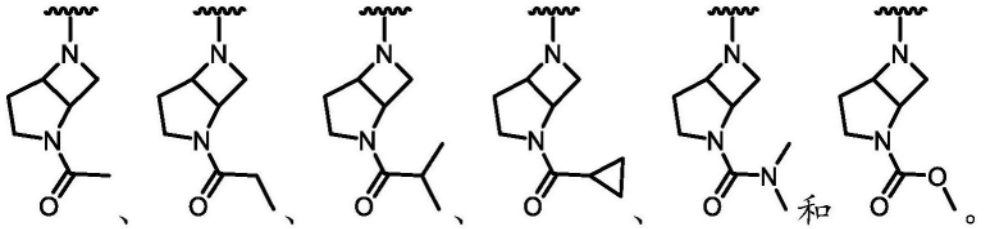
[0618] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIA1化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0619] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA1的化合物,每个R^e独立地选自氢、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,对于根据式IIIA1的化合物,每个R^e独立地选自氢、$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。应了解,当R^e连接至也与R^f或R^g连接的碳时,R^e不为=O或=$N(R^{14})$,并且当R^e为=O或=$N(R^{14})$时,同一碳原子上的其他R^e不存在,使得碳具有适当价数。在一些实施方案中,每个R^e独立地为氢。

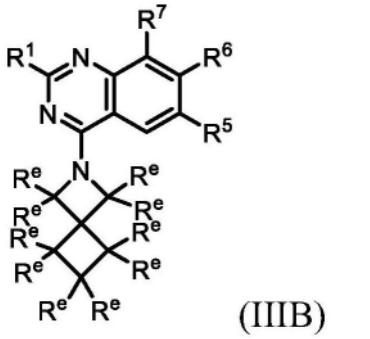
[0620] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA1的化合物,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-C(O)$(3-6元碳环或杂环)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)$(3-6元碳环或杂环)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:$-OR^{12}$、=O、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)$(3-6元碳环或杂环)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基,其中任何碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的吡咯烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的吡咯烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,当通过将R^f和R^g连接在一起形成的环被-$C(O)N(R^{14})_2$取代时,至少一个R^{14}为C_{1-6}烷基。

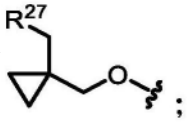
[0621] 在一些实施方案中,对于根据式IIIA1的化合物,为选自以下的结构:

[0622] 和。

[0623] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIB的化合物:

[0624] (IIIB)

[0625] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0626] R^1选自-OR^8和;

[0627] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0628] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0629] R^7选自卤素;

[0630] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0631] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0632] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素；

[0633] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H；

[0634] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[0635] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素；

[0636] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环，其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

[0637] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；

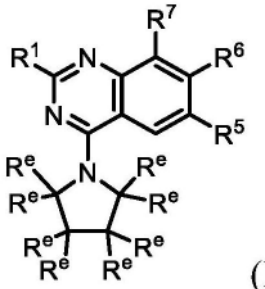
[0638] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代；并且

[0639] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

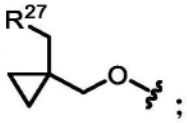
[0640] 在一些实施方案中，本公开提供了式IIIB化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0641] 在一些实施方案中，对于根据式IIIB的化合物，每个R^e为氢。在一些实施方案中，至少一个R^e为-OR^{12}。在一些实施方案中，每个R^e独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。应了解，当R^e为=O时，同一碳原子上的其他R^e不存在，使得碳具有适当价数。

[0642] 在一些实施方案中，所述化合物为根据式IIIC的化合物：

[0643] 
(IIIC)，

[0644] 或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体，其中：

[0645] R^1选自-OR^8和；

[0646] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[0647] R^6为单环或双环杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

[0648] R^7选自卤素；

[0649] R^8选自杂环和烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或

多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0650] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0651] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0652] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0653] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0654] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

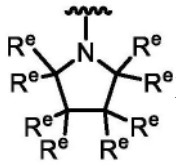
[0655] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

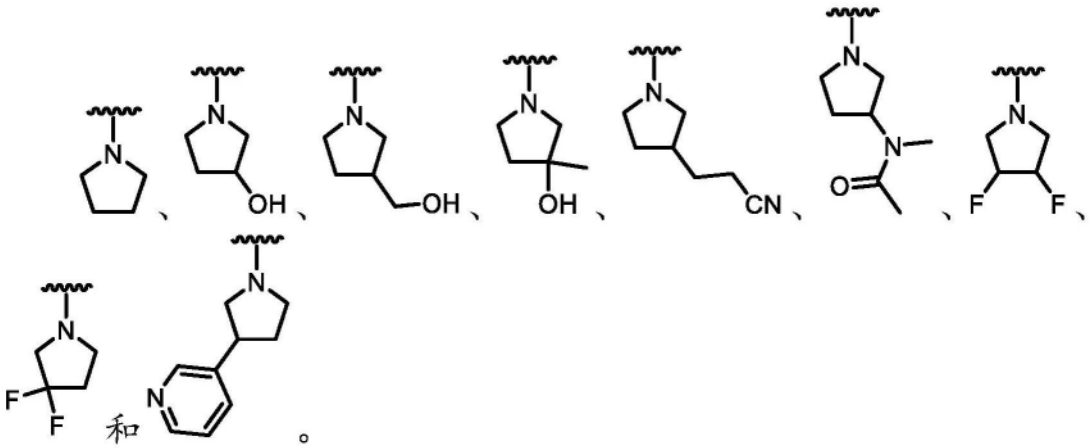
[0656] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0657] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

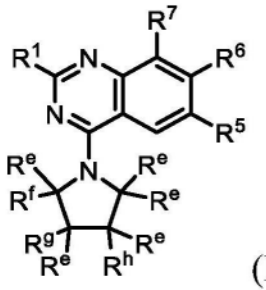
[0658] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[0659] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIC化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

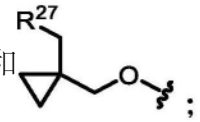
[0660] 在一些实施方案中,对于根据式IIIC的化合物,为选自以下的结构:

[0661] 

[0662] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIC1的化合物:

[0663]  (IIIC1),

[0664] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0665] R^1选自-OR^8和;

[0666] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0667] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0668] R^7选自卤素;

[0669] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0670] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0671] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0672] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0673] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0674] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0675] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0676] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0677] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0678] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[0679] R^f、R^g和R^h各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任选地其中

[0680] (i)R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环或5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)

OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;或

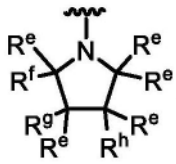
[0681] (ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环或5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

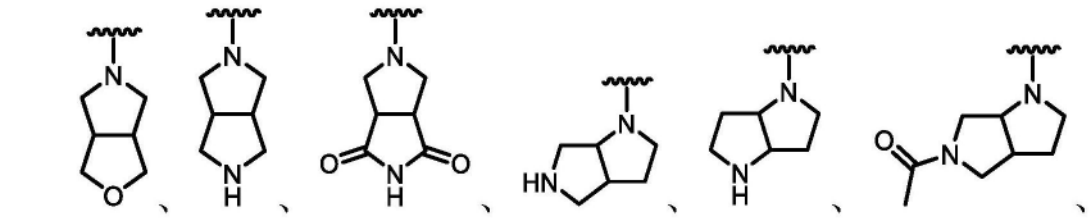
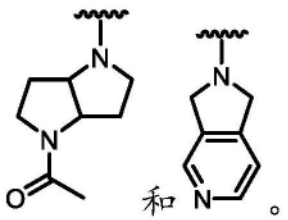
[0682] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIC1化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0683] 在一些实施方案中,对于根据式IIIC或IIIC1的化合物,每个R^e为氢。在一些实施方案中,至少一个R^e选自-OR^{12}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,被-OH取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,每个R^e独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。应了解,当R^e为=O时,同一碳原子上的其他R^e、R^f、R^g或R^h不存在,使得碳具有适当价数。

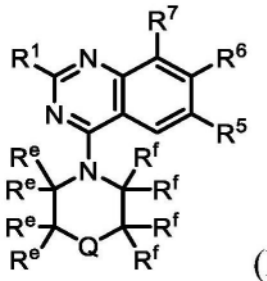
[0684] 在一些实施方案中,对于根据式IIIC1的化合物,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的四氢呋喃:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的吡咯烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}

亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,对于根据式IIIC1的化合物,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代的5-6元杂芳基(例如,吡啶)。在一些实施方案中,(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,当(i)R^f和R^g或(ii)R^g和R^h连接在一起时形成的环不包含-NH-部分。应了解,当R^e、R^f、R^g或R^h为=O时,否则将在同一碳原子上的另一个任选的取代基不存在,使得碳具有适当价数。

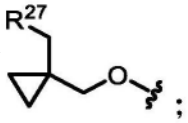
[0685] 在一些实施方案中,对于根据式IIIC1的化合物,为选自以下的结构:

[0686] 、和。

[0687] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIID的化合物:

[0688]  (IIID),

[0689] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0690] R^1选自-OR^8和;

[0691] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0692] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0693] R^7选自卤素;

[0694] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0695] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0696] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0697] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0698] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0699] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0700] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0701] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0702] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0703] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0704] Q选自C$R^h$$R^j$、N$R^g$、O、S和$SO_2$;

[0705] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[0706] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[0707] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[0708] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元

环;或

[0709] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

[0710] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;

[0711] R^g在存在时为R^{11};并且

[0712] R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或R^h和R^e或R^h和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环。

[0713] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIID化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0714] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,Q为NR^g。在一些实施方案中,R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[0715] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,Q为O、S或SO_2。在一些实施方案中,Q为O。在一些实施方案中,Q为S。在一些实施方案中,Q为SO_2。

[0716] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,Q为C$R^h$$R^j$。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$并且$R^e$和$R^f$连接在一起以形成4-6元环。在一些实施方案中,当Q为C$R^h$$R^j$并且$R^e$和$R^f$连接在一起以形成4-6元环时,$R^h$和$R^j$并不连接在一起以形成3-4元碳环或杂环。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$并且$R^h$和$R^j$连接在一起以形成3-4元碳环或杂环。在一些实施方案中,当Q为C$R^h$$R^j$并且$R^h$和$R^j$连接在一起以形成3-4元碳环或杂环时,并无$R^e$和$R^f$的组合连接在一起以形成4-6元环。在一些实施方案中,当Q为C$R^h$$R^j$并且$R^h$和$R^j$连接在一起以形成3-4元碳环或杂环时,并无一个或多个R^e和/或一个或多个R^f的组合连接在一起以形成环。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$并且$R^h$和$R^j$各自为氢。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$,$R^h$为氢,并且$R^j$选自氘、-$OR^{12}$、=O、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)CN、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、-C(O)($C_{1-6}$烷基)、-S(O)$_2$($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、卤素和$C_{1-6}$烷基,其中任何$C_{1-6}$烷基未被取代或被一个或多个$R^{20}$取代。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$,$R^h$为氢,并且$R^j$选自-$OR^{12}$、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)CN、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、-C(O)($C_{1-6}$烷基)、-S(O)$_2$($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、卤素和$C_{1-6}$烷基,其中任何$C_{1-6}$烷基未被取代或被一个或多个$R^{20}$取代。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$,$R^h$为氢,并且$R^j$选自-$OR^{12}$、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)CN、-C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、-C(O)($C_{1-6}$烷基)、-S(O)$_2$($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$烷基)、-N($R^{14}$)C(O)($C_{1-6}$亚烷基)O$R^{14}$、卤素和未被取代或被一个或多个$R^{20}$取代的$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,Q为C$R^h$$R^j$,$R^j$为氢,并且$R^h$和$R^e$或$R^h$和$R^f$任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个$R^{11}$取代的3-6元环(例如,吡啶)。

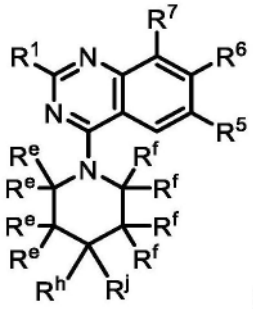
[0717] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。在一些

实施方案中,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^h和R^j中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,R^h和R^j为氢。应了解,当R^h或R^j为=O时,同一碳原子上的R^h或R^j不存在,使得碳具有适当价数。

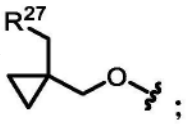
[0718] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^h和R^j中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,R^h和R^j都为氢。应了解,当R^h或R^j为=O时,同一碳原子上的其他R^h或R^j不存在,使得碳具有适当价数。

[0719] 在一些实施方案中,对于根据式IIID的化合物,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e和R^f中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,每个R^e和R^f独立地选自氢和R^{11},其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、卤素、5-6元杂芳基和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^e为氢。在一些实施方案中,每个R^f为氢。在一些实施方案中,每个R^e和R^f为氢。应了解,当R^e或R^f为=O时,同一碳原子上的其他R^e或R^f不存在,使得碳具有适当价数。

[0720] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIE的化合物:

[0721] 
(IIIE),

[0722] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0723] R^1选自-OR^8和;

[0724] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0725] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0726] R^7选自卤素;

[0727] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0728] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0729] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0730] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0731] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0732] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0733] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0734] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0735] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0736] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0737] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[0738] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[0739] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[0740] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

[0741] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

[0742] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;并且

[0743] R^h和R^j各自独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或R^h和R^e或R^h和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环。

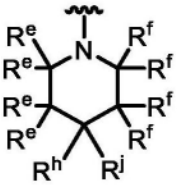
[0744] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIE化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

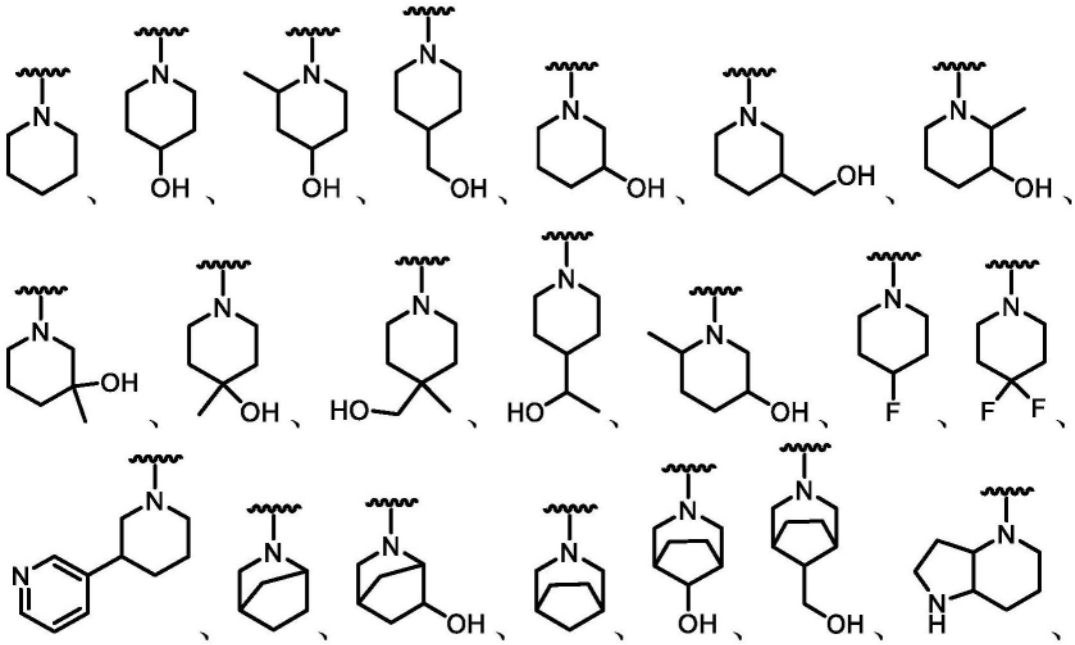
[0745] 在一些实施方案中,对于根据式IIIE的化合物,R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^h和R^j中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取

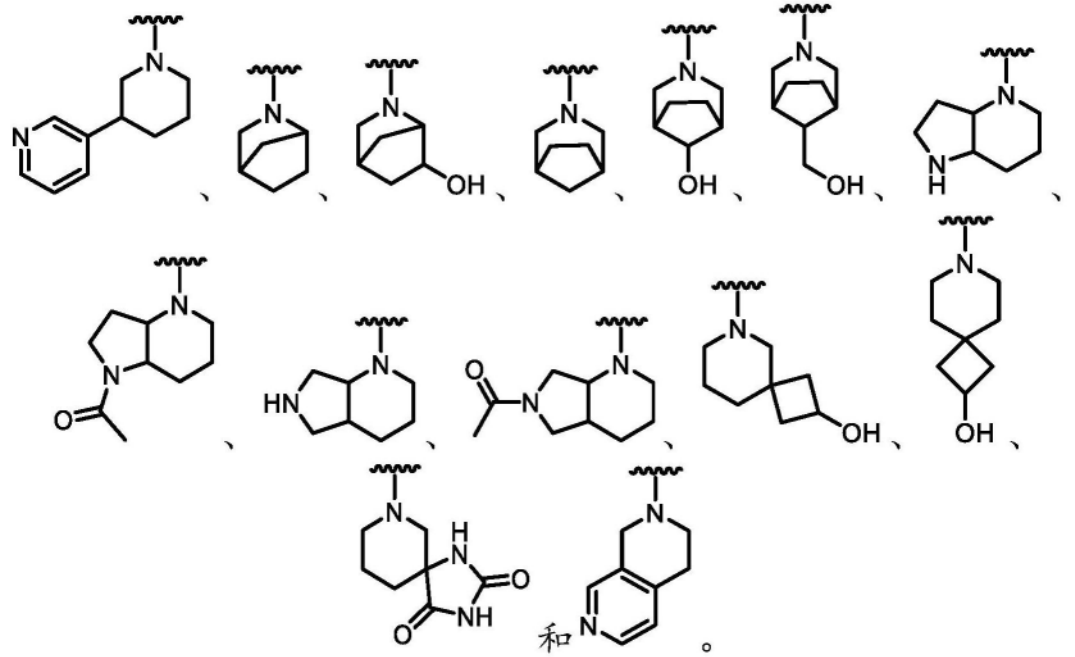
代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,R^h为氢并且R^j为R^{11}。在一些实施方案中,R^h和R^j为氢。应了解,当R^h或R^j为=O时,同一碳原子上的R^h或R^j不存在,使得碳具有适当价数。在一些实施方案中,R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢,并且(i)R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环;(ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;(iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或(iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代。

[0746] 在一些实施方案中,对于根据式IIIE的化合物,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,对于根据式II IE的化合物,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,当R^h和R^j连接在一起以形成3-4元碳环或杂环时,并无R^e和R^f的组合连接在一起以形成4-6元环。在一些实施方案中,当R^h和R^j连接在一起以形成3-4元碳环或杂环时,并无一个或多个R^e和/或一个或多个R^f的组合连接在一起以形成环。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代的3-4元碳环或杂环。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^j为氢,并且R^h和R^e或R^h和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环(例如,吡啶)。

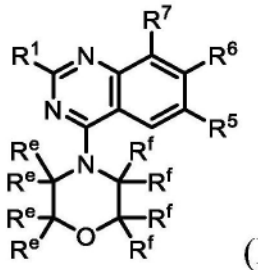
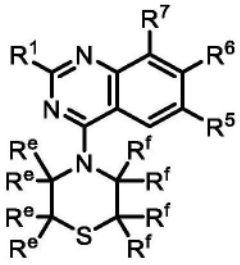
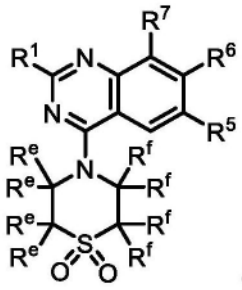
[0747] 在根据式IIIE的化合物的一些实施方案中,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e和R^f中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,每个R^e和R^f独立地选自氢和R^{11},其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、卤素、5-6元杂芳基和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^e和R^f为氢。应了解,当R^e或R^f为=O时,同一碳原子上的其他R^e或R^f不存在,使得碳具有适当价数。

[0748] 在一些实施方案中,对于根据式IIIE的化合物,为选自以下的结构:

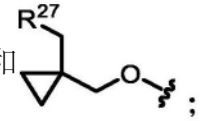
[0749] 

[0750] 

[0751] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物:

[0752]  (IIIF)、 (IIIG)、 (IIIH),

[0753] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0754] R^1选自-OR^8和;

[0755] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0756] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0757] R^7选自卤素;

[0758] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0759] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0760] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0761] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0762] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0763] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0764] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0765] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0766] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0767] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0768] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[0769] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[0770] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[0771] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

[0772] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环，

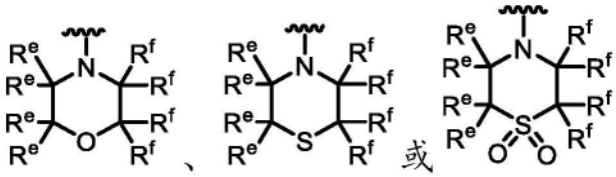
[0773] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代。

[0774] 在一些实施方案中，所述化合物为根据式IIIF的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IIIG的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中，所述化合物为根据式IIIH的化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0775] 在一些实施方案中，本公开提供了式IIIF化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，本公开提供了式IIIG化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，本公开提供了式IIIH化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

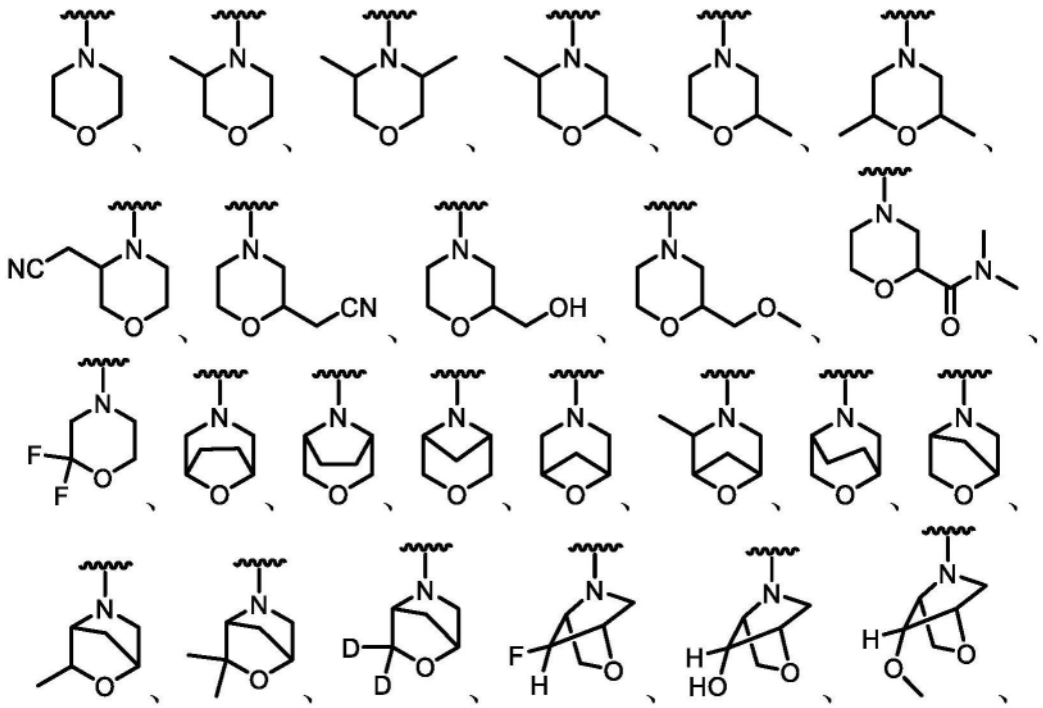
[0776] 在一些实施方案中，对于根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物，每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中，每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^e和R^f中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如，未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中，每个R^e为氢。在一些实施方案中，每个R^f为氢。在一些实施方案中，每个R^e和R^f为氢。应了解，当R^e或R^f为=O时，同一碳原子上的其他R^e或R^f不存在，使得碳具有适当价数。

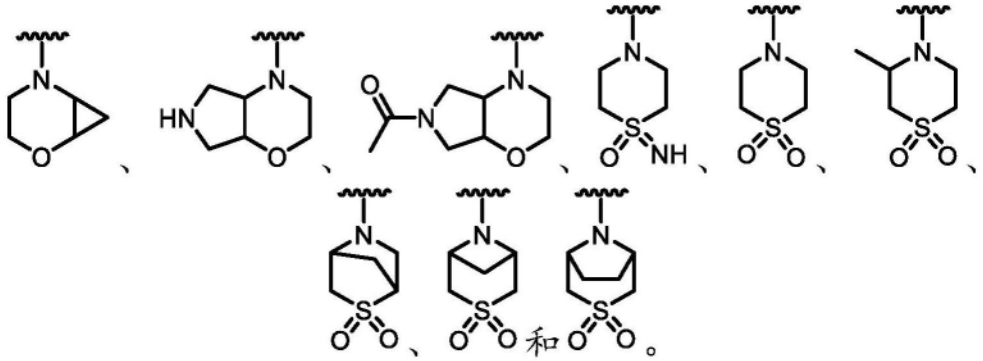
[0777] 在一些实施方案中，对于根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物，



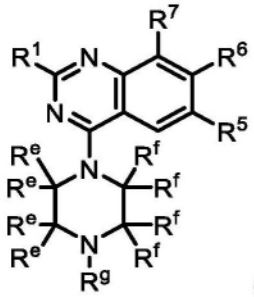
为选自以下的结构：

[0778]



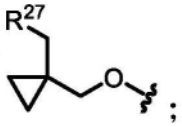
[0779] 

[0780] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIJ的化合物:

[0781] 

(IIIJ),

[0782] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0783] R^1选自-OR^8和;

[0784] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0785] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0786] R^7选自卤素;

[0787] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0788] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0789] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0790] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0791] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0792] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0793] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0794] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0795] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0796] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、$-OR^{12}$和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0797] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[0798] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[0799] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[0800] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

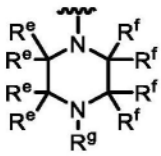
[0801] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

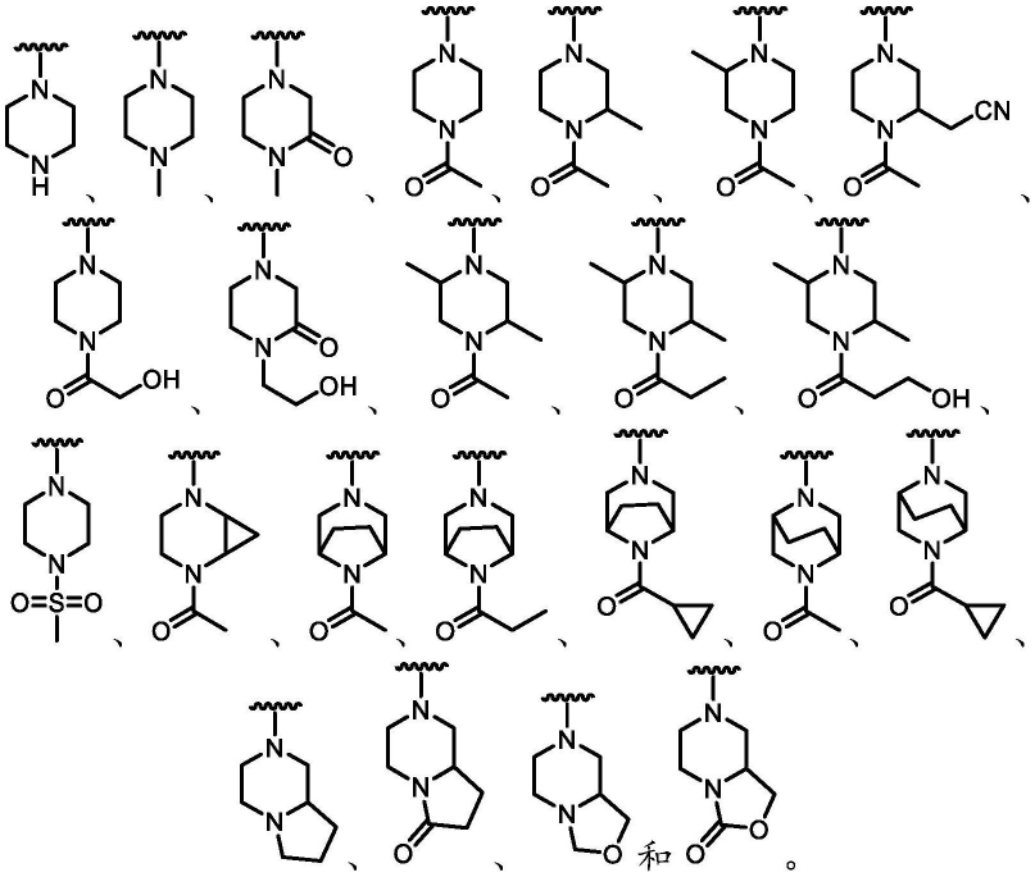
[0802] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;并且

[0803] R^g为R^{11},或R^g和R^e或R^g和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环。

[0804] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIJ化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0805] 在一些实施方案中,对于根据式IIIJ的化合物,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、$-OR^{12}$、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、$-N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、$-N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自氘、$-OR^{12}$、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、$-S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、$-N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、$-N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e和R^f中的至少一者为$-OR^{12}$或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,每个R^e为氢。在一些实施方案中,每个R^f为氢。在一些实施方案中,每个R^e和R^f为氢。应了解,当R^e或R^f为=O时,同一碳原子上的其他R^e或R^f不存在,使得碳具有适当价数。在一些实施方案中,R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[0806] 在一些实施方案中,对于根据式IIIJ的化合物,为选自以下的结构:

[0807] 

[0808] 在一些实施方案中,对于根据式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH和IIIJ中的任一者的化合物,R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。在一些实施方案中,4-6元环为未被取代的4-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,4-6元环为未被取代的4-6元碳环。在一些实施方案中,4-6元环为未被取代的4-6元杂环。在一些实施方案中,4-6元环为被一个或多个R^{11}取代的4-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,当R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环时,则并无额外环由R^e和R^f的任何组合形成。

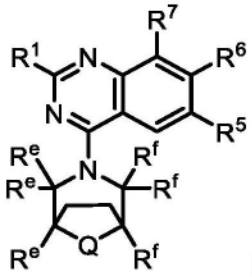
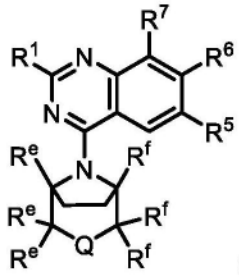
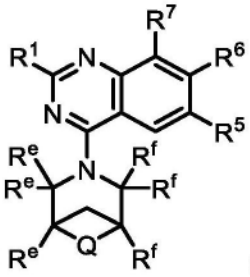
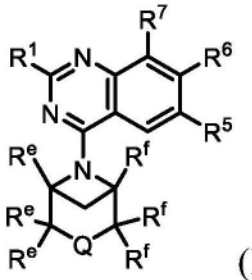
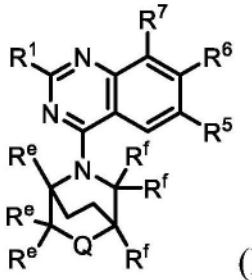
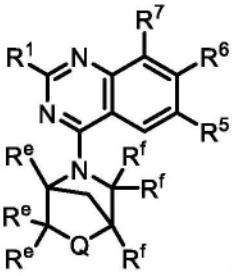
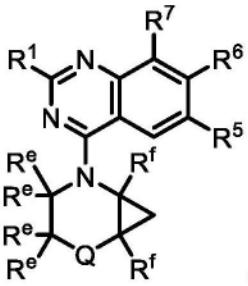
[0809] 在一些实施方案中,对于根据式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH和IIIJ中的任一者的化合物,连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f连接在一起以形成3-5元环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元杂环。在一些实施方案中,3-5元环为被一个或多个R^{11}取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,当连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f连接在一起以形成3-5元环时,则并无额外环由R^e和R^f的任何组合形成。

[0810] 在一些实施方案中,对于根据式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH和IIIJ中的任一者的化合物,连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e连接在一起以形成3-5元环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元杂环。在一些实施方案中,3-5元环为被一个或多个R^{11}取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,当连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e连接在一起以形成3-5元环时,则并无额外环由R^e和R^f的任何组合形成。

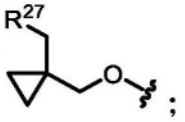
[0811] 在一些实施方案中,对于根据式IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH和IIIJ中的任一者的化合物,连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f连接在一起以形成3-5元环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元碳环。在一些实施方案中,3-5元环为未被取代的3-5元杂环。在一些实施方案中,3-5元环为被一个或多个R^{11}取代的3-5元碳环或杂环。在一些实施方案中,当连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f连接在一起以形成3-5元环时,则并无额外环由R^e和R^f的任何组合形成。

[0812] 在一些实施方案中,对于根据式IIIJ的化合物,R^g选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^g和R^e或R^g和R^f任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的3-6元环。

[0813] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR的化合物:

[0814] (IIIK)、(IIIL)(IIIM)、(IIIN)、(IIIP)、(IIIQ)、(IIIR),

[0815] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0816] R^1选自-OR^8和;

[0817] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0818] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0819] R^7选自卤素;

[0820] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0821] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0822] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0823] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0824] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0825] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0826] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0827] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0828] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0829] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0830] Q选自CR^hR^j、NR^g、O、S和SO_2;

[0831] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;

[0832] R^g在存在时为R^{11};并且

[0833] R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢。

[0834] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIL的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIM的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIN的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIP的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIQ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为

根据式IIIR的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0835] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIK化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIL化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIM化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIN化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIP化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIQ化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,本公开提供了式IIIR化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0836] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,Q选自CR^hR^j、NR^g和O。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j并且R^h和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j,R^h为氢,并且R^j为R^{11}。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j并且R^h和R^j各自为R^{11}。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j,R^h为氢,并且R^j选自-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q为NR^g。在一些实施方案中,Q为NR^g并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q为NR^g并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Q为O。在一些实施方案中,Q为S或SO_2。在一些实施方案中,Q为S。在一些实施方案中,Q为SO_2。

[0837] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,并且每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,并且每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,并且每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^e和R^f中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,每个R^e和R^f为氢。在一些实施方案中,每个R^e为氢。在一些实施方案中,每个R^f为氢。应了解,当R^e或R^f为=O时,同一碳原子上的其他R^e或R^f不存在,使得碳具有适当价数。

[0838] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢,并且每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^h和R^j在存在时各自独立地

选自R^{11}和氢,并且每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^h和R^j中的至少一者为-OR^{12}或未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基(例如,未被取代或被-OH或-CN取代的C_{1-6}烷基)。在一些实施方案中,R^h为氢并且R^j为R^{11}。在一些实施方案中,R^h和R^j各自为氢。应了解,当R^h或R^j为=O时,同一碳原子上的R^h或R^j不存在,使得碳具有适当价数。

[0839] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,R^g在存在时为R^{11},并且R^{11}选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^g在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^g在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

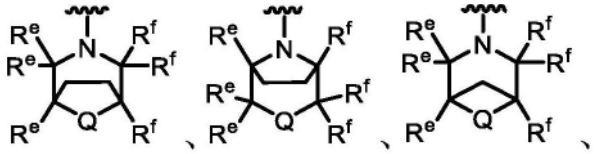
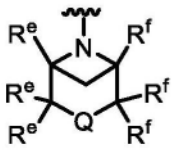
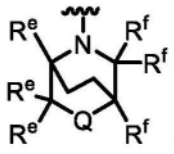
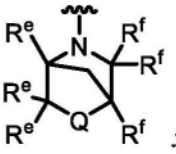
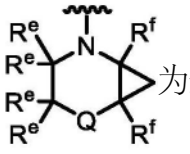
[0840] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,Q为O,并且每个R^e和R^f为氢。在一些实施方案中,Q为O,并且至少一个R^e或R^f为R^{11}。在一些实施方案中,Q为O,并且至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q为O,并且至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

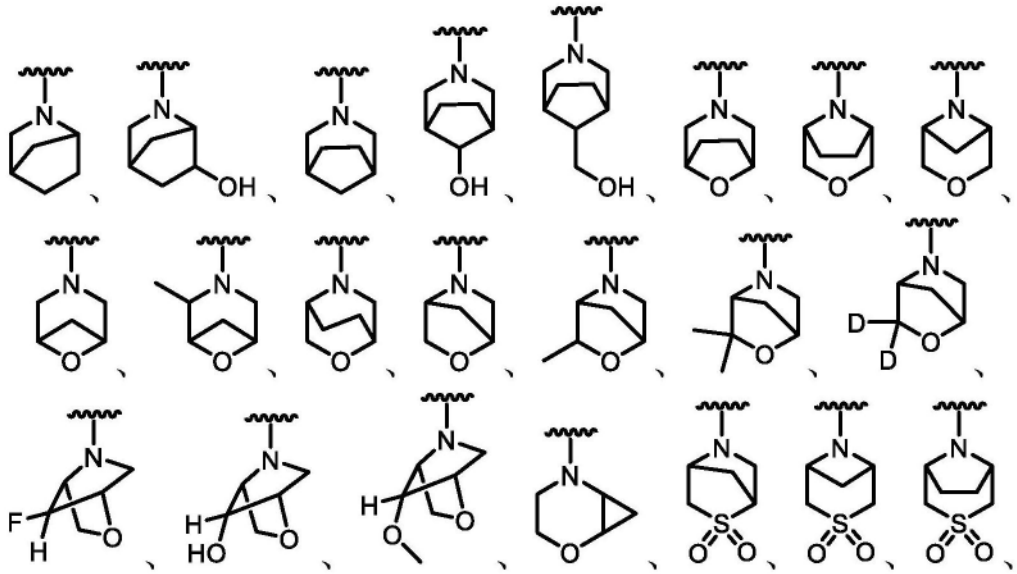
[0841] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,Q为NR^g;每个R^e和R^f为氢;并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Q为NR^g;至少一个R^e或R^f为R^{11};并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Q为NR^g;至少一个R^e或R^f为R^{11};并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Q为NR^g;至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Q为NR^g;至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

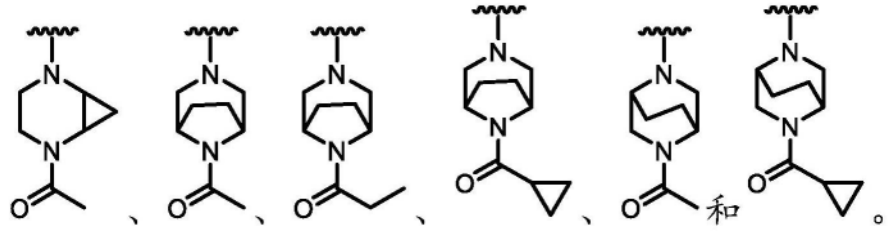
[0842] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,Q为CR^hR^j;每个R^e和R^f为氢;并且R^h和R^j各自独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,Q为$CR\ ^hR^j$;每个R^e和R^f为氢;并且R^h和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j;至

少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^h和R^j各自独立地选自R^{11}和氢。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j;至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^h和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j;至少一个R^e或R^f独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;R^h为氢;并且R^j为R^{11}。在一些实施方案中,Q为CR^hR^j;至少一个R^e或R^f独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;R^h为氢;并且R^j选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

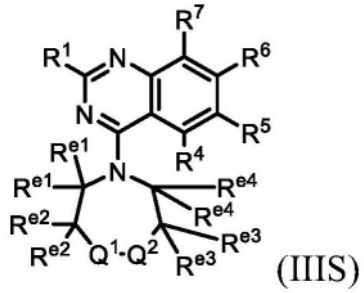
[0843] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,Q为SO_2并且每个R^e和R^f为氢。在一些实施方案中,Q为SO_2并且至少一个R^e或R^f为R^{11}。在一些实施方案中,Q为SO_2,并且至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自氘、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q为SO_2,并且至少一个R^e或R^f为R^{11},其中每个R^{11}独立地选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[0844] 在一些实施方案中,对于根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ和IIIR中的任一者的化合物,、、、、、、为选自以下的结构:

[0845] 

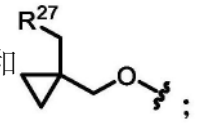
[0846] 

[0847] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIS的化合物:

[0848] 

(IIIS)

[0849] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0850] R^1选自-OR^8和;

[0851] R^4为H;

[0852] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0853] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0854] R^7选自卤素;

[0855] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0856] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0857] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[0858] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0859] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0860] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0861] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0862] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0863] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0864] Q^1选自NR^{g1}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

[0865] Q^2选自NR^{g2}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

[0866] R^{g1}和R^{g2}在存在时独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0867] 每个R^h不存在或在存在时独立地选自=O、=N(R^{14})和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0868] 每个R^i和R^j在存在时独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[0869] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,

[0870] 其中

[0871] (i)R^{e2}和R^{e3}任选地连接在一起以形成5-6元环;或

[0872] (ii)当Q^2为NR^{g2}时,R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[0873] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIS化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0874] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,其中每个R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,并且每个R^i和R^j独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N$(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或

被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,其中至少一个R^i或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,并且每个R^i和R^j为氢。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,每个R^i和R^j为氢,并且至少一个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,其中至少一个R^i或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。在一些实施方案中,Q^1和Q^2各自为CR^iR^j,并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0875] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2}。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2},并且R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2},并且R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2},并且R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成包含两个氮原子并且未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2};R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基;并且R^i和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2};R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基;并且R^i和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2},并且R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2};R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^i和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2};R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^i和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2},并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0876] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1}。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1},并且R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1};R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^i

和R^j各自为氢。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1};R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^i和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1},并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0877] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,其中R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,其中R^i和R^j独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0878] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O,其中R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O,其中R^i和R^j独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O,并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

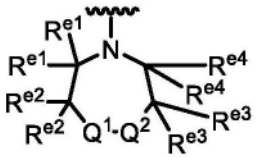
[0879] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2;R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且每个R^h为=O。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2;R^i和R^j独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且每个R^h为=O。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。在一些实施方案中,Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

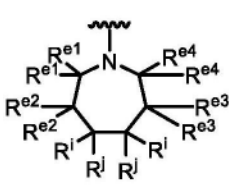
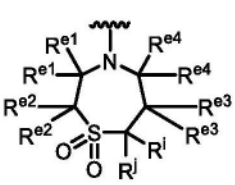
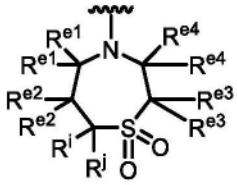
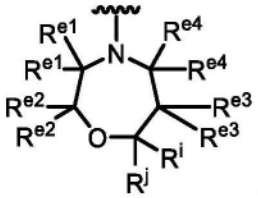
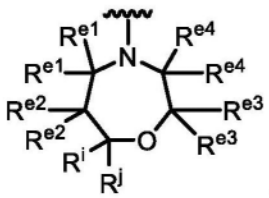
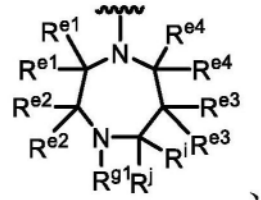
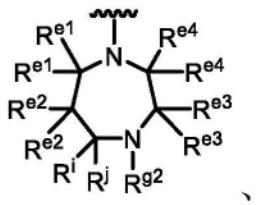
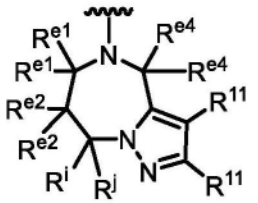
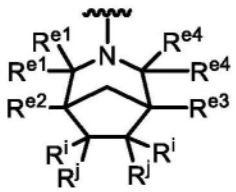
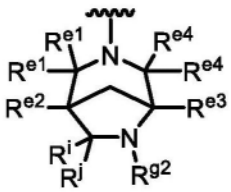
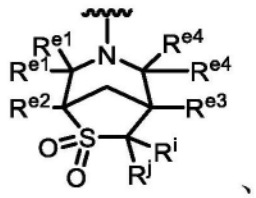
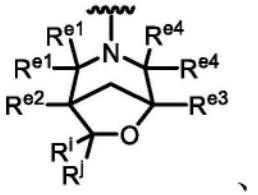
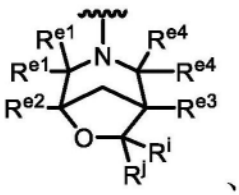
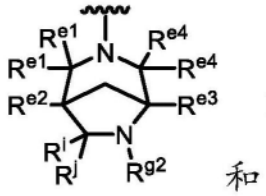
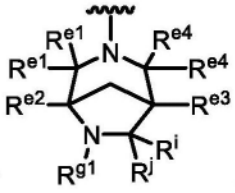
[0880] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2;R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且每个R^h为=O。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2;R^i和R^j独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且每个

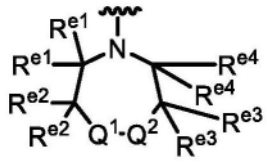
R^h为=O。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。在一些实施方案中,Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

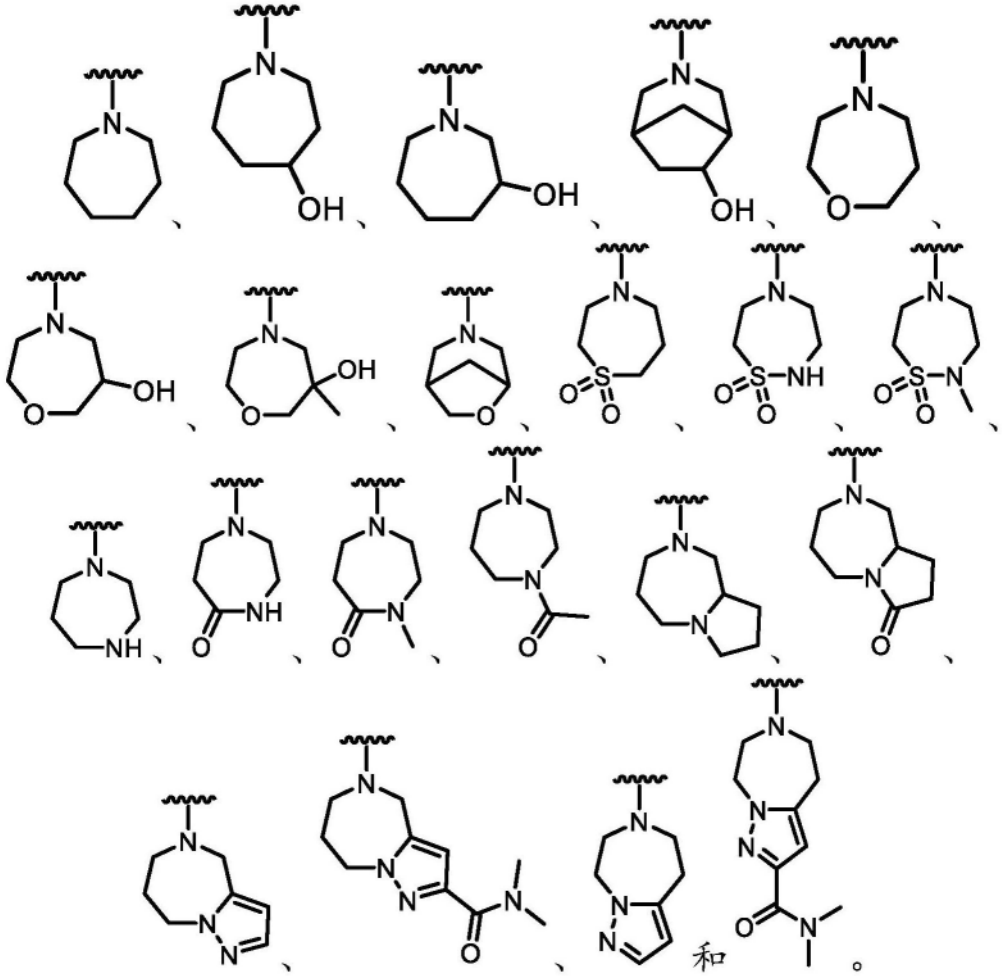
[0881] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^1为NR^{g1}并且Q^2为SR^h_2。在一些实施方案中,Q^1为NR^{g1}并且Q^2为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为NR^{g1}并且Q^2为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^1为NR^{g1}并且Q^2为SR^h_2;每个R^h为=O;R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0882] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,Q^2为NR^{g2}并且Q^1为SR^h_2。在一些实施方案中,Q^2为NR^{g2}并且Q^1为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为NR^{g2}并且Q^1为SR^h_2;每个R^h为=O;并且R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,Q^2为NR^{g2}并且Q^1为SR^h_2;每个R^h为=O;R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[0883] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物, 具有选自以下的结构:

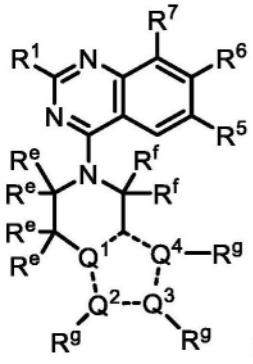
、、、、、、、、、、、、、和。

[0884] 在一些实施方案中,对于根据式IIIS的化合物, 为选自以下的结构:

[0885] 

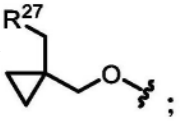
[0886] 在所有前述实施方案中,对于根据式IIIS的化合物,应了解,当R^e、R^g、R^i、R^j或R^{11}为=O时,否则将在同一碳原子上的另一个取代基不存在,使得碳具有适当价数。

[0887] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IIIT的化合物:

[0888] 

(IIIT),

[0889] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0890] R^1选自-OR^8和;

[0891] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0892] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[0893] R^7选自卤素;

[0894] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0895] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[0896] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0897] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[0898] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0899] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0900] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[0901] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0902] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[0903] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[0904] 虚线表示单键或双键,使得含有Q^1、Q^2、Q^3和Q^4的环为芳族;

[0905] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4独立地选自C、N、O和S,其中Q^1、Q^2、Q^3和Q^4中的至少一者为N;

[0906] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;并且

[0907] 每个R^g不存在或独立地选自R^{11}和氢。

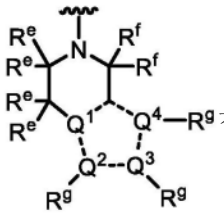
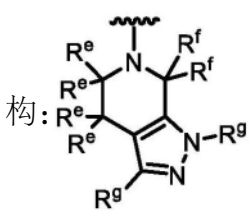
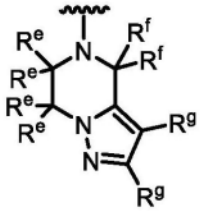
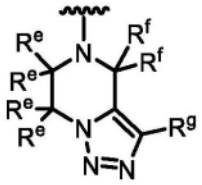
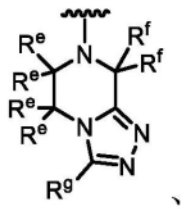
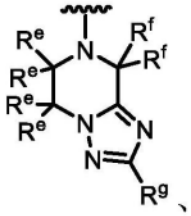
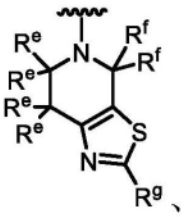
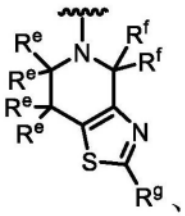
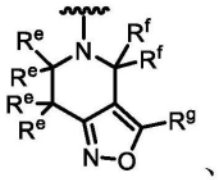
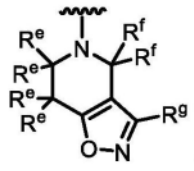
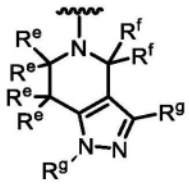
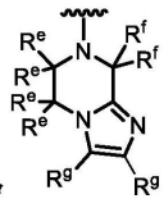
[0908] 在一些实施方案中,本公开提供了式IIIT化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0909] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,Q^1为C。在一些实施方案中,Q^1和Q^2为C。在一些实施方案中,Q^1和Q^2为C,并且Q^3和Q^4为N。在一些实施方案中,Q^1为C,Q^2-R^g为CH,Q^3-R^g为N,并且Q^4-R^g为NH。在一些实施方案中,Q^1为C,Q^2-R^g为CH,Q^3-R^g为N,并且Q^4-R^g为N(C_{1-6}烷基)。

[0910] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,Q^1为N。在一些实施方案中,Q^1和Q^2为N。在一些实施方案中,Q^1和Q^2为N,并且Q^3和Q^4为C。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g为N,Q^3-R^g为CH,并且Q^4-R^g为CH。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g为N,Q^3-R^g为CC(O)N(R^{14})$_2$,并且Q^4-R^g为CH。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g为N,Q^3-R^g为CH,并且Q^4-R^g为CC(O)N(R^{14})$_2$。在一些实

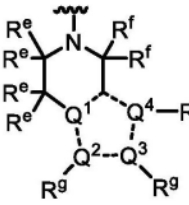
施方案中,Q^1、Q^2和Q^3为N,并且Q^4为C。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g和Q^3-R^g为N,并且Q^4-R^g为CH。在一些实施方案中,Q^1、Q^3和Q^4为N,并且Q^2为C。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^3-R^g和Q^4-R^g为N,并且Q^2-R^g为CH。在一些实施方案中,Q^1、Q^2和Q^4为N,并且Q^3为C。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g和Q^4-R^g为N,并且Q^3-R^g为CH。在一些实施方案中,Q^1为N,Q^2-R^g和Q^4-R^g为N,并且Q^3-R^g为$CC(O)N(R^{14})_2$。

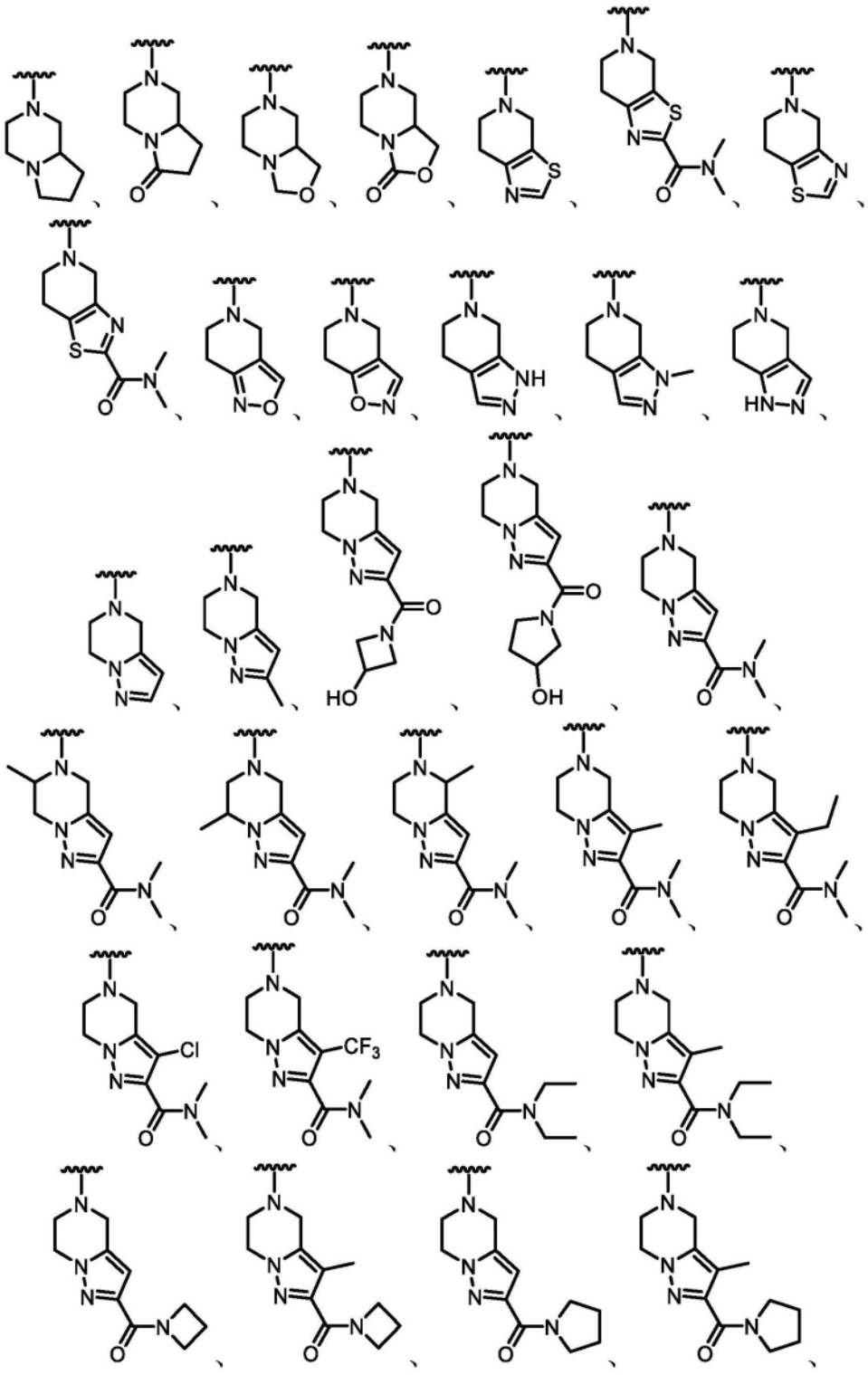
[0911] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,每个R^g为氢或不存在。在一些实施方案中,至少一个R^g为R^{11}。

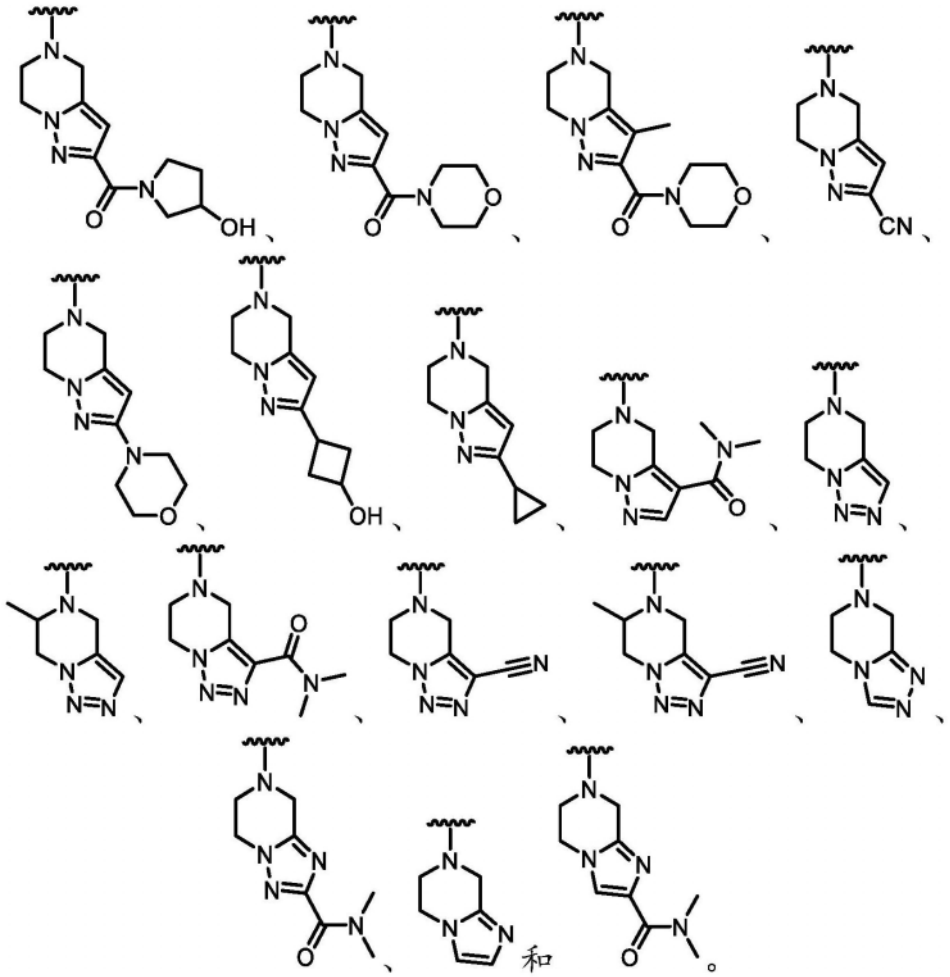
[0912] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,具有选自以下的结构:、、、、、、、、、和。

[0913] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,至少一个R^g为R^{11}。在一些实施方案中,至少一个R^g选自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-C(O)$(3-6元碳环或杂环)、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^g选自氘、$-OR^{12}$、=O、$=N(R^{14})$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^g选自氘、$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^g选自$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)OR^{14}$、$-C(O)(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(O)N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,至少一个R^g选自$-OR^{12}$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)CN$、$-C(O)(C_{1-6}$亚烷基$)$

OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

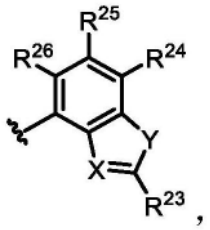
[0914] 在一些实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,为选自以下的结构:

[0915] 

[0916] 

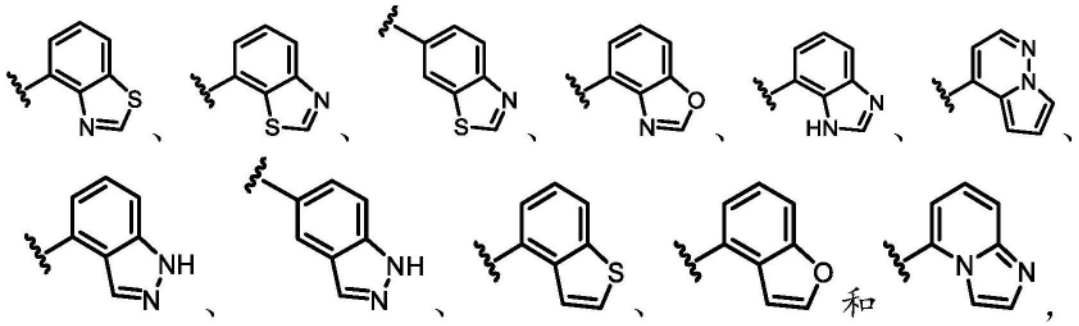
[0917] 在所有前述实施方案中,对于根据式IIIT的化合物,应了解,当R^e、R^f或R^g为=O时,否则将在同一碳原子上的另一个取代基不存在,使得碳具有适当价数。类似地,Q^2、Q^3或Q^4上的R^g取代基可能不存在以确保相应氮原子具有适当价数。

[0918] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^6选自:

[0919] 

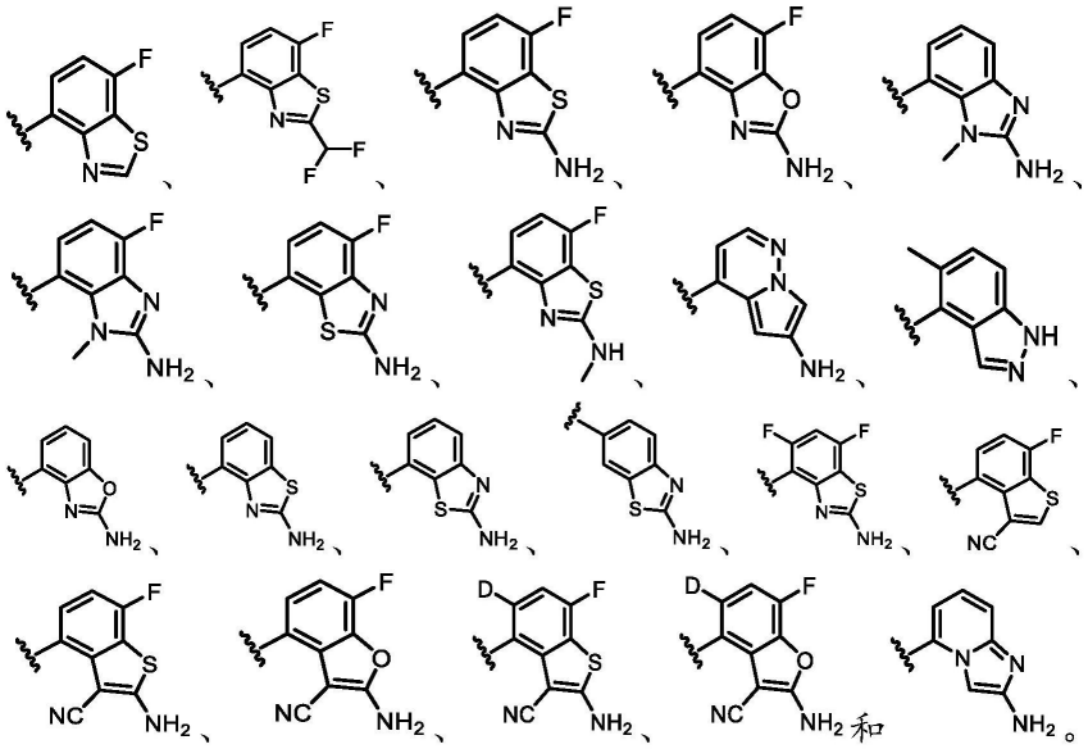
[0920] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[0921] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6选自:

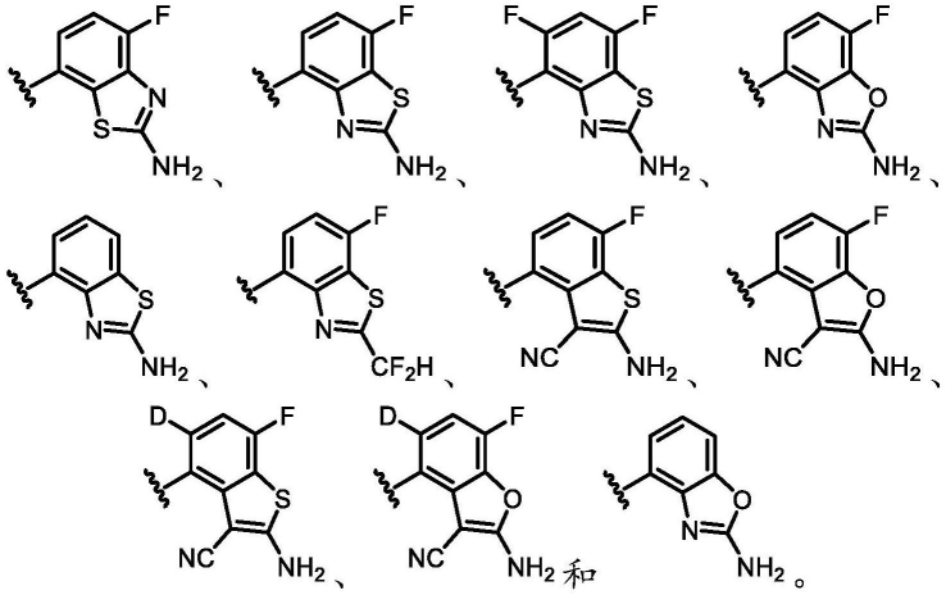
[0922] 

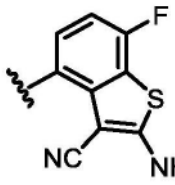
[0923] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

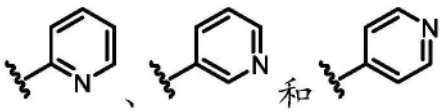
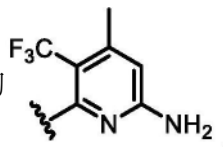
[0924] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6选自:

[0925] 

[0926] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6选自:

[0927] 

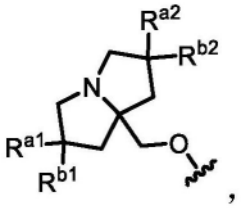
[0928] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6为。

[0929] 在一些实施方案中,对于根据式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。在一些实施方案中,至少一个R^{15}选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{15}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^6具有选自以下的结构:,其中任一者任选地被一个或多个R^{15}取代。在一些实施方案中,R^6具有结构。

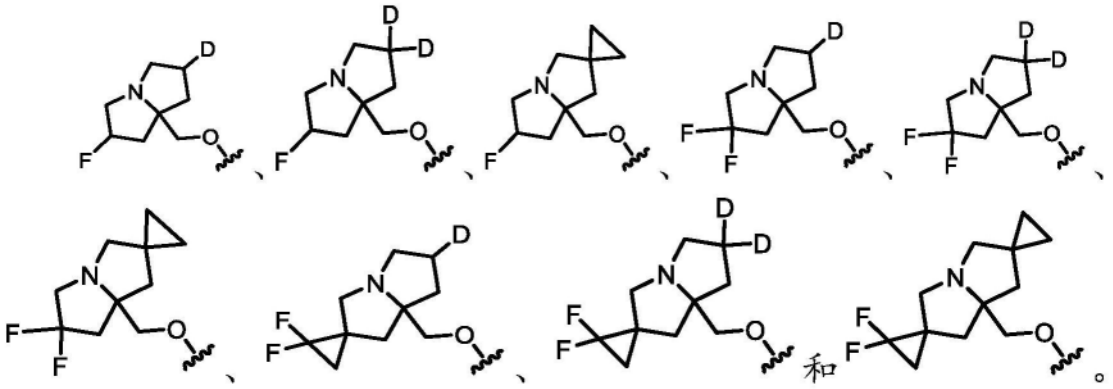
[0930] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自$-OR^8$,其中R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为杂环或烷基杂环,其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中,R^8为$-CH_2$(杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中,

杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为$-OR^{12}$(例如,$-OCH_3$)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为氘。

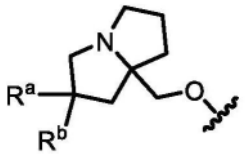
[0931] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自:

[0932] ,

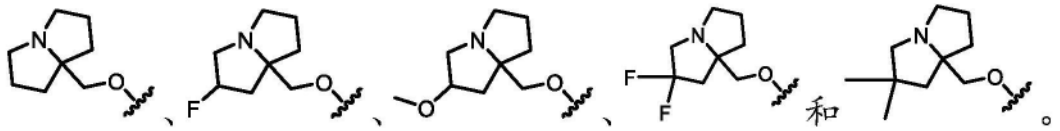
[0933] 其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为卤素。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为F。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为$-OC_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为卤素。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为F。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}中的每一者为F。在一些实施方案中,R^{a2}和/或R^{b2}为D。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{b2}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷),所述碳环任选地被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,R^1选自:

[0934] 

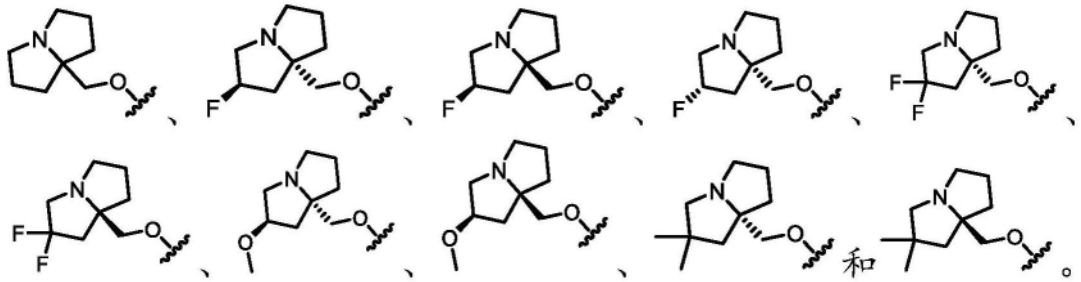
[0935] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自:

[0936] 

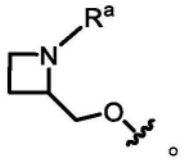
[0937] 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[0938] 

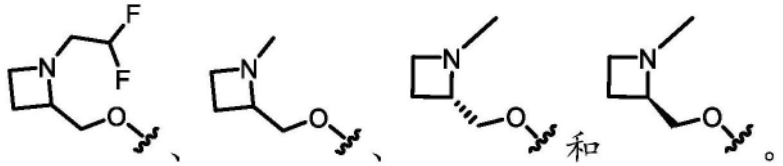
[0939] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自:

[0940] 

[0941] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自:

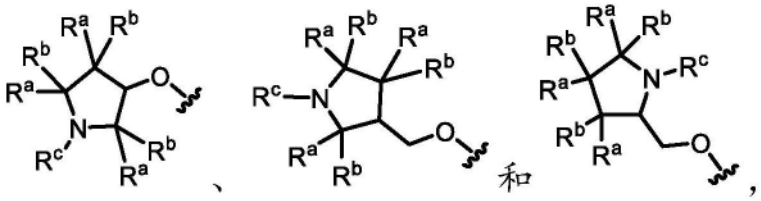
[0942] 

[0943] 在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

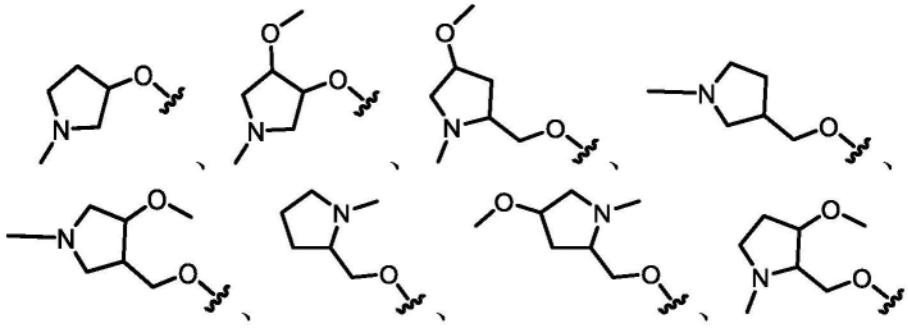
[0944] 

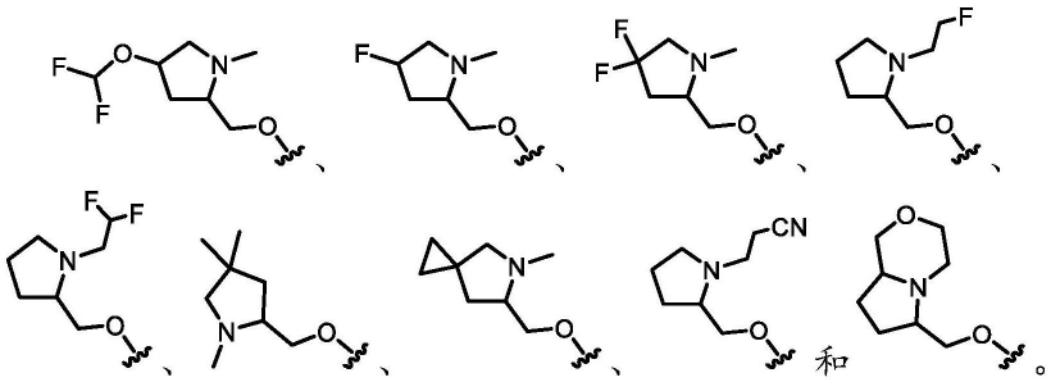
[0945] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的

化合物,R^1选自:

[0946] 

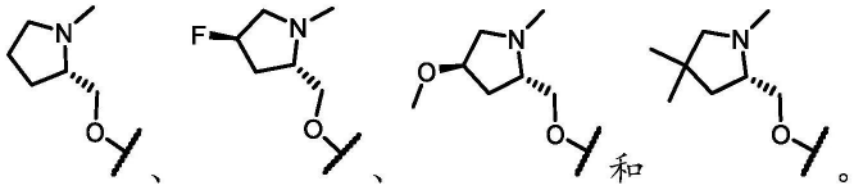
[0947] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

[0948] 

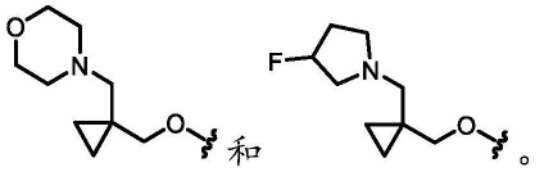
[0949] 

[0950] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的

化合物,R^1选自:

[0951] 

[0952] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^1选自:

[0953] 

[0954] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环、杂环或杂芳基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

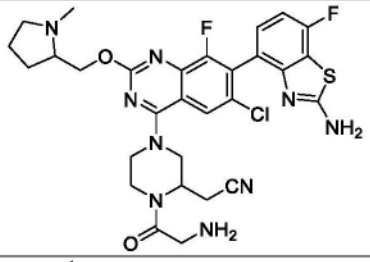
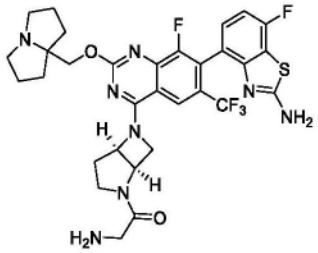
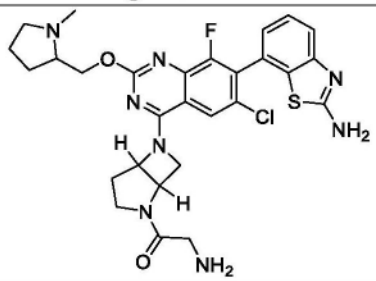
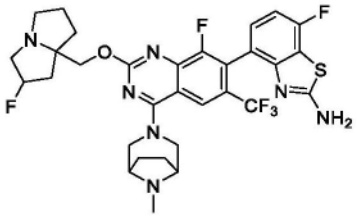
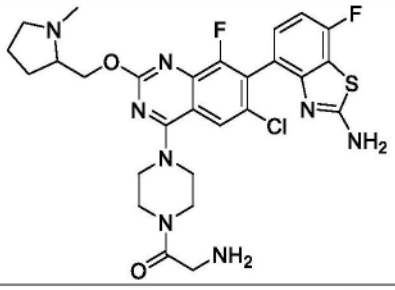
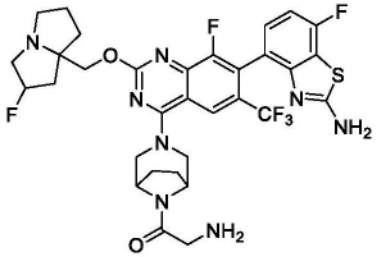
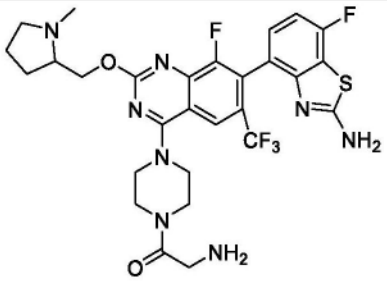
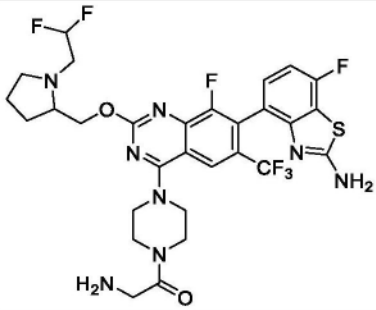
[0955] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^5为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^5为Cl。在一些实施方案中,R^5为F。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个卤素,例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为-CF_3。在一些实施方案中,R^5为-CHF_2。在一些实施方案中,R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_2H、-CF_3、-CF_2CH_3和-CH_2CN。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN和-N(R^{14})$_2$。在一些实施方案中,R^5为-CH_2CN。

[0956] 在一些实施方案中,对于式III、III'、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,R^7为Cl。在一些实施方案中,R^7为F。

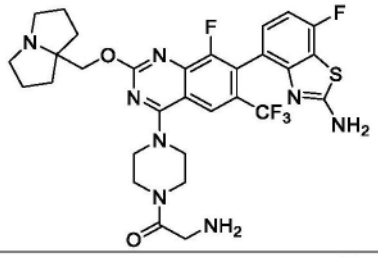
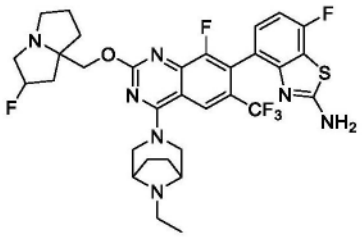
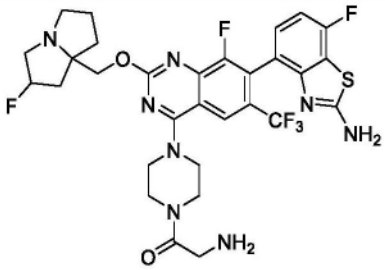
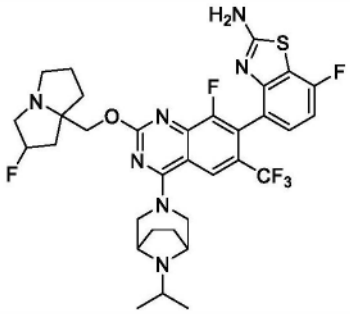
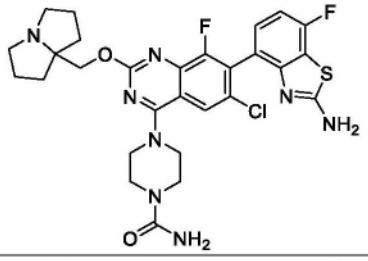
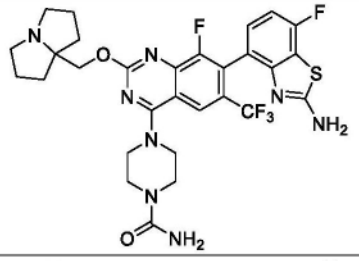
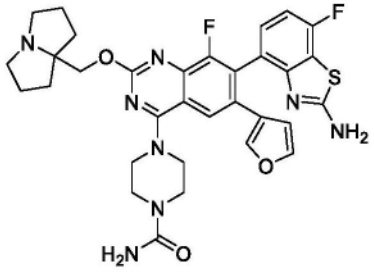
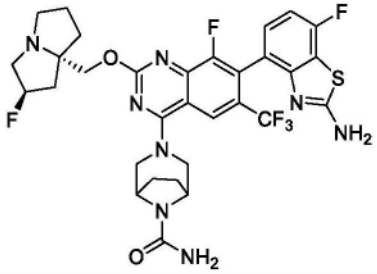
[0957] 在一些实施方案中,对于式III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS和IIIT中的任一者的化合物,所述化合物不为表2中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[0958] 表2.

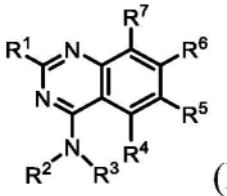
[0959]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
III-54a		III-202	
III-104a		III-221a	
III-108a		III-272	
III-116a		III-193	

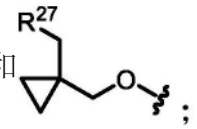
[0960]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
III-127		III-315	
III-181		III-316	
III-162		III-165	
III-186		III-273	

[0961] 在另一个方面,本公开提供了由式IV表示的化合物:

[0962]  (IV)

[0963] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[0964] R^1选自-OR^8和;

[0965] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0966] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[0967] R^4为H;

[0968] R^5选自H、卤素、-CN、$-OR^{12}$、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0969] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[0970] R^7选自卤素、-CN和H;

[0971] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0972] 每个R^{10}独立地选自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6元碳环、3-6元杂环、5-6元杂芳基、苯基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何3-6元杂环或5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代;

[0973] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0974] 每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$和卤素;

[0975] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[0976] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、$-N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0977] 每个R^{20}独立地选自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基和卤素;

[0978] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[0979] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[0980] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

[0981] 在一些实施方案中,本公开提供了式IV化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0982] 在一些实施方案中,本公开提供了式IV化合物,其中:

[0983] R^1选自$-OR^8$;

[0984] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0985] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[0986] R^4为H;

[0987] R^5选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[0988] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[0989] R^7选自卤素;

[0990] R^8选自烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[0991] 每个R^{10}独立地选自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6元碳环、3-6元杂环、5-6元杂芳基、苯基、$-S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)和卤素,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何3-6元杂环或5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个=O、

R^{12}或R^{13}取代；

[0992] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基和H，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

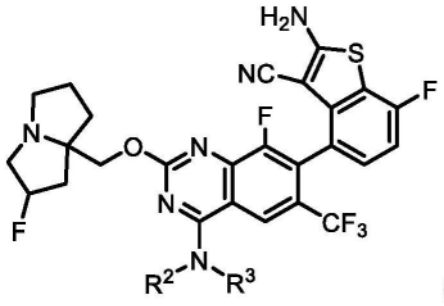
[0993] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素；

[0994] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基和H；

[0995] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$和-CN；并且

[0996] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

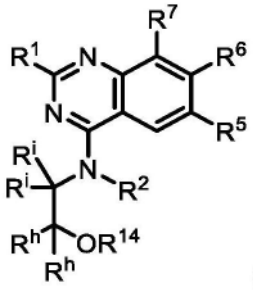
[0997] 在一些实施方案中，本公开提供了式IV-a化合物：

[0998] 

(IV-a)

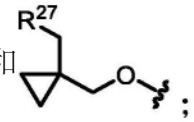
[0999] 或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体，其中R^2和R^3单独和组合地如上文针对式IV所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中，本公开提供了式IV-a化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[1000] 在一些实施方案中，所述化合物为根据式IVA的化合物：

[1001] 

(IVA)，

[1002] 或其盐(例如，药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体，其中：

[1003] R^1选自-OR^8和；

[1004] R^2选自H和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[1005] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[1006] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基；

[1007] R^7选自卤素、-CN和H；

[1008] R^8选自杂环和烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代，并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

[1009] 每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代;

[1010] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1011] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1012] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1013] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1014] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1015] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1016] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[1017] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环;并且

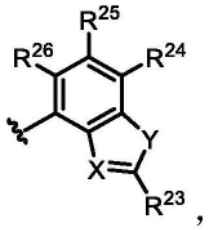
[1018] 每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10}。

[1019] 在一些实施方案中,本公开提供了式IVA化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1020] 在一些实施方案中,对于根据式IVA的化合物,每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10},并且每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代。在一些实施方案中,每个R^i和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,每个R^i和R^h为氢。应了解,当R^h或R^i为=O时,同一碳原子上的R^h或R^i不存在,使得碳具有适当价数。

[1021] 在一些实施方案中,对于根据式IVA的化合物,R^{14}为H。

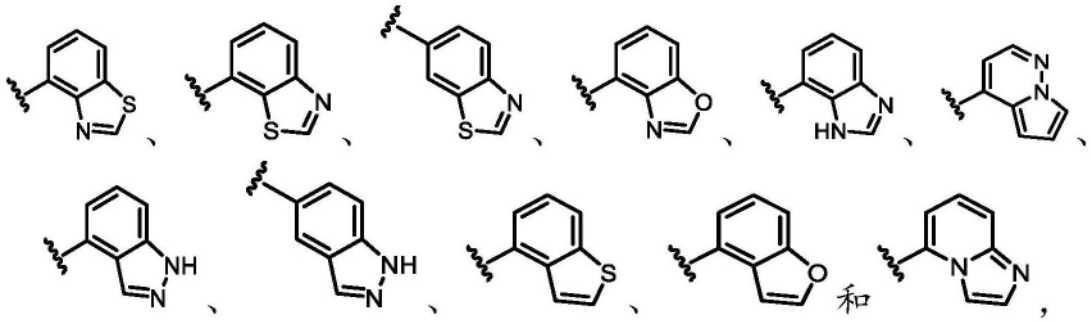
[1022] 在一些实施方案中,对于根据式IV或IVA的化合物,R^6选自:

[1023] 

,

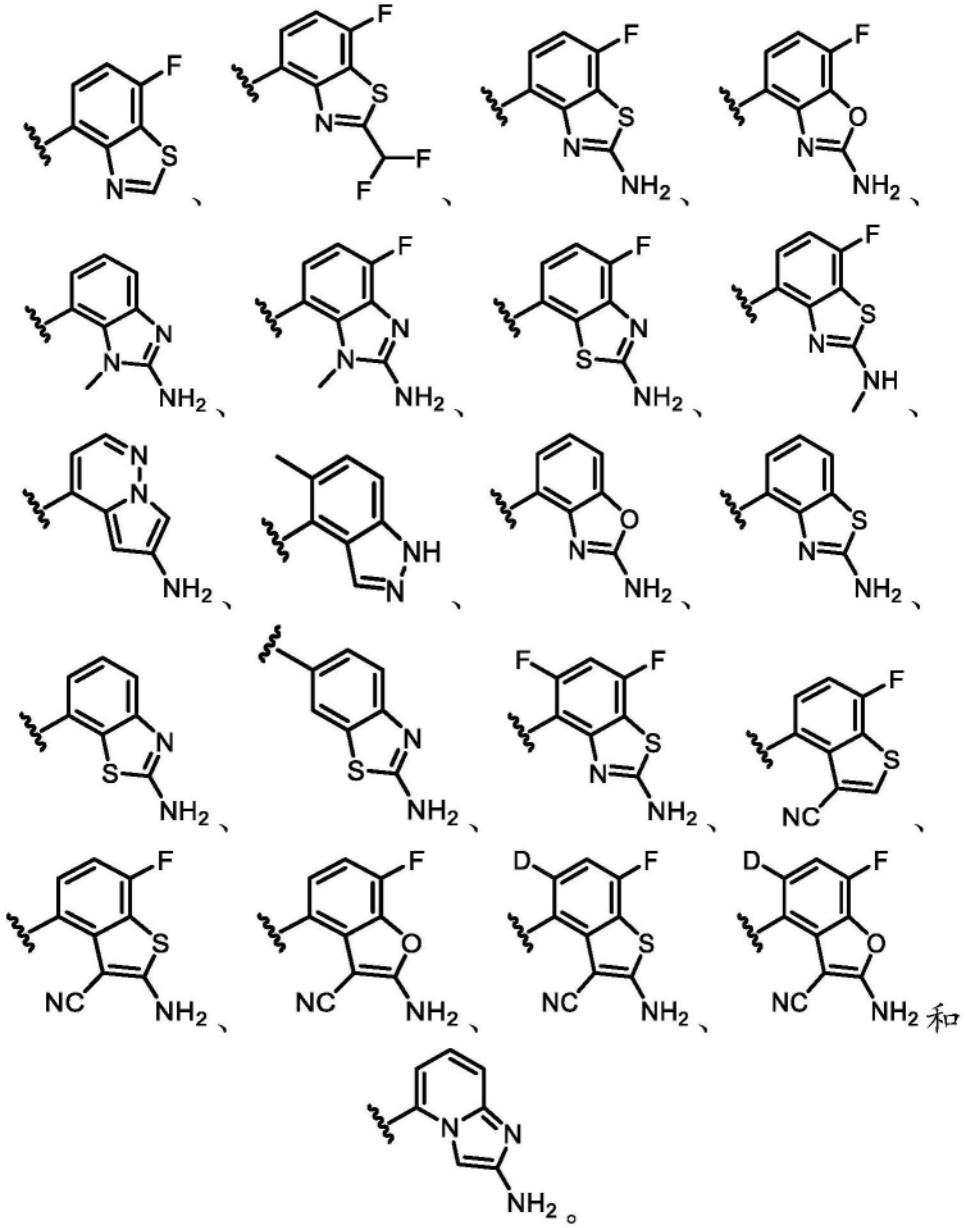
[1024] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-$N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[1025] 在一些实施方案中,对于根据式IV或IVA的化合物,R^6选自:

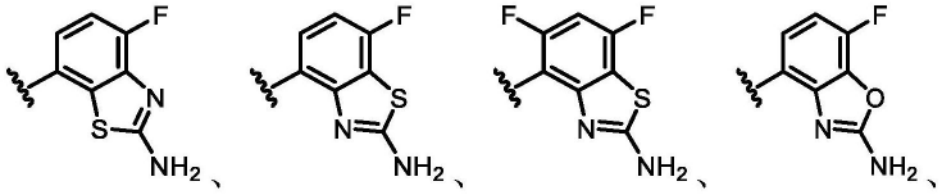
[1026] 

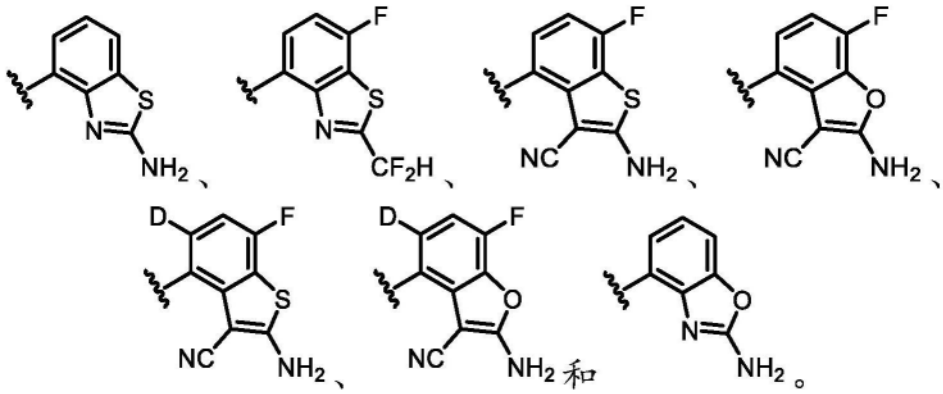
[1027] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

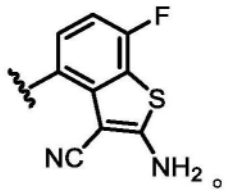
[1028] 在一些实施方案中，对于根据式IV或IVA的化合物，R^6选自：



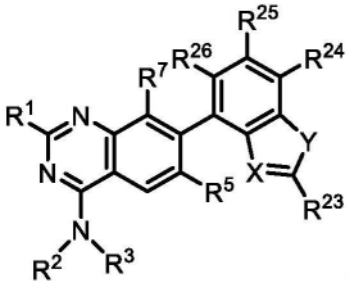
[1029] 在一些实施方案中,对于根据式IV或IVA的化合物,R^6选自:

[1030] 

[1031] 

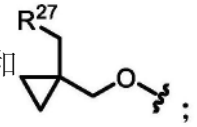
[1032] 在一些实施方案中,对于根据式IV或IVA的化合物,R^6为 。

[1033] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IVB的化合物:

[1034] 

(IVB)

[1035] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1036] R^1选自-OR^8和 ;

[1037] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1038] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[1039] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1040] R^7选自卤素、-CN和H;

[1041] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1042] 每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、3-6元杂环、5-6元杂芳

基、苯基、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何3-6元杂环或5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代;

[1043] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1044] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[1045] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1046] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1047] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1048] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[1049] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环;

[1050] X选自N和C-CN;

[1051] Y选自O和S;

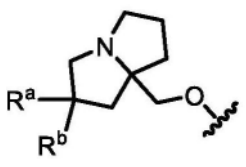
[1052] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1053] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1054] 在一些实施方案中,本公开提供了式IVB化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

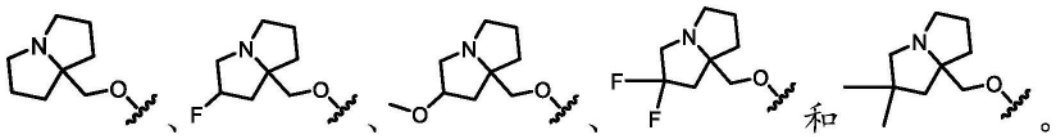
[1055] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自-OR^8,其中R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为杂环或烷基杂环,其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中,R^8为-CH_2(杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3)。

[1056] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

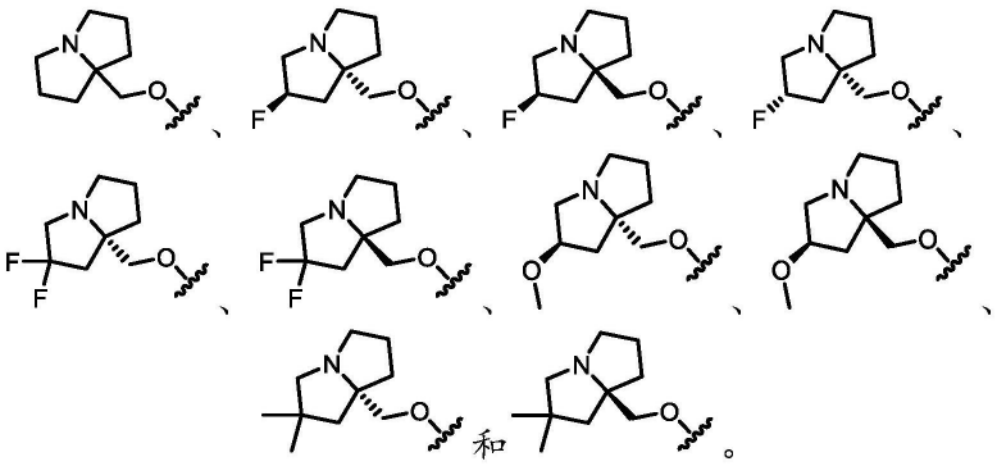
[1057] 

,

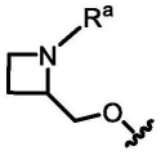
[1058] 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[1059] 

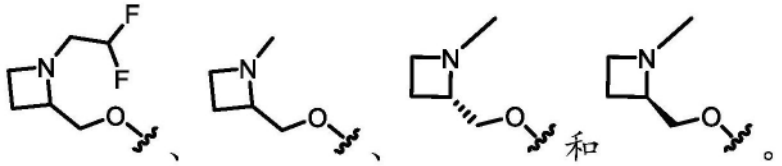
[1060] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

[1061] 

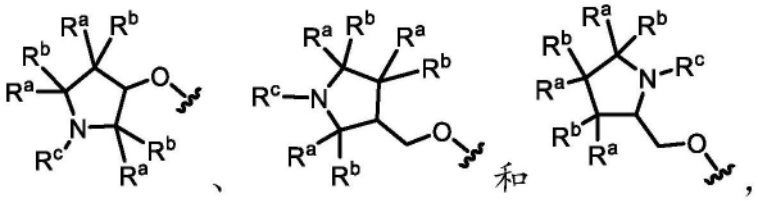
[1062] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

[1063] 

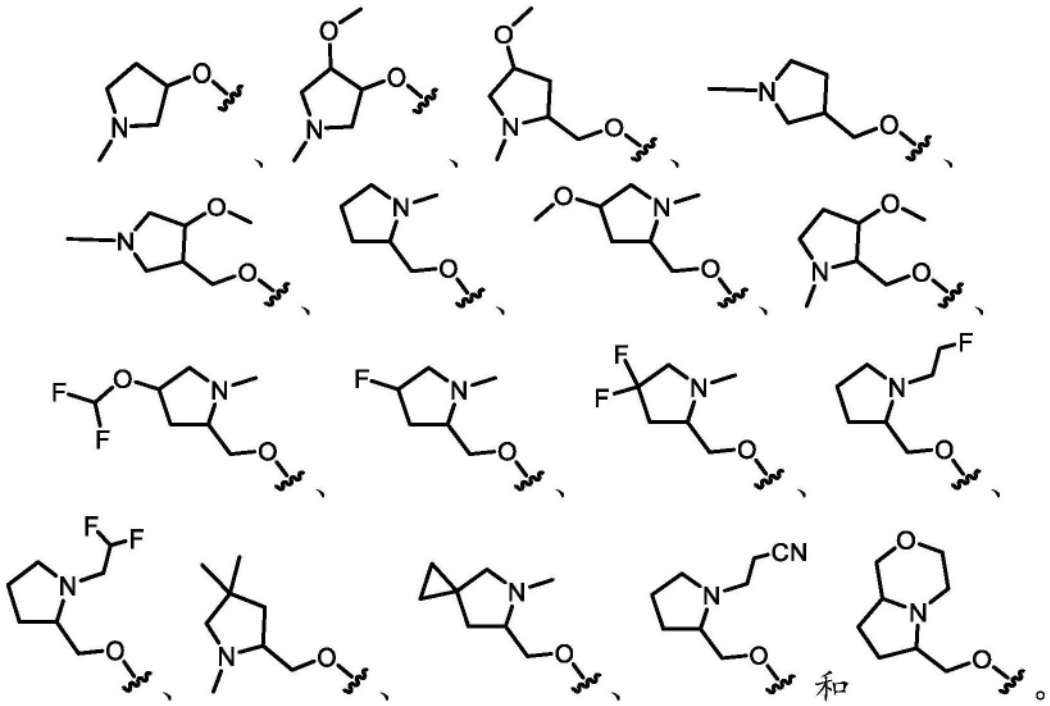
[1064] 在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[1065] 

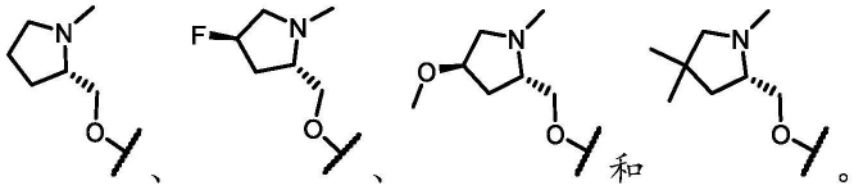
[1066] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

[1067] 

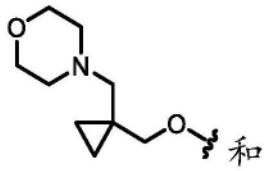
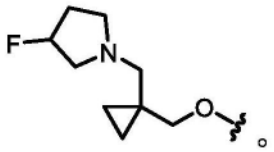
[1068] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

[1069] 

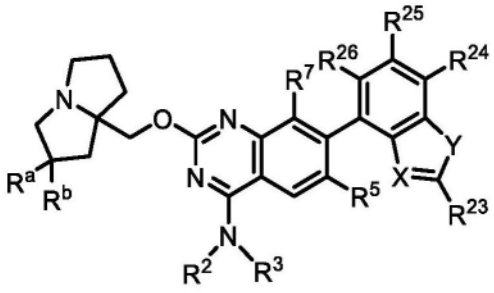
[1070] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

[1071] 

[1072] 在一些实施方案中,对于式IV、IVA或IVB中的任一者的化合物,R^1选自:

[1073]  和 。

[1074] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式IVC的化合物,

[1075]  (IVC),

[1076] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1077] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1078] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[1079] R^5选自H、卤素、-CN、$-OR^{12}$、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1080] R^7选自卤素、-CN和H;

[1081] 每个R^{10}独立地选自$-OR^{14}$、=O、-CN、$-N(R^{14})_2$、3-6元碳环、3-6元杂环、5-6元杂芳基、苯基、$S(O)_2(C_{1-6}$烷基)、$-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}$烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何3-6杂环或5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代;

[1082] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1083] 每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$和卤素;

[1084] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1085] 每个R^{20}独立地选自-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基和卤素;

[1086] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1087] X选自N和C-CN;

[1088] Y选自O和S;

[1089] R^{23}选自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1090] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、$-OR^{12}$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1091] 在一些实施方案中,本公开提供了式IVC化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1092] 在一些实施方案中,对于根据式IVC的化合物,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。

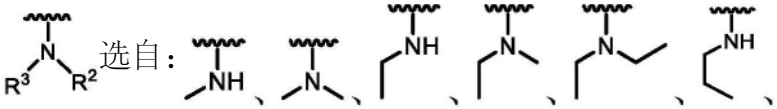
[1093] 在一些实施方案中,对于根据式IVB或IVC的化合物,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-$N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-$N(R^{12})_2$,并且R^{24}为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,R^{23}为-$N(R^{12})_2$,并且R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[1094] 在一些实施方案中,对于根据式IV、IV-a、IVA、IVB或IVC中的任一者的化合物,R^2为H。在一些实施方案中,R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2选自未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2选自被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2选自未被取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2选自被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为乙基。在一些实施方案中,R^2为3-6元碳环(例如,环丙烷)。

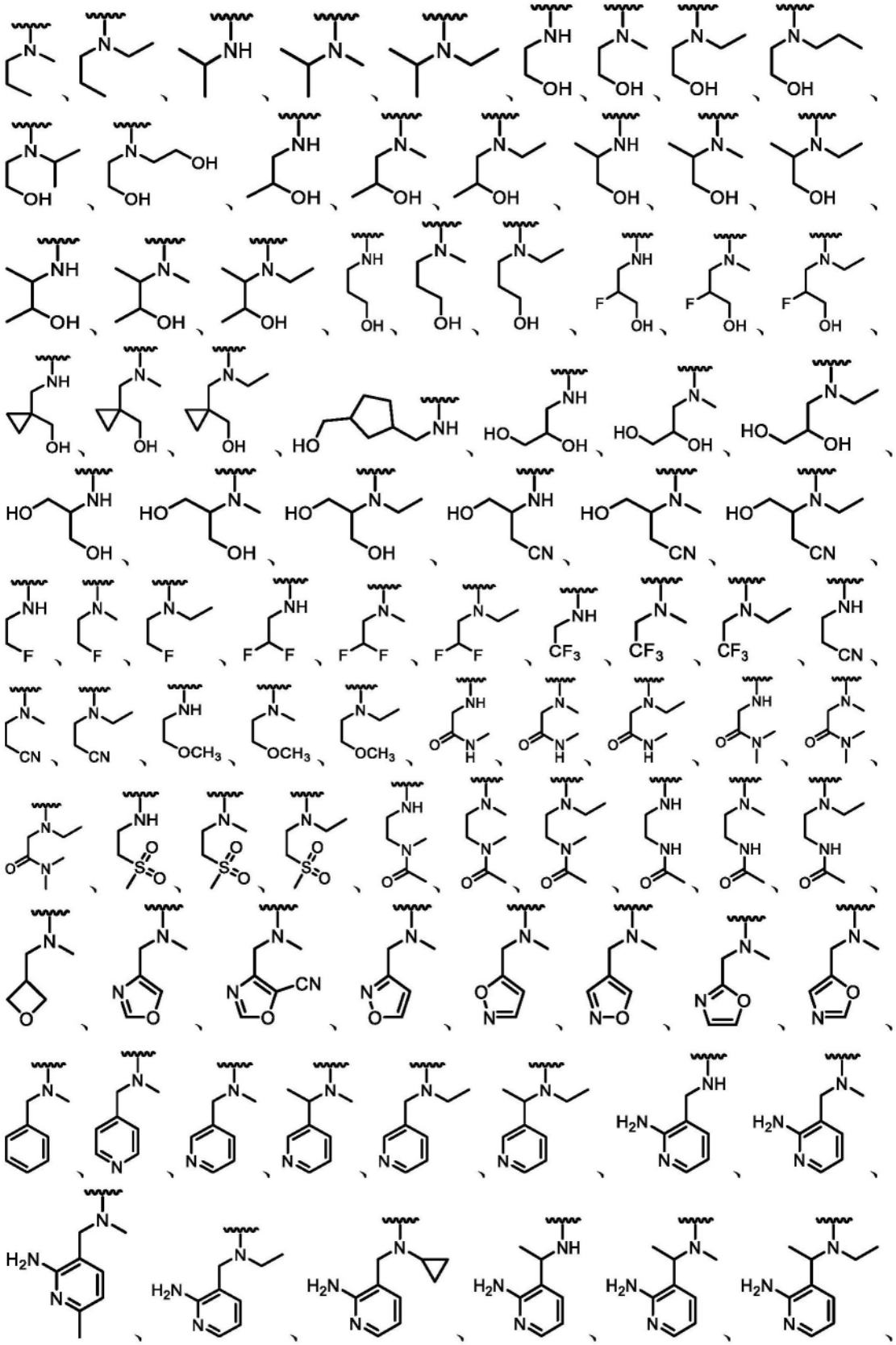
[1095] 在一些实施方案中,对于根据式IV、IV-a、IVB和IVC中的任一者的化合物,R^3选自未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、5-6元杂芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、5-6元杂芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^3选自未被取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、

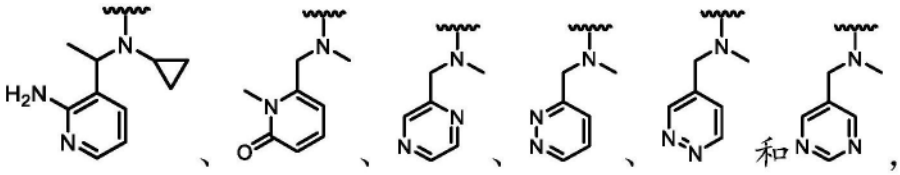
3-6元碳环、5-6元杂芳基、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-N(R^{14})$_2$、3-6元碳环、5-6元杂芳基、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^3为未被取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}选自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}选自-OR^{14}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}为卤素。在一些实施方案中,R^3为被一个或多个F取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为经未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代的5-6元杂芳基取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为经未被取代或被一个或多个R^{13}取代的5-6元杂芳基取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为经未被取代或被一个或多个=O、R^{12}或R^{13}取代的噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪或嘧啶取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为经未被取代或被一个或多个R^{13}取代的吡啶取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为经被一个或多个R^{13}取代的吡啶取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)取代的C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被3-6元杂环(例如,氧杂环丁烷)取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为被苯基取代的C_{1-3}烷基。

[1096] 在一些实施方案中,对于根据式IV、IV-a、IVB和IVC中的任一者的化合物,部分



[1097]



[1098] 、、、、和，其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

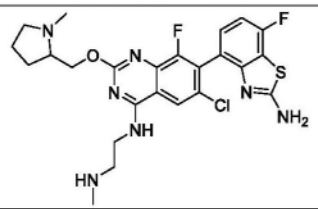
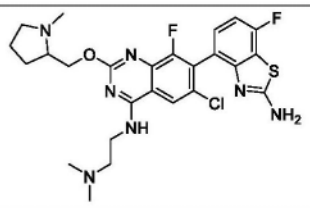
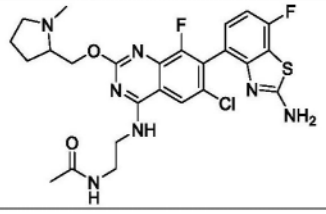
[1099] 在一些实施方案中，对于根据式IV、IVA、IVB和IVC中的任一者的化合物，R^5为H。在一些实施方案中，R^5为卤素(例如，F或Cl)。在一些实施方案中，R^5为Cl。在一些实施方案中，R^5为F。在一些实施方案中，R^5为-CN。在一些实施方案中，R^5为$-OR^{12}$，其中R^{12}选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中，R^5为$-OCH_3$。在一些实施方案中，R^5为$-OCF_3$。在一些实施方案中，R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中，R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基，例如甲基或乙基。在一些实施方案中，R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^5为被一个或多个卤素，例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^5为$-CF_3$。在一些实施方案中，R^5为$-CHF_2$。在一些实施方案中，R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R^5选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$和$-CH_2CN$。在一些实施方案中，R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基，其中每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN和$-N(R^{14})_2$。在一些实施方案中，R^5为$-CH_2CN$。在一些实施方案中，R^5为3-6元杂环。在一些实施方案中，R^5为5-6元杂芳基，例如呋喃。

[1100] 在一些实施方案中，对于根据式IV、IVA、IVB和IVC中的任一者的化合物，R^7为H。在一些实施方案中，R^7为卤素(例如，F或Cl)。在一些实施方案中，R^7为Cl。在一些实施方案中，R^7为F。在一些实施方案中，R^7为-CN。

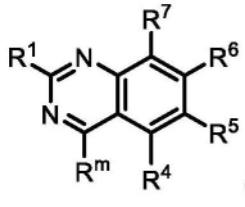
[1101] 在一些实施方案中，对于式IV、IVA、IVB和IVC中的任一者的化合物，所述化合物不为表3中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[1102] 表3.

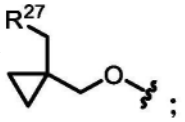
[1103]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IV-70a		IV-75a	
IV-76a			

[1104] 在另一个方面，本公开提供了由式V表示的化合物：

[1105] 
(V)

[1106] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1107] R^1选自-OR^8和;

[1108] R^m选自氢和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1109] R^4为H;

[1110] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1111] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1112] R^7选自卤素;

[1113] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1114] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1115] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1116] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1117] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1118] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1119] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1120] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1121] 在一些实施方案中,本公开提供了式V化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1122] 在一些实施方案中,本公开提供了式V化合物,其中:

[1123] R^1选自-OR^8;

[1124] R^m选自氢和C_{1-6}烷基;

[1125] R^4为H;

[1126] R^5为C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1127] R^6为双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1128] R^7选自卤素;

[1129] R^8为烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

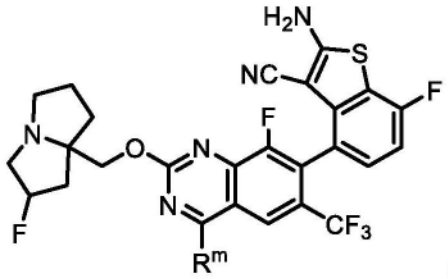
[1130] 每个R^{12}为H;

[1131] 每个R^{13}为卤素;

[1132] 每个R^{15}独立地选自卤素、-N(R^{12})$_2$和-CN;并且

[1133] R^a和R^b各自独立地选自卤素和H。

[1134] 在一些实施方案中,本公开提供了式V-a化合物:

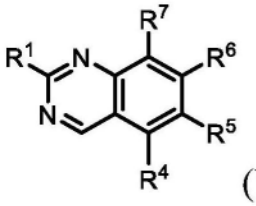
[1135] 

(V-a)

[1136] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^m单独和组合地如上文针对式V所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,本公开提供了式V-a化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

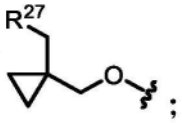
[1137] 在一些实施方案中,对于根据式V或V-a的化合物,R^m为氢。在一些实施方案中,R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^m为未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^m为未被取代的甲基。在一些实施方案中,R^m为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[1138] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式VA的化合物:

[1139] 

(VA)

[1140] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1141] R^1选自-OR^8和;

[1142] R^4为H;

[1143] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1144] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1145] R^7选自卤素;

[1146] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1147] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1148] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[1149] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1150] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

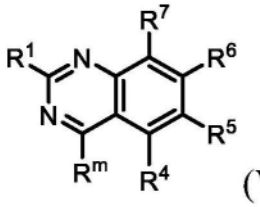
[1151] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1152] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1153] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

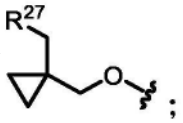
[1154] 在一些实施方案中,本公开提供了式VA化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1155] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式VB的化合物:

[1156] 

(VB)

[1157] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1158] R^1选自-OR^8和

;

[1159] R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基;

[1160] R^4为H;

[1161] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1162] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1163] R^7选自卤素;

[1164] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1165] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1166] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1167] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1168] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

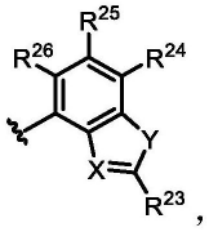
[1169] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1170] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1171] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

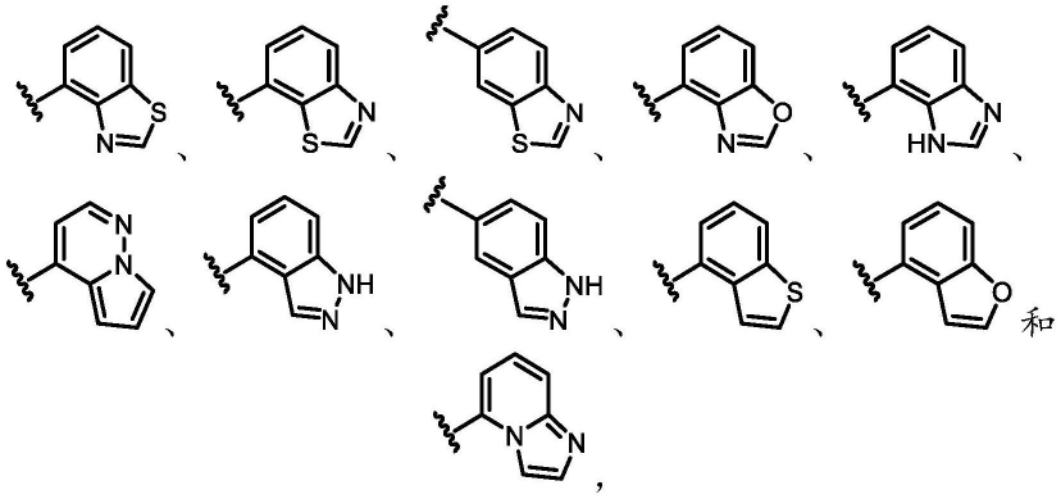
[1172] 在一些实施方案中,本公开提供了式VB化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1173] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^6选自:

[1174] 

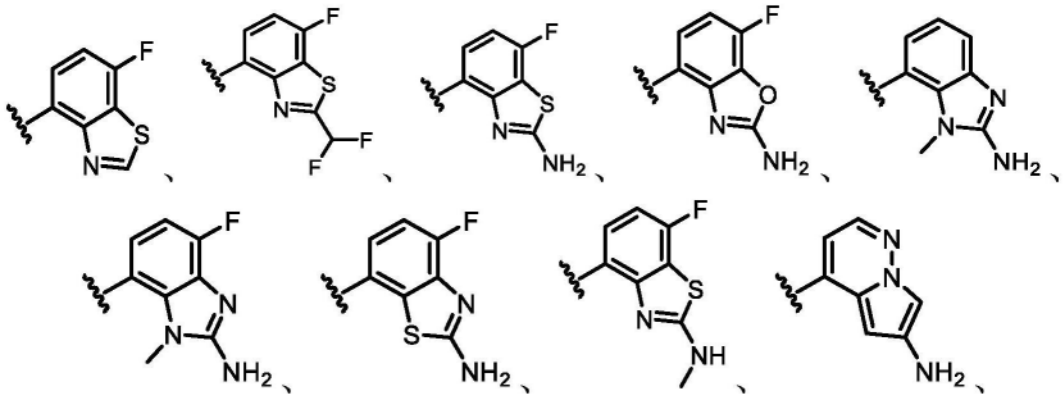
[1175] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-NH_2。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

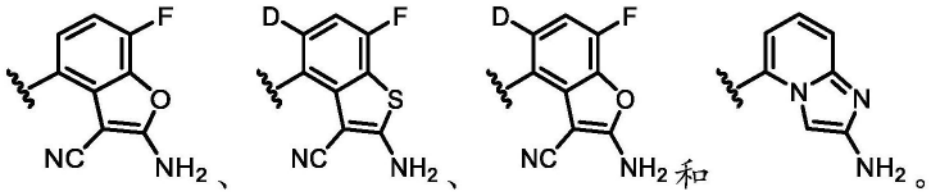
[1176] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6选自:

[1177] 

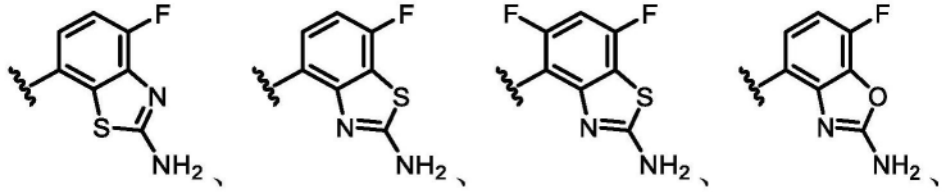
[1178] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

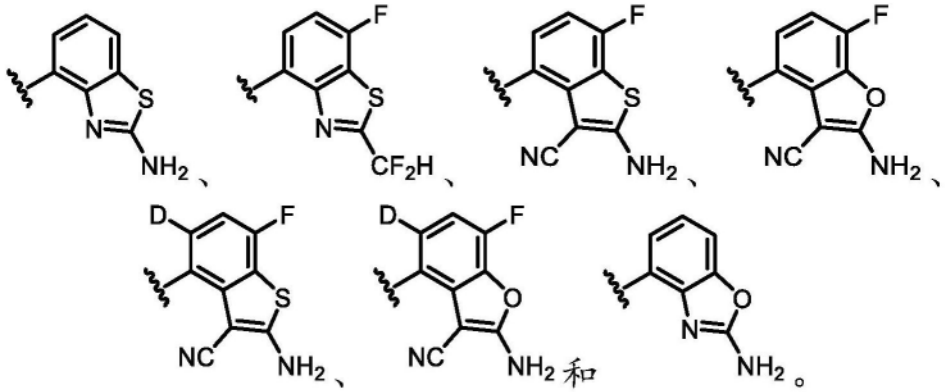
[1179] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6选自:

[1180] 

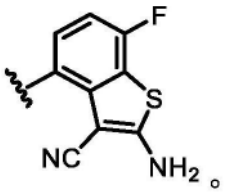
[1181] 

[1182] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6选自:

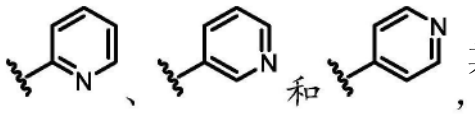


[1183] 

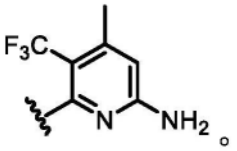
[1184] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6为



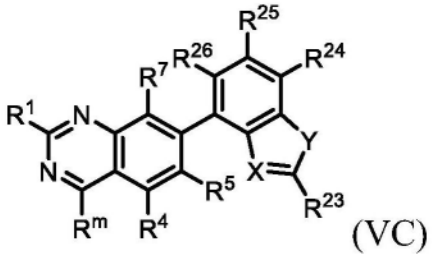
[1185] 在一些实施方案中,对于根据式V、VA和VB中的任一者的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。在一些实施方案中,至少一个R^{15}选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{15}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^6具有选自以下的结构:



其中任一者任选地被一个或多个R^{15}取代。在一些实施方案中,R^6具有结构



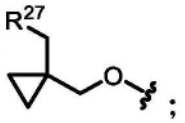
[1186] 在一些实施方案中,所述化合物为根据式VC的化合物:

[1187] 

(VC)

[1188] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1189] R^1选自$-OR^8$和



;

[1190] R^m选自氢和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1191] R^4为H;

[1192] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1193] R^7选自卤素;

[1194] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1195] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1196] 每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$和卤素;

[1197] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1198] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、$-N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1199] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代

或被一个或多个R^{28}取代；

[1200] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素；

[1201] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、$-OR^{12}$和H，其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环，并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[1202] X选自N和C-CN；

[1203] Y选自O和S；

[1204] R^{23}选自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；并且

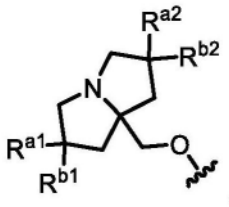
[1205] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、$-OR^{12}$和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1206] 在一些实施方案中，本公开提供了式VC化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

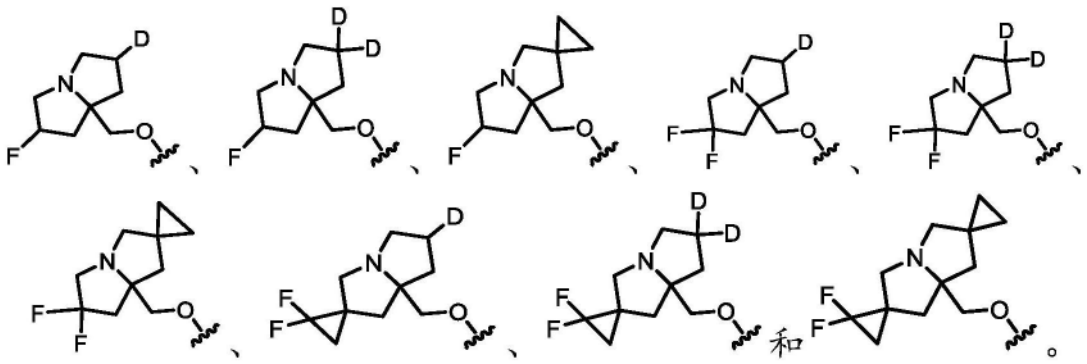
[1207] 在一些实施方案中，对于式VC化合物，X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中，X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中，X为N并且Y为S。在一些实施方案中，X为N并且Y为O。在一些实施方案中，X为C-CN，Y为S，并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中，X为C-CN，Y为S，并且R^{23}为$-NH_2$。在一些实施方案中，X为C-CN，Y为S，R^{23}为$-N(R^{12})_2$，并且R^{24}为卤素(例如，F)。在一些实施方案中，X为C-CN，Y为S，R^{23}为$-N(R^{12})_2$，并且R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如，F)。在一些实施方案中，R^{26}为氘。

[1208] 在一些实施方案中，对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物，R^1选自$-OR^8$，其中R^8选自杂环和烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代，并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^8为杂环或烷基杂环，其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中，R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中，R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中，R^8为$-CH_2$(杂环)，其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代，其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如，F)。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代，其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代，其中所述一个或多个R^a或R^b为$-OR^{12}$(例如，$-OCH_3$)。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代，其中所述一个或多个R^a或R^b为3-6元碳环(例如，环丙烷)。在一些实施方案中，杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代，其中所述一个或多个R^a或R^b为氘。

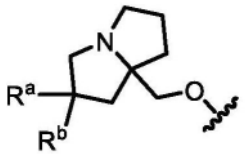
[1209] 在一些实施方案中，对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物，R^1选自：

[1210] 

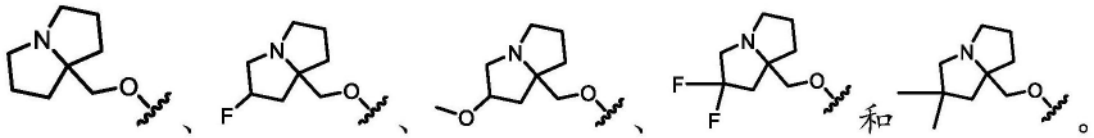
[1211] 其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为卤素。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为F。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为卤素。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为F。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}中的每一者为F。在一些实施方案中,R^{a2}和/或R^{b2}为D。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{b2}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷),所述碳环任选地被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,R^{1}选自:

[1212] 

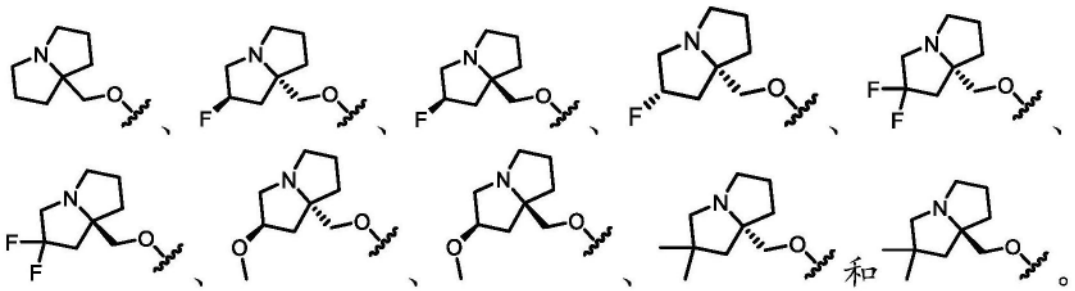
[1213] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^{1}选自:

[1214] 

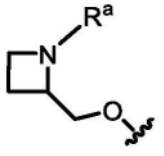
[1215] 其中R^{a}和R^{b}各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a}为卤素。在一些实施方案中,R^{a}为F。在一些实施方案中,R^{a}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a}为甲基。在一些实施方案中,R^{a}为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a}为H。在一些实施方案中,R^{b}为H。在一些实施方案中,R^{b}为卤素。在一些实施方案中,R^{b}为F。在一些实施方案中,R^{b}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b}为甲基。在一些实施方案中,R^{a}和R^{b}中的每一者为F。在一些实施方案中,R^{a}和R^{b}中的每一者为甲基。在一些实施方案中,R^{1}选自:

[1216] 

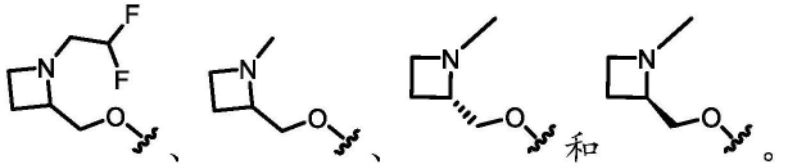
[1217] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^1选自:

[1218] 

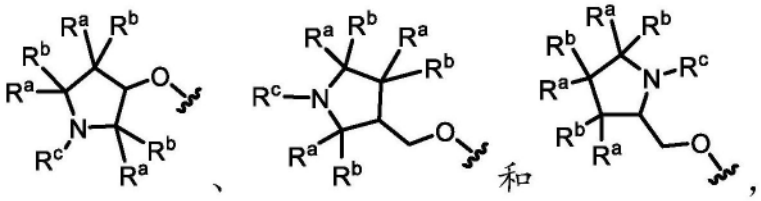
[1219] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^1选自:

[1220] 

[1221] 在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

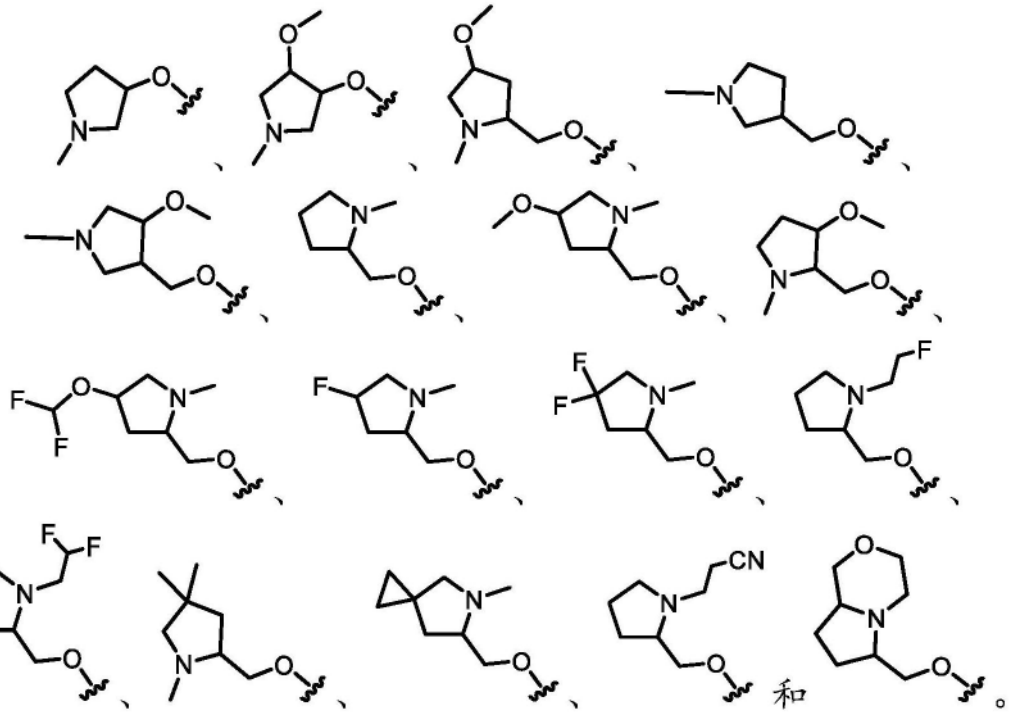
[1222] 

[1223] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^1选自:

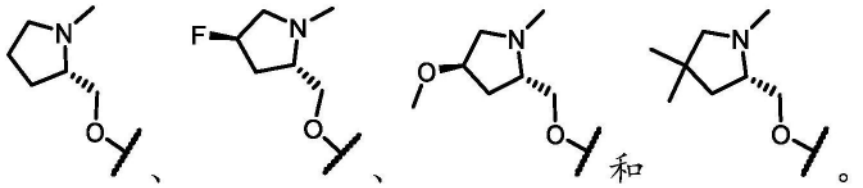
[1224] 

[1225] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-$OCHF_2$)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,

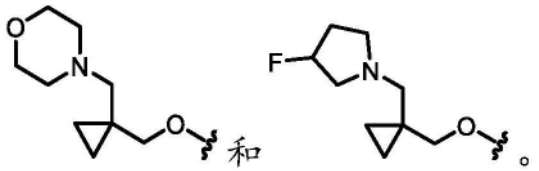
甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

[1226] 

[1227] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^1选自:

[1228] 

[1229] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^1选自:

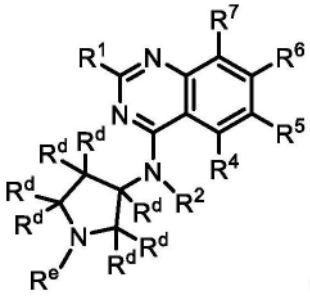
[1230] 

[1231] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^5为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^5为Cl。在一些实施方案中,R^5为F。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个卤素,例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为-CF_3。在一些实施方案中,R^5为-CHF_2。在一些实施方案中,R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^5选自-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_2H、-CF_3、-CF_2CH_3和-CH_2CN。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN和-$N(R^{14})_2$。在一些实施

方案中,R^5为-CH_2CN。

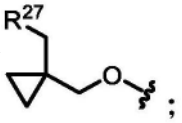
[1232] 在一些实施方案中,对于式V、VA、VB和VC中的任一者的化合物,R^7为Cl。在一些实施方案中,R^7为F。

[1233] 在另一个方面,本公开提供了由式VI表示的化合物:

[1234] 

(VI)

[1235] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中:

[1236] R^1选自-OR^8和;

[1237] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1238] R^4为H;

[1239] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1240] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1241] R^7选自H和卤素;

[1242] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1243] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1244] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1245] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[1246] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1247] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、5-6元芳基和卤素;

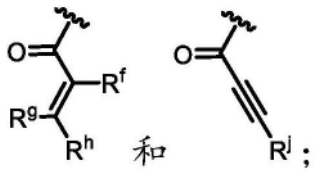
[1248] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1249] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[1250] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代

或被一个或多个R^{13}取代；

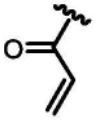
[1251] 每个R^{d}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

[1252] R^{e}选自；

[1253] R^{f}选自H、卤素和C_{1-6}烷基；

[1254] R^{g}和R^{h}独立地选自H和C_{1-6}烷基；并且

[1255] R^{j}选自C_{1-6}烷基，

[1256] 条件是R^{e}不为。

[1257] 在一些实施方案中，本公开提供了式VI化合物或其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[1258] 在一些实施方案中，本公开提供了式VI化合物，其中：

[1259] R^{1}选自-OR^{8}；

[1260] R^{2}为C_{1-6}烷基；

[1261] R^{4}为H；

[1262] R^{5}为C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[1263] R^{6}为双环杂芳基，其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

[1264] R^{7}为卤素；

[1265] R^{8}为烷基杂环，其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^{a}或R^{b}取代，并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

[1266] 每个R^{12}为H；

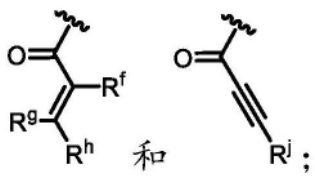
[1267] 每个R^{13}为卤素；

[1268] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$和-CN；

[1269] 每个R^{20}为-OC_{1-6}烷基；

[1270] R^{a}和R^{b}各自独立地选自卤素和H；

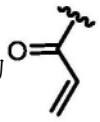
[1271] 每个R^{d}独立地选自H和C_{1-6}烷基，其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

[1272] R^{e}选自；

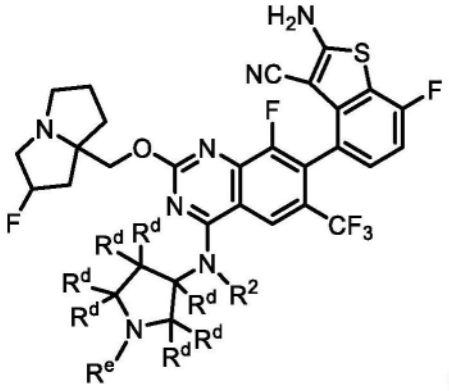
[1273] R^{f}选自H、卤素和C_{1-6}烷基；

[1274] R^{g}和R^{h}独立地选自H和C_{1-6}烷基；并且

[1275] R^{j}选自C_{1-6}烷基，

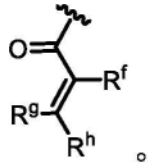
[1276] 条件是R^e不为。

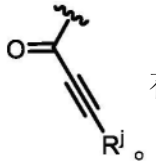
[1277] 在一些实施方案中,本公开提供了式VI-a化合物:

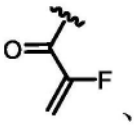
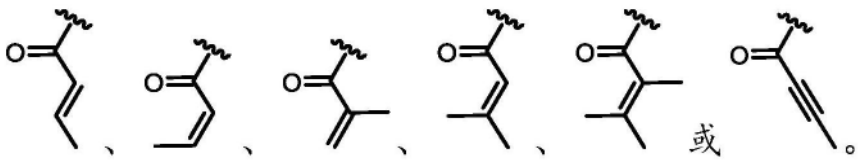
[1278] 

(VI-a)

[1279] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,其中R^2、R^d和R^e单独和组合地如上文针对式VI所定义并且在本文的类别和子类中描述。在一些实施方案中,本公开提供了式VI-a化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

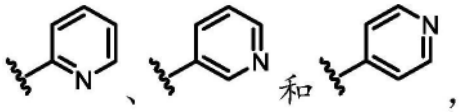
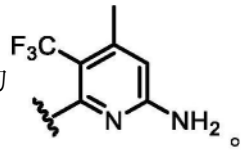
[1280] 在一些实施方案中,对于根据式VI或VI-a的化合物,R^e选自 在一些实施方案中,R^g和R^h为H,并且R^f不为H。在一些实施方案中,R^g为H,并且R^h和R^f中的至少一者不为H。在一些实施方案中,R^f为H,并且R^g和R^h中的至少一者不为H。

[1281] 在一些实施方案中,对于根据式VI或VI-a的化合物,R^e为 在一些实施方案中,R^j为C_{1-3}烷基。

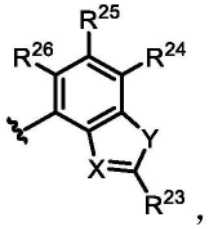
[1282] 在一些实施方案中,对于根据式VI或VI-a的化合物,R^e为、。

[1283] 在一些实施方案中,对于根据式VI或VI-a的化合物,每个R^d为H。在一些实施方案中,至少一个R^d不为H。在一些实施方案中,至少一个R^d选自被一个或多个R^{20}(例如,一个或多个-OC_{1-6}烷基)取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,至少一个R^d选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,一个R^d选自C_{1-6}烷基并且每个其他R^d为H。

[1284] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。在一些实施方案中,至少一个

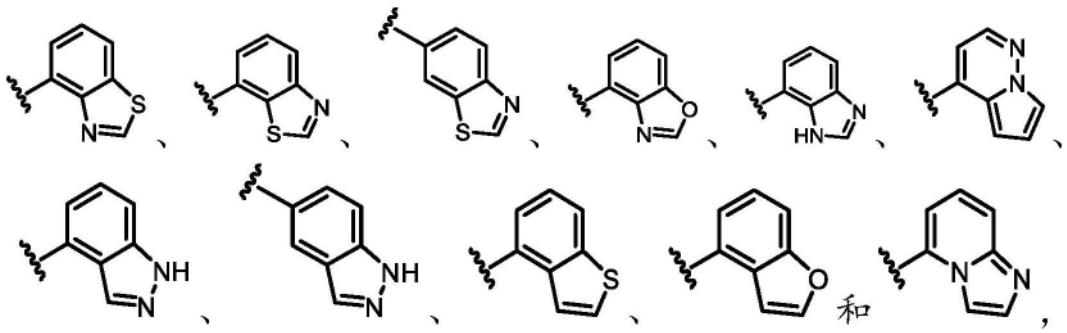
R^{15}选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,至少一个R^{15}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,R^6选自,其中任一者任选地被一个或多个R^{15}取代。在一些实施方案中,R^6为。

[1285] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。在一些实施方案中,R^6选自:

[1286] ,

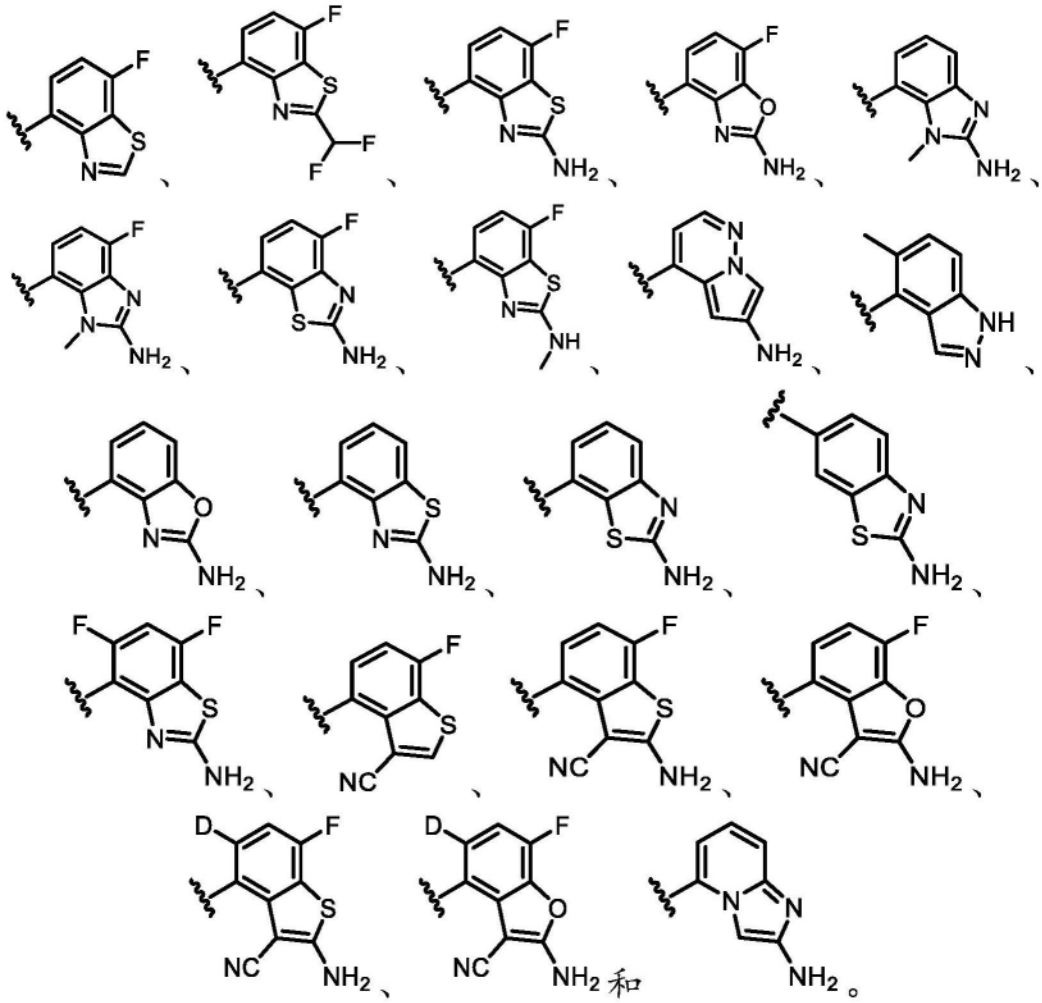
[1287] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为S。在一些实施方案中,X为C-CN并且Y为O。在一些实施方案中,X为N并且Y为S。在一些实施方案中,X为N并且Y为O。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。在一些实施方案中,X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-NH_2$。在一些实施方案中,R^{24}为卤素(例如,氟)。在一些实施方案中,R^{26}为氘。

[1288] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6选自:

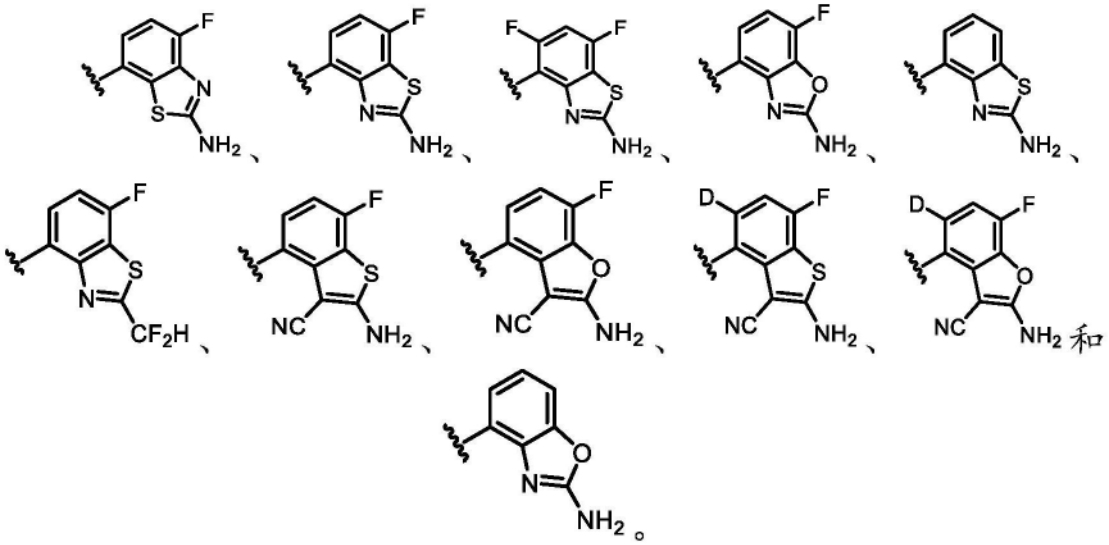
[1289] 

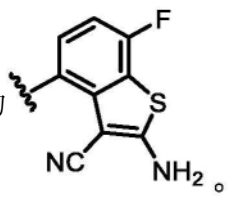
[1290] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[1291] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6选自:

[1292] 

[1293] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6选自:

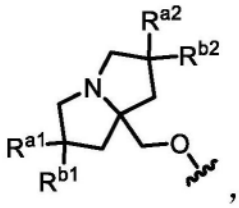
[1294] 

[1295] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^6为 

[1296] 在一些实施方案中,对于式VI或VI-a化合物,R^2为H。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为未被取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^2为甲基。在一些实施方案中,R^2为乙基。在一些实施方案中,R^2为3-6元碳环(例如,环丙烷)。

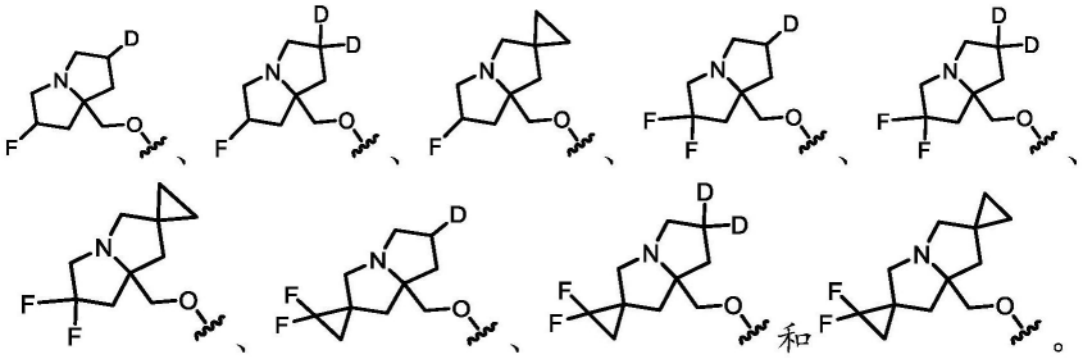
[1297] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自-OR^8,其中R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^8为杂环或烷基杂环,其中任何杂环含有4-8个成员并且被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的杂环。在一些实施方案中,R^8为未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代的烷基杂环。在一些实施方案中,R^8为-CH_2(杂环),其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4-6元单环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环为具有1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的8元双环杂环。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,杂环或烷基杂环的杂环被一个或多个R^a或R^b取代,其中所述一个或多个R^a或R^b为氘。

[1298] 在一些实施方案中,对于根据式VI的化合物,R^1选自:

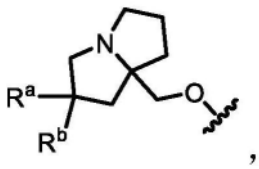
[1299] 

,

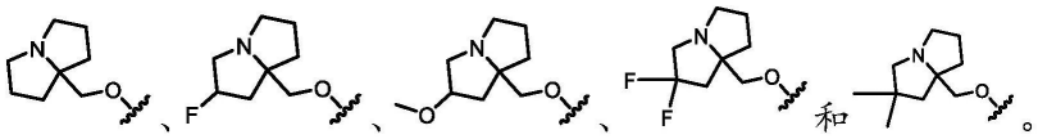
[1300] 其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a1}和R^{b1}和/或R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为卤素。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为F。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}和/或R^{a2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为H。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为卤素。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为F。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{b1}和/或R^{b2}为甲基。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}中的每一者为F。在一些实施方案中,R^{a2}和/或R^{b2}为D。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{b2}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷),所述碳环任选地被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^{a1}和R^{b1}连接在一起以形成3-6元碳环(例如,环丙烷)。在一些实施方案中,R^1选自:

[1301] 

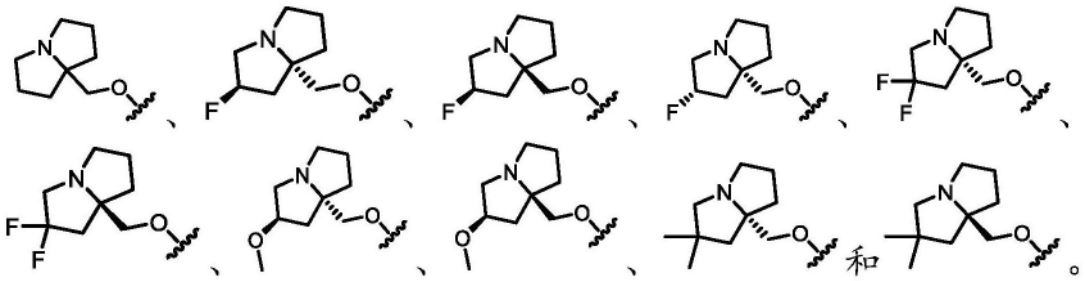
[1302] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1303] 

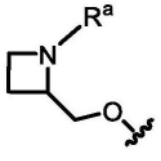
[1304] 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,R^a为卤素。在一些实施方案中,R^a为F。在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^a为-OC_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为H。在一些实施方案中,R^b为H。在一些实施方案中,R^b为卤素。在一些实施方案中,R^b为F。在一些实施方案中,R^b为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为甲基。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为F。在一些实施方案中,R^a和R^b中的每一者为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[1305] 

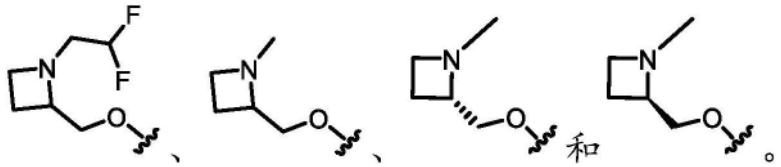
[1306] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1307] 

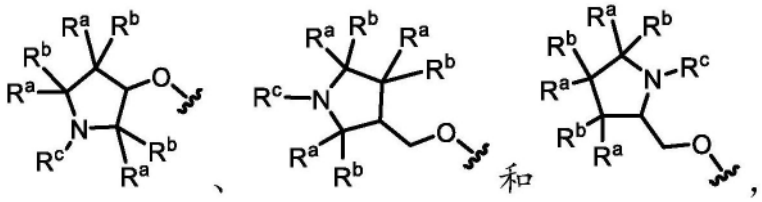
[1308] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1309] 

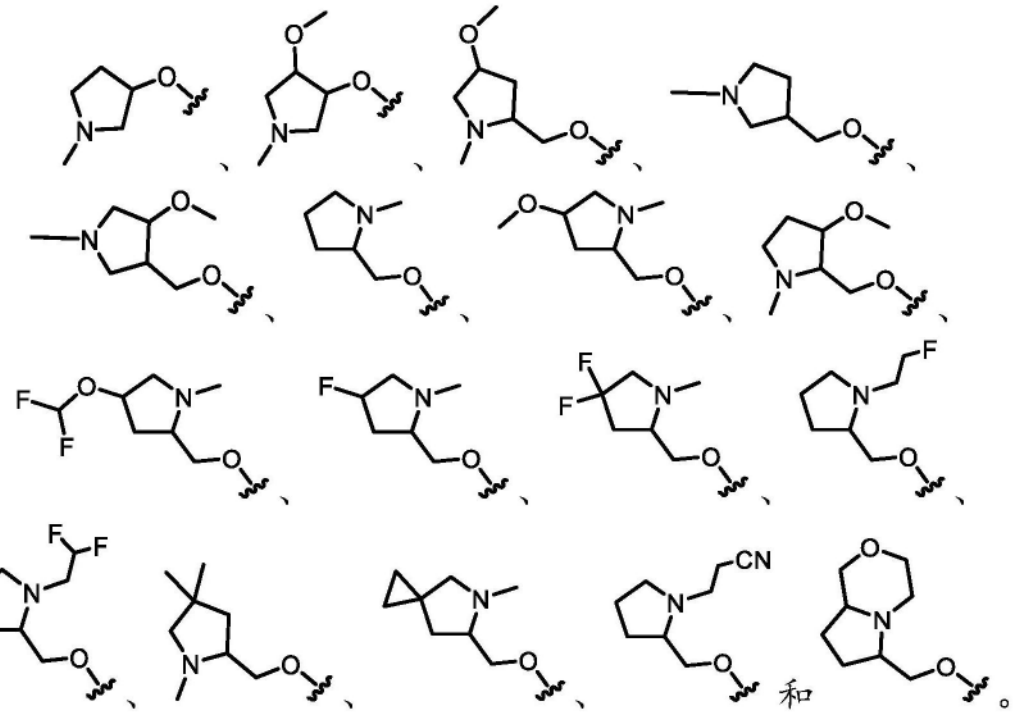
[1310] 在一些实施方案中,R^a为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为甲基。在一些实施方案中,R^1选自:

[1311] 

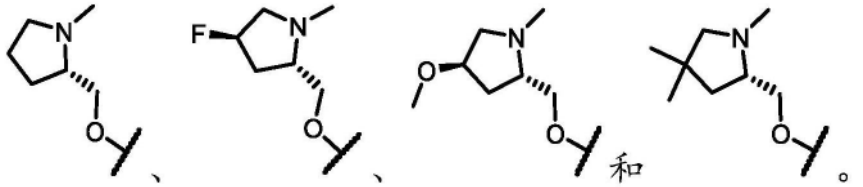
[1312] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1313] 

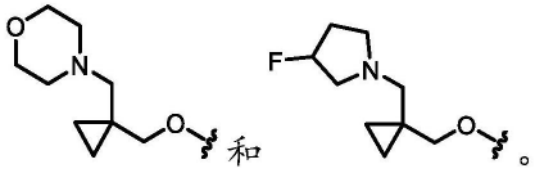
[1314] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且其中R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。在一些实施方案中,一个R^a或R^b选自卤素、C_{1-6}烷基和-OR^{12},并且其他R^a和R^b基团为H。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为卤素(例如,F)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为-OR^{12}(例如,-OCH_3或-CHF_2)。在一些实施方案中,一个R^a或R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,两个R^a基团、两个R^b基团或R^a和R^b为C_{1-6}烷基(例如,甲基)。在一些实施方案中,R^c选自-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2和-CH_2CH_2CN。在一些实施方案中,R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,连接至同一碳原子的R^a和R^b连接在一起以形成3-6元碳环,例如环丙烷。在一些实施方案中,R^a和R^c连接在一起以形成3-6元杂环。在一些实施方案中,R^1选自:

[1315] 

[1316] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1317] 

[1318] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^1选自:

[1319] 

[1320] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^5为H。在一些实施方案中,R^5为卤素(例如,F或Cl)。在一些实施方案中,R^5为Cl。在一些实施方案中,R^5为F。在一些实施方案中,R^5为-CN。在一些实施方案中,R^5为$-OR^{12}$,其中R^{12}选自C_{1-6}烷基和H。在一些实施方案中,R^5为$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^5为$-OCF_3$。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^5选自未被取代的C_{1-6}烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个卤素,例如一个或多个氟取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^5为$-CF_3$。在一些实施方案中,R^5为$-CHF_2$。在一些实施方案中,R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。在一些实施方案中,R^5选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CF_2CH_3$和$-CH_2CN$。在一些实施方案中,R^5为被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN和$-N(R^{14})_2$。在一些实施方案中,R^5为$-CH_2CN$。在一些实施方案中,R^5为3-6元杂环。在一些实施方案中,R^5为5-6元杂芳基,例如呋喃。

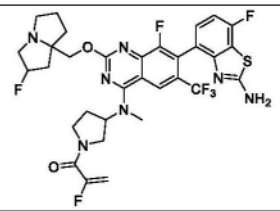
[1321] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,R^7为Cl。在一些实施方案中,R^7为F。在一些实

施方案中,R^7为卤素。在一些实施方案中,R^7为H。

[1322] 在一些实施方案中,对于式VI化合物,所述化合物不为表4中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。

[1323] 表4.

[1324]

化合物编号	结构
VI-308a	

[1325] 本文还提供了实施方案,其中本文所述的任何实施方案可与这些实施方案中的任何一者或多者组合,条件是所述组合不相互排斥。如本文所用,当一个实施方案定义为与另一个实施方案不同的事物时,两个实施方案"相互排斥"。例如,其中两个基团组合形成环的实施方案与其中一个基团为乙基并且另一个基团为氢的实施方案相互排斥。类似地,其中一个基团为CH_2的实施方案与其中同一基团为NH的实施方案相互排斥。

[1326] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表5中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表5中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表6中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表6中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表7中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表7中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表8中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表8中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表9中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表9中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。在前述方面的任一者的一些实施方案中,所述化合物为表10中所包括的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所述化合物为表10中所包括的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1327] 本文还提供了选自表5、表6、表7、表8、表9或表10或本文所提供的任何实施例的化合物或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,本公开提供了选自表5、表6、表7、表8、表9或表10或本文所提供的任何实施例的化合物或其盐。

[1328] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够与KRAS蛋白的位置12和/或13和/或61处的残基(例如,谷氨酰胺、组氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、丙氨酸、精氨酸或甘氨酸残基)相互作用。在一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够与KRAS蛋白的位置12和/或13和/或61处的残基(例如,谷氨酰胺、组氨

酸、半胱氨酸、缬氨酸、天冬氨酸、丝氨酸、丙氨酸、精氨酸或甘氨酸残基)非共价相互作用,例如经由一个或多个范德华(van der Waals)、氢键结、离子或其他相互作用。

[1329] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如精氨酸(R)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12C突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如精氨酸(R)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12C突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12C突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12C突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12C突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12C突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12C突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12C突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1330] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12R突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12R突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12R突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12R突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12R突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12R突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12R突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施

方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12R突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1331] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12V突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、丝氨酸(S)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12V突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12V突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12V突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12V突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12V突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12V突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12V突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1332] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12S突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丙氨酸(A)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12S突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12S突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12S突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12S突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12S突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12S突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、

10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12S突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1333] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12A突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和天冬氨酸(D)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12A突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12A突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12A突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12A突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12A突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12A突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12A突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1334] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和丙氨酸(A)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置12处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和丙氨酸(A)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G12D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G12D突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、

互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G12D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G12D突变和一个或多个额外突变,例如密码子13处(突变为例如D或C)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1335] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置13处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和丙氨酸(A)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G13D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置13处具有其他残基如半胱氨酸(C)、甘氨酸(G)、精氨酸(R)、缬氨酸(V)、丝氨酸(S)和丙氨酸(A)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G13D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G13D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G13D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有G13D突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有G13D突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有G13D突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有G13D突变和一个或多个额外突变,例如密码子12处(突变为例如D、C、A、S、V或R)或密码子61处的突变的KRAS蛋白。

[1336] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于在P环的位置61处具有其他残基如谷氨酰胺(Q)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有Q61H突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于在P环的位置61处具有其他残基如谷氨酰胺(Q)的KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有Q61H突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有Q61H突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于野生型KRAS,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对具有Q61H突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,相对于其他形式的RAS(例如,HRAS和NRAS),本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体选择性地结合至具有Q61H突变的KRAS。例如,在一些实施方案中,相对于另一种形式的RAS(例如,HRAS或NRAS),例如具有Q61H突变的HRAS或NRAS蛋白,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式

或立体异构体对具有Q61H突变的KRAS展示至少1.5、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100倍或更高结合选择性。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够结合至具有Q61H突变和一个或多个额外突变,例如密码子12处(突变为例如D、C、A、S、V或R)或密码子13处(突变为例如D)的突变的KRAS蛋白。

[1337] 在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够选择性地结合呈活性(GTP结合)构象的KRAS蛋白。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够选择性地结合呈非活性(GDP结合)构象的KRAS蛋白。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体能够选择性地结合呈活性(GTP结合)和非活性(GDP结合)构象的KRAS蛋白。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对呈活性(GTP结合)构象的KRAS蛋白的选择性高于非活性(GDP结合)构象。在前述方面的任一者的一些实施方案中,本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体对呈非活性(GDP结合)构象的KRAS蛋白的选择性高于活性(GTP结合)构象。

[1338] 组合物

[1339] 本公开还提供了一种组合物(例如,药物组合物),所述组合物包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体。在一些实施方案中,所提供的组合物包含本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。例如,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所提供的药物组合物包含本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[1340] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,口服药物制剂选自片剂和胶囊。

[1341] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于胃肠外施用。在一些实施方案中,

所述药物组合物被配制用于静脉内施用。在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于皮下施用。

[1342] 尽管有可能本文所提供的某些化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体作为化学原料施用,但化合物可另外或替代地在药物制剂中提供。因此,本文提供了药物制剂,所述药物制剂包含一种或多种本文所公开的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物,以及其一种或多种药学上可接受的载体和任选地一种或多种其他治疗成分。载体在与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须为"可接受的"。适当制剂取决于所选施用途径。众所周知的技术、载体和赋形剂中的任一者可在适合时并且如本领域中所理解而使用。本文所公开的药物组合物可以已知的任何适合方式制造,例如,借助于常规的混合、溶解、造粒、糖衣锭制作、研磨、乳化、囊封、包埋或压缩工艺。

[1343] 本文所提供的药物制剂可适合于口服、胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、透皮、经直肠和局部(包括皮肤、经颊、舌下和眼内)施用。最适合的途径可取决于例如将施用药物制剂的受试者的疾患和病症。药物制剂可呈单位剂型提供。药物制剂可通过任何适合的方法制备。制备药物制剂的方法可包括使本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物("活性成分")与一种或多种药学上可接受的载体(例如,辅助成分)接触。一般而言,制剂是通过使活性成分与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且紧密缔合,然后必要时使产物成形为所需制剂来制备。

[1344] 本文所提供的化合物(例如,呈任何可用形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两

性离子形式、立体异构体等)的式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)的药物制剂可作为离散单位提供。例如,适合于口服施用的制剂可作为以下各物提供:含有预定量的呈任何适合形式的化合物(例如,活性成分)的胶囊、扁囊剂和/或片剂;于溶剂(例如,水性或非水性溶剂)中的溶液或悬浮液;乳液(例如,水包油液体乳液或油包水液体乳液);或粉末或颗粒。活性成分可另外或替代地作为大丸剂、舐剂或糊剂提供。

[1345] 适合于口服施用的药物制剂包括片剂、由明胶制成的推入-配合型胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。可通过例如任选地与一种或多种辅助成分,例如一种或多种药学上可接受的赋形剂一起压缩或模制来制成片剂。可通过例如在适合的机器中压缩呈自由流动形式(例如粉末或颗粒)并且任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分来制备压缩片剂。可通过例如在适合的机器中模制经惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制成模制片剂。片剂可任选地被包衣或刻痕并且可被配制以提供其中活性成分的缓慢或控制释放。用于口服施用的所有制剂都应呈适合于此种施用的剂量。推入-配合型胶囊可含有与例如一种或多种填充剂(例如乳糖)、一种或多种粘合剂(例如一种或多种淀粉)和/或一种或多种润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)和任选地一种或多种稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于适合的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。还可添加稳定剂和其他要素。糖衣锭核心带有适合的包衣。出于此目的,可使用浓缩糖溶液,所述糖溶液可任选地含有胶、胶凝剂、聚合物、溶剂或其组合。可将染料或颜料添加至片剂或糖衣锭包衣中以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[1346] 包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)的药物组合物可被配制用于通过注射,例如通过弹丸注射或连续输注进行胃肠外施用。用于注射的制剂可呈单位剂型存在于例如安瓿、小瓶中或多剂量容器中,其中添加有防腐剂。组合物可采用例如于油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液形式,并且可含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。制剂可呈现于单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶中,并且可呈粉末形式或以冷冻干燥(冻干)状态储存,仅需要在使用前(例如,临用前)添加无菌液体载体,例如,盐水或无菌无热原水。实时注射溶液和悬浮液可由先前所述种类的无菌粉末、颗

粒和片剂制备。

[1347] 包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、II E、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR 1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IV B、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)的药物组合物可配制为注射用溶液,所述溶液可为水性或非水性(油性)无菌溶液并且可包含一种或多种抗氧化剂、增稠剂、悬浮剂、缓冲剂、溶质和/或抑菌剂。添加一种或多种此类添加剂可促使制剂与预期接受者(例如,受试者或患者)的血液等张。适合的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(例如芝麻油),或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或三酸甘油酯),或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有适合的稳定剂或增加化合物溶解度以允许制备高浓度溶液的剂。

[1348] 除本文别处所述的制剂之外,本文所提供的化合物(例如,呈任何适合形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)的式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)也可配制为储槽制剂。此类长效制剂可通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,化合物可与适合的聚合物材料或疏水性材料(例如,呈于可接受的油中的乳液形式)或离子交换树脂一起配制,或配制为微溶性衍生物,例如,配制为微溶性盐。

[1349] 包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)并且适合于经颊或舌下施用的药物组合物可采用片剂、糖锭、锭剂或凝胶的形式。此类组合物可包含于例如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶的调味基料中的活性成分。包含本文所提供的化合物或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)并且适合于直肠施用的药物组合物可配制为栓剂或保留灌肠剂并且可包含例如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯的介质。

[1350] 本文所提供的某些化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)可被配制用于非全身施用,例如局部施用。这包括将本文所公开的化合物或其形式外部施加至表皮或颊腔,和将此种化合物或其形式滴入耳、眼和鼻中,使得所述化合物或其形式并不显著进入血流。相比之下,全身施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[1351] 适合于局部施用的制剂包括适合于通过皮肤穿透至炎症部位的液体或半液体制剂,例如凝胶、擦剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂,和适合于向眼、耳或鼻施用的滴剂。用于局部施用的活性成分可例如占制剂的0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施方案中,活性成分可占多达10%w/w。在其他实施方案中,其可占小于5%w/w。在某些实施方案中,活性成分可占2%w/w至5%w/w。在其他实施方案中,其可占制剂的0.1%至1%w/w。

[1352] 对于通过吸入施用,化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)可方便地从吹入器、喷雾器加压包或递送气雾剂喷雾的其他便利工具递送。加压包可包含适合的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供阀门以递送计量的量来确定。或者,对于通过吸入或吹入施用,本文所提供的化合物可采用干粉组合物的形式,例如,化合物与适合的粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以单位剂型呈现于例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,粉末可借助于吸入器或吹入器从其中施用。

[1353] 优选的单位剂量制剂为含有如本文所述的有效剂量或其适当分数的活性成分(例如,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体)的那些制剂。

[1354] 应理解,除本文别处特别描述的成分之外,本文所述的制剂可包含关于所讨论的制剂类型的其他有用的剂,例如适合于口服施用的那些制剂可包括调味剂。

[1355] 化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)可经口或经由注射以每天0.1至500mg/kg的剂量施用。成年人类的剂量范围通常为5mg至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他呈现形式可适宜地含有一定量的一种或多种化合物,所述量在此种剂量或倍数剂量下有效,例如,含有5mg至500mg,通常约10mg至200mg的单位。

[1356] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定施用模式而变化。

[1357] 方法

[1358] 本公开还提供了一种调节KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS或野生型KRAS)的方法,所述方法包括使KRAS与本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体接触。例如,本公开可提供一种改变细胞表型、细胞增殖、KRAS活性、由活性或非活性KRAS产生的生物化学输出、KRAS的表达和/或KRAS与天然结合伴侣的结合的方法。可监测任何此类特征并且可在KRAS与本文所提供的化合物或其形式接触后改变。调节KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS或野生型KRAS)的方法可为治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症)的模式、生物测定、细胞测定、生物化学测定等。在一些实施方案中,调节KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS或野生型KRAS)的方法包括使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触,其中所述KRAS蛋白呈活性(GTP结合)构象。在一些实施方案中,调节KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS或野生型KRAS)的方法包括使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触,其中所述KRAS蛋白呈非活性(GDP结合)构象。在一些实施方案中,使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触包括将KRAS蛋白与化合物或其形式一起温育。在一些实施方案中,使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构

体接触包括使含有KRAS蛋白的细胞与化合物或其形式接触。在一些实施方案中,所述细胞在受试者体内。在一些实施方案中,所述受试者为人类。在一些实施方案中,所述受试者为患有疾病、病症或疾患,例如癌症,例如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS为特征的癌症的人类。

[1359] 本公开还提供了使用本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患的方法。例如,本公开提供了一种包括向有需要的受试者(例如,患者)提供(例如,施用)有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体的方法。本公开还提供了使用包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体的药物组合物治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患的方法。例如,本公开提供了一种包括向有需要的受试者(例如,患者)提供(例如,施用)包含有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体的药物组合物的方法。在一些实施方案中,已知受试者患有(例如,先前已诊断患有)疾病、病症或疾患,例如癌

症。所述疾病、病症或疾患可为KRAS介导的疾病,例如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS为特征的癌症。在一些实施方案中,根据本文所述的方法向有需要的受试者施用的化合物为本文的实施方案、实施例、附图或表格中所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

[1360] 本公开还提供了如本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用作药剂,例如用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症)的药剂。本公开还提供了如本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于制造用以治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患(例如,癌症)的药剂。

[1361] 本公开还提供了本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的用途,其用于治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患(例如,如本文所述的癌症,例如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS为特征的癌症)。

[1362] 本公开还提供了本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、

IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的用途,其用于制造用以治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患(例如,如本文所述的癌症,例如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS为特征的癌症)的药剂。

[1363] 本公开还提供了一种抑制KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)(例如,在有需要的受试者中)的方法,所述方法包括使KRAS与如本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II’、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III’、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物接触。在一些实施方案中,抑制KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)的方法包括使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触,其中所述KRAS蛋白呈活性(GTP结合)构象。在一些实施方案中,抑制KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)的方法包括使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触,其中所述KRAS蛋白呈非活性(GDP结合)构象。在一些实施方案中,使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触包括将KRAS蛋白与化合物或其形式一起温育。在一些实施方案中,使KRAS蛋白与本文所提供的化合物或其盐、酯、互变异构体、两性离子形式或立体异构体接触包括使含有KRAS蛋白的细胞与化合物或其形式接触。在一些实施方案中,所述细胞在受试者体内。在一些实施方案中,所述受试者为人类。在一些实施方案中,所述受试者为患有疾病、病症或疾患,例如癌症,例如以具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS为特征的癌症的人类。

[1364] 本公开还提供了如本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II’、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III’、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于抑制KRAS(例如,具有Q61H、

G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)(例如,在有需要的受试者中)。本公开还提供了如本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于制造用以抑制有需要的受试者中的KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)的药剂。

[1365] 本公开还提供了本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的用途,其用于抑制有需要的受试者中的KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)。

[1366] 本公开还提供了本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体或包含前述化合物中的任一者和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的用途,其用于制造用以抑制有需要的受试者中的KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)的药剂。

[1367] 本公开还提供了一种包括向受试者(例如,患者)(例如,有需要的受试者)施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、

IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体,从而减轻、减少、消除、停止、延迟进展或改善受试者的一种或多种症状,例如疾病、病症或疾患(例如,癌症)的一种或多种症状的方法。在一些实施方案中,所述受试者患有以突变型KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)为特征的癌症。

[1368] 在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体减缓或防止肿瘤生长。在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体引起肿瘤收缩(例如,肿瘤消退)。在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体引起至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的肿瘤消退,例如持续一周或多周的时段(例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周或更长时间)、一个或多个月的时段(例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间)或一年或多年的时段(例如,至少约1、2、3年或更长时间)。在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、

IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体使肿瘤稳定。在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式或立体异构体使肿瘤稳定一周或多周的时段(例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周或更长时间)、一个或多个月的时段(例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间)或一年或多年的时段(例如,至少约1、2、3年或更长时间)。在一些实施方案中,所述受试者患有以突变型KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)为特征的癌症。

[1369] 在本文所提供的方法、用途和药剂中的任一者的一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为癌症。在本文所提供的方法、用途和药剂中的任一者的一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌(例如,胰管腺癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、结直肠癌(CRC)、子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、肾上腺皮质癌、神经母细胞瘤、威尔姆氏肿瘤(Wilm tumor)、视网膜母细胞瘤、皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌或卵巢癌。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌(例如,胰管腺癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌腺癌)或结直肠癌(CRC)。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌(例如,胰管腺癌)。在一些实施方案中,所述癌症为肺癌(例如,非小细胞肺癌腺癌)。在一些实施方案中,所述癌症为结直肠癌(CRC)。在一些实施方案中,所述癌症为或包含实体肿瘤。

[1370] 在本文所提供的方法、用途和药剂中的任一者的一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与KRAS有关,例如与KRAS突变或KRAS调控异常相关的病症。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与KRAS基因有关,例如与KRAS基因突变或KRAS基因调控异常相关的疾病、病症或疾患。KRAS或KRAS突变或调控异常可包括人类K-Ras4a和/或人类K-Ras4b突变或调控异常。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与KRAS(例如,人类K-Ras4a或K-Ras4b)信号通路活性有关,例如与异常KRAS信号通路活性有关的疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与人类K-Ras4b突变或调控异常有关。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与异常K-Ras4b信号通路活性有关。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与人类K-Ras4a突变或调控异常有关。在一些实施方案中,所述疾病、病症或疾患与异常K-Ras4a信号通路活性有关。

[1371] 施用和组合疗法

[1372] 本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、

IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)和其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)或包含上述物质的组合物(例如,药物组合物)可以各种模式(例如,经口、局部或通过注射)施用。向受试者(例如,患者)施用的活性成分(例如,本文所提供的呈任何适合形式的化合物)的量将由护理医疗提供者负责。给定受试者(例如,患者)的特定剂量水平将取决于多种因素,包括例如所施用的活性成分的活性;受试者的身体素质(例如,年龄、体重、身高、身体质量指数、一般健康状况、共存病、性别等);受试者的其他特征(例如,饮食、运动水平、国籍、种族等);施用时间;施用途径;排泄率;药物组合;正治疗的疾病、病症或疾患;以及正治疗的疾病、病症或疾患的严重程度。

[1373] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)与额外剂,例如额外治疗剂组合施用。例如,如果受试者在接受本文所提供的化合物或其形式后经历例如高血压的副作用,则施用有效管控副作用的额外剂,例如抗高血压剂可为适当的。在另一个实例中,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式的治疗有效性可通过施用佐剂来增强,所述佐剂本身可能仅具有最小治疗效益,但与另一治疗剂组合可向受试者提供增强的总体治疗效益。在又一个实例中,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式的治疗效益可通过施用所

述化合物或其形式和也提供治疗效益的额外剂(其可包括额外治疗方案)来增强。例如,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式可与额外剂组合施用,所述额外剂可有效治疗疾病、病症或疾患,例如癌症。通常,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式与一种或多种额外剂(例如,治疗剂)的组合可增强受试者在个别地接受任一组分后所经历的总体效益。在一些实施方案中,作用可为累加的。在一些实施方案中,作用可为协同的。

[1374] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)与抗癌剂(例如,化学治疗剂)组合施用。抗癌剂可为例如烷基化剂、抗有丝分裂剂、检查点抑制剂、抗代谢物、植物生物碱、类萜、细胞毒性剂、抗生素、拓扑异构酶抑制剂、芳香酶抑制剂、血管生成抑制剂、抗类固醇、抗雄激素、mTOR抑制剂、单克隆抗体或酪氨酸激酶抑制剂。烷基化剂可为例如阿莫司汀(armustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(LEUKERAN)、顺铂(cisplatin)(PLATIN)、卡铂(carboplatin)(PARAPLATIN)、奥沙利铂(oxaliplatin)(ELOXATI N)、链佐星(streptozocin)(ZANOSAR)、白消安(busulfan)(MYLERA N)、达卡巴嗪(dacarbazine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、洛莫司汀(lomu stine)(CCNU)、美法仑(melphalan)(ALKERAN)、丙卡巴肼(procarba zine)(MATULAN)、替莫唑胺(temozolomide)(TEMODAR)、噻替哌(thiotepa)或环磷酰胺(cyclophosphamide)(ENDOXAN)。抗代谢物可为例如克拉屈滨(cladribine)(LEUSTATIN)、巯基嘌呤(mercaptopurine)(PURINETHOL)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、喷司他丁(pentostatin)(NI PENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)(阿糖胞苷(cytarabin e),ARA-C)、吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR)、氟脲嘧啶(fluorour acil)(5-FU,CARAC)、卡培他滨(capecitabine)(XELODA)、甲酰四氢叶酸

(leucovorin)(FUSILEY)、甲氨蝶呤(methotrexate)(RHEUMAT REX)或雷替曲塞(raltitrexed)。抗有丝分裂剂可为例如紫杉烷(taxane)如多烯紫杉醇(docetaxel)(TAXITERE)或太平洋紫杉醇(paclitaxel)(ABRAXANE,TAXOL),或长春花生物碱(vinca alkaloid)如长春新碱(vincristine)(ONCOVIN)、长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)或长春瑞滨(vinorelbine)(NAVELBINE)。检查点抑制剂可为抗PD-1或抗PD-L1抗体如派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA)、纳武单抗(nivolumab)(OPDIVO)、MEDI4736或MPDL3280A;抗CTLA-4抗体伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY);或靶向LAG3(淋巴细胞活化基因3蛋白)、KIR(杀伤细胞免疫球蛋白样受体)、4-1BB(肿瘤坏死因子受体超家族成员9)、TIM3(含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3)或OX40(肿瘤坏死因子受体超家族成员4)的剂。拓扑异构酶抑制剂可为例如喜树碱(camptothecin)(CTP)、伊立替康(irinotecan)(CAMPTOSAR)、拓扑替康(topotecan)(HYCAMTIN)、替尼泊苷(teniposi de)(VUMON)或依托泊苷(etoposide)(EPOSIN)。细胞毒性抗生素可为例如放线菌素D(actinomycin D)(更生霉素(dactinomycin),COS MEGEN)、博莱霉素(bleomycin)(BLENOXANE)、多柔比星(doxorubicin)(ADRIAMYCIN)、道诺霉素(daunorubicin)(CERUBIDINE)、表柔比星(epirubicin)(ELLENCE)、氟达拉滨(fludarabine)(FLUDARA)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素(mitomycin)(MITOSOL)、米托蒽醌(mitoxantrone)(NOYANTRONE)或普卡霉素(plicamycin)。芳香酶抑制剂可为例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX)、来曲唑(letrozole)(FEMARA)、伏罗唑(vorozole)(RIYIZ OR)或依西美坦(exemestane)(AROMASIN)。血管生成抑制剂可为例如金雀异黄酮(genistein)、舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT)或贝伐珠单抗(bevacizumab)(AYASTIN)。抗类固醇或抗雄激素可为例如氨鲁米特(CYTADREN)、比卡鲁胺(bicalutamide)(CASODEX)、环丙孕酮(cyproterone)、氟他胺(flutamide)(EULEXIN)或尼鲁米特(nilutamide)(NILANDRON)。酪氨酸激酶抑制剂可为例如伊马替尼(imatinib)(GLEE VEC)、厄洛替尼(erlotinib)(TARCEVA)、阿法替尼(afatinib)(GILOT RIF)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAV AR)或阿西替尼(axitinib)(INLYTA)。mTOR抑制剂可为例如依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)(TORISEL)或西罗莫司(sir olimus)。单克隆抗体可为例如曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTI N)或利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN)。可用于与本文所提供的化合物或其替代形式组合的剂的额外实例包括但不限于安吖啶(amsacri ne);卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,B-C-G)疫苗;布舍瑞林(buser elin)(ETILAMIDE);氯喹(chloroquine)(ARALEN);氯曲膦酸盐(clo dronate)、帕米膦酸盐(pamidronate)和其他双膦酸盐;秋水仙碱(colchi cine);脱甲绿胶霉素(demethoxyviridin);二氯乙酸盐;雌莫司汀(estr amustine);非格司亭(filgrastim)(NEUPOGEN);氟氢可的松(fludroco rtisone)(FLORINEF);戈舍瑞林(goserelin)(ZOLADEX);干扰素(int erferon);甲酰四氢叶酸;亮丙瑞林(leuprolide)(LUPRON);左旋咪唑(levamisole);氯尼达明(lonidamine);美司钠(mesna);二甲双胍(metf ormin);米托坦(mitotane)(o,r'-DDD)(LYSODREN);诺考达唑(noco dazole);奥曲肽(octreotide)(SANDOSTATIN);哌立福新(perifosine);卟吩姆(porfimer)(特别是与光疗法和放射疗法组合);苏拉明(surami n);他莫昔芬(tamoxifen);二氯化二茂钛(titanocene dichloride);维A酸(tretinoin);同化类固醇如氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)(HALOT

ESTIN);雌激素如雌二醇(estradiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)(DE S)和双烯雌素(dienestrol);黄体酮如醋酸甲羟孕酮(medroxyprogestero ne acetate)(MPA)和甲地孕酮(megestrol);以及睾固酮(testosterone)。

[1375] 两种或更多种治疗剂,其中一者为本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式,可按任何次序施用或可同时施用。如果同时施用,则多种治疗剂可呈单一、统一形式或呈多种形式(例如作为单一丸剂或作为两个独立丸剂)提供。治疗剂中的一者可按多个剂量给与,或两者均可按多个剂量给与。如果不同时施用,则多个剂量之间的时序可为数分钟至四周范围内的任何持续时间。

[1376] 因此,在另一个方面,本公开提供了一种用于治疗有治疗需要的受试者(例如,人类或动物受试者)的疾病、病症或疾患(例如,癌症)的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定量的本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)与至少一种用于治疗疾病、病症或疾患的额外剂的组合。在一个相关方面,本公开提供了一种组合物(例如,药物组合物),所述组合物包含本文所提供的化合物(例如,式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物)或其形式(例如,盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等)和至少一种用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症)的额外剂。

[1377] 在一些实施方案中,本文所提供的方法用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症),所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、

IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述疾病、病症或疾患为已对一种或多种化学治疗药物和/或电离辐射产生抗性的癌症。在一些实施方案中,本文所提供的方法用于治疗疾病、病症或疾患(例如,癌症),所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I、I-a、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、IC1、IC2、ID、ID1、ID2、IE、IE1、IE2、IF、IF1、IF2、II、II'、II-a、IIA、IIA1、IIB、IIB1、IIC、IIC1、IID、IID1、IIE、IIE1、IIF、IIF1、IIG、IIG1、IIH、IIH1、IIJ、IIJ1、IIK、IIK1、IIL、IIL1、IIM、IIM1、IIN、IIN1、IIP、IIP1、IIQ、IIQ1、IIR、IIR1、IIS、IIS1、IIT、IIT1、IIU、IIU1、IIV、IIV1、IIW、IIW1、IIX、IIX1、IIY、IIY1、IIZ、IIZ1、IIAA、IIAA1、III、III'、III-a、IIIA、IIIA1、IIIB、IIIC、IIIC1、IIID、IIIE、IIIF、IIIG、IIIH、IIIJ、IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ、IIIR、IIIS、IIIT、IV、IV-a、IVA、IVB、IVC、V、V-a、VA、VB、VC、VI和VI-a中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐与额外剂的组合,其中所述疾病、病症或疾患为已对一种或多种化学治疗药物和/或电离辐射产生抗性的癌症。

[1378] 本文所公开的化合物、组合物和方法可用于治疗疾病、病症或疾患,例如癌症。在某些实施方案中,所述疾病为一种调控异常的细胞增殖,包括癌症。所述癌症可为激素依赖性或激素抗性的,例如在乳腺癌的情况下。在某些实施方案中,所述癌症为或包含实体肿瘤。在其他实施方案中,所述癌症为淋巴瘤或白血病。在某些实施方案中,所述癌症为本文所公开或以其他方式已知的癌症的耐药性表型。也可使用本文所公开的组合物和方法治疗肿瘤侵入、肿瘤生长、肿瘤转移和血管生成。在一些实施方案中,本文所提供的化合物、组合物和方法也可用于治疗癌前赘瘤。

[1379] 可通过本文所公开的方法治疗的癌症包括但不限于胰腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌和前列腺癌;口腔和咽(唇、舌、口、喉、咽)、食道、胃、小肠、大肠、结肠、直肠、肝脏和胆道的癌症;胰腺、骨骼、结缔组织、皮肤、宫颈、子宫、子宫内膜、睾丸、膀胱、肾脏和其他泌尿组织的癌症,包括肾细胞癌(RCC);眼、脑、脊髓以及中枢和周边神经系统的其他组成部分以及例如脑膜的相关结构的癌症;以及甲状腺和其他内分泌腺的癌症。术语"癌症"还涵盖未必形成实体肿瘤的癌症,包括霍奇金病(Hod gkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、多发性骨髓瘤和造血系统恶性病,包括白血病(慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)),和淋巴瘤,包括淋巴细胞性、粒细胞性和单核细胞性淋巴瘤。可使用本文所提供的化合物和方法治疗的额外类型的癌症包括但不限于腺癌、血管肉瘤、星状细胞瘤、听神经瘤、退行性星状细胞瘤、基底细胞癌、胶质母细胞瘤、软骨肉瘤、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、皮肤黑素瘤、囊腺癌、内皮肉瘤、胚胎性癌、室管膜瘤、尤文氏肿瘤(Ewing's tumor)、上皮癌、纤维肉瘤、胃癌、生殖泌尿道癌、多形性胶质母细胞瘤、头颈癌、血管母细胞瘤、肝细胞癌、肝瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、大细胞癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、淋巴系统癌、淋巴瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、甲状腺髓质癌、髓母细胞瘤、脑膜瘤间皮瘤、骨髓瘤、粘液肉瘤神经母细胞瘤、神经纤维肉瘤、少突神经胶质瘤、骨原性肉瘤、上皮性卵巢癌、乳头状癌、乳头状腺癌、副神经节瘤、甲状旁腺肿瘤、嗜铬性细胞瘤、松果体瘤、浆细胞瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮

肤癌、黑素瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、汗腺癌、滑膜瘤、甲状腺癌、葡萄膜黑素瘤和威尔姆氏肿瘤。可通过本文所公开的方法治疗的额外疾病和病症包括但不限于与KRAS有关的疾病或病症,例如与KRAS(例如,具有Q61H、G12C、G12D、G12V、G12S、G12A、G12R或G13D突变的KRAS蛋白或野生型KRAS)突变或KRAS调控异常相关的疾病或病症,和与KRA S基因有关的疾病或病症,例如与KRAS基因突变或KRAS基因调控异常相关的疾病或病症。

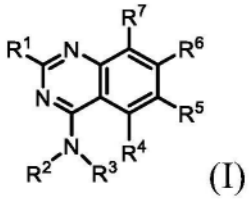
[1380] 在一些实施方案中,本文所提供的化合物、组合物和方法可用于预防和/或减少肿瘤侵入、生长和/或转移。

[1381] 本文所提供的化合物、组合物和方法可用于人类治疗以及非人类动物(包括伴侣动物、外来动物和农场动物(例如,如本文所述),包括哺乳动物、啮齿动物等)的兽医治疗。例如,本文所提供的化合物、组合物和方法可用于治疗马、狗或猫。

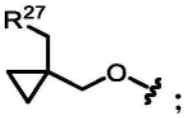
[1382] 示例性实施方案

[1383] 以下编号实施方案尽管为非限制性的,但作为本公开的某些方面的范例:

[1384] A1.一种由式I表示的化合物:

[1385] 
(I)

[1386] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1387] R^1选自-OR^8和;

[1388] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1389] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

[1390] R^4为H;

[1391] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1392] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1393] R^7选自卤素、-CN和H;

[1394] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1395] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1396] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1397] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1398] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1399] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1400] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1401] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1402] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1403] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1404] A2.如实施方案A1所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。

[1405] A3.如实施方案A2所述的化合物,其中R^3为被1-4个R^{10}取代的3-6元碳环。

[1406] A4.如实施方案A2所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丙烷。

[1407] A5.如实施方案A2所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丁烷。

[1408] A6.如实施方案A2所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环戊烷。

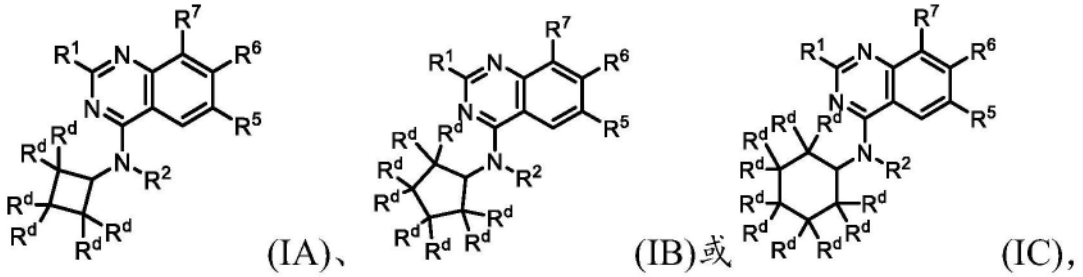
[1409] A7.如实施方案A2所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环己烷。

[1410] A8.如实施方案A1-A3中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环。

[1411] A9.如实施方案A1-A8中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1412] A10.如实施方案A1-A9中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[1413] A11.如实施方案A1-A10中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA、式IB或式IC的化合物:

[1414] 
(IA)、(IB)或(IC),

[1415] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1416] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1417] A12.如实施方案A11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

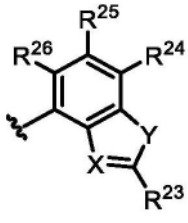
[1418] A13.如实施方案A11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1419] A14.如实施方案A11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1420] A15.如实施方案A11-A14中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}

烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1421] A16.如实施方案A15所述的化合物,其中至少一个R^{d}选自-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1422] A17.如实施方案A1-A16中任一项所述的化合物,其中R^{6}选自:其中:

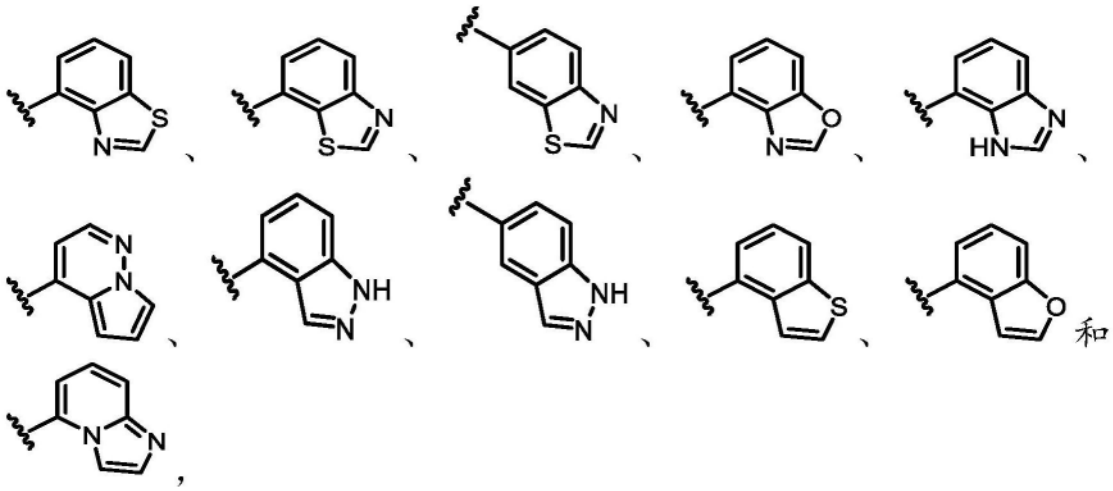
[1423] X选自N和C-CN;

[1424] Y选自O和S;

[1425] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

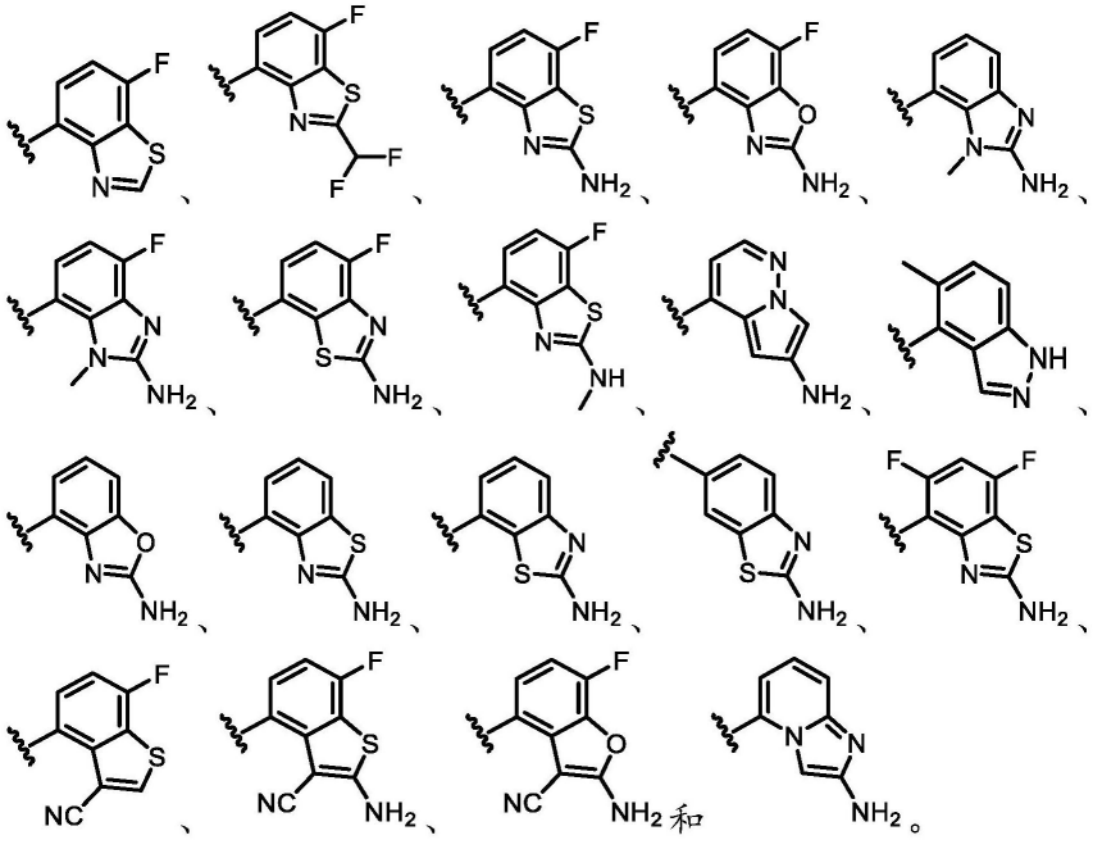
[1426] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1427] A18.如实施方案A1-A17中任一项所述的化合物,其中R^{6}选自:

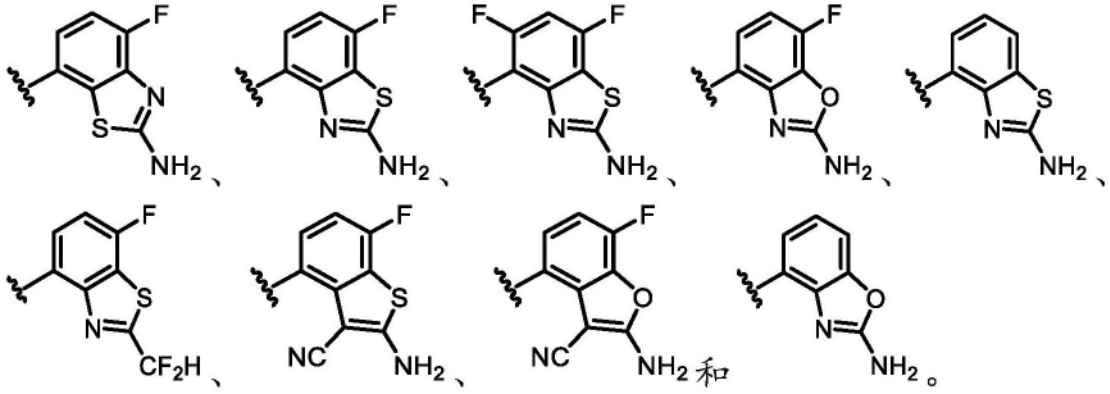
[1428] 和

[1429] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

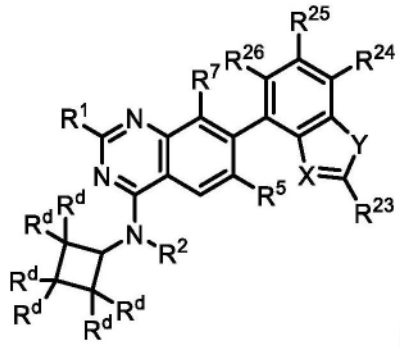
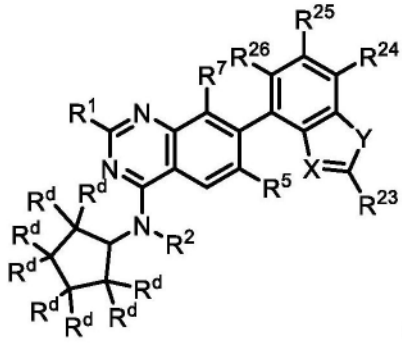
[1430] A19.如实施方案A1-A18中任一项所述的化合物,其中R^{6}选自:

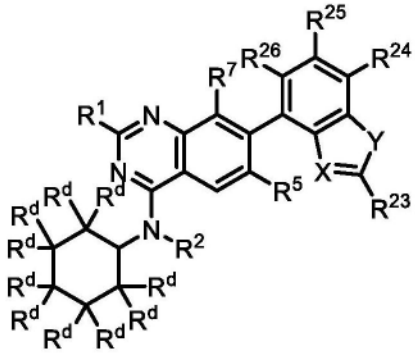
[1431] 

[1432] A20.如实施方案A1-A19中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

[1433] 

[1434] A21.如实施方案A1-A20中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1、IB1或IC1的化合物:

[1435]  (IA1)、 (IB1)或

 (IC1),

[1436] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1437] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1438] X选自N和C-CN;

[1439] Y选自O和S;

[1440] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1441] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1442] A22.如实施方案A21所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

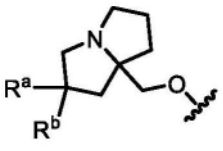
[1443] A23.如实施方案A21所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

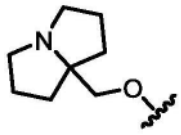
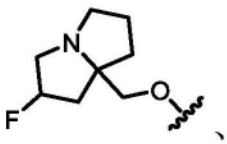
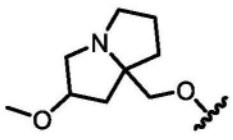
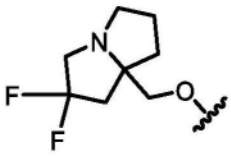
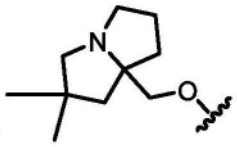
[1444] A24.如实施方案A21所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1445] A25.如实施方案A21-A24中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

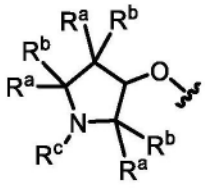
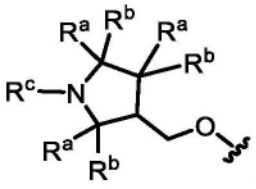
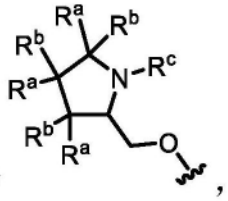
[1446] A26.如实施方案A21-A25中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[1447] A27.如实施方案A1-A26中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

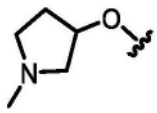
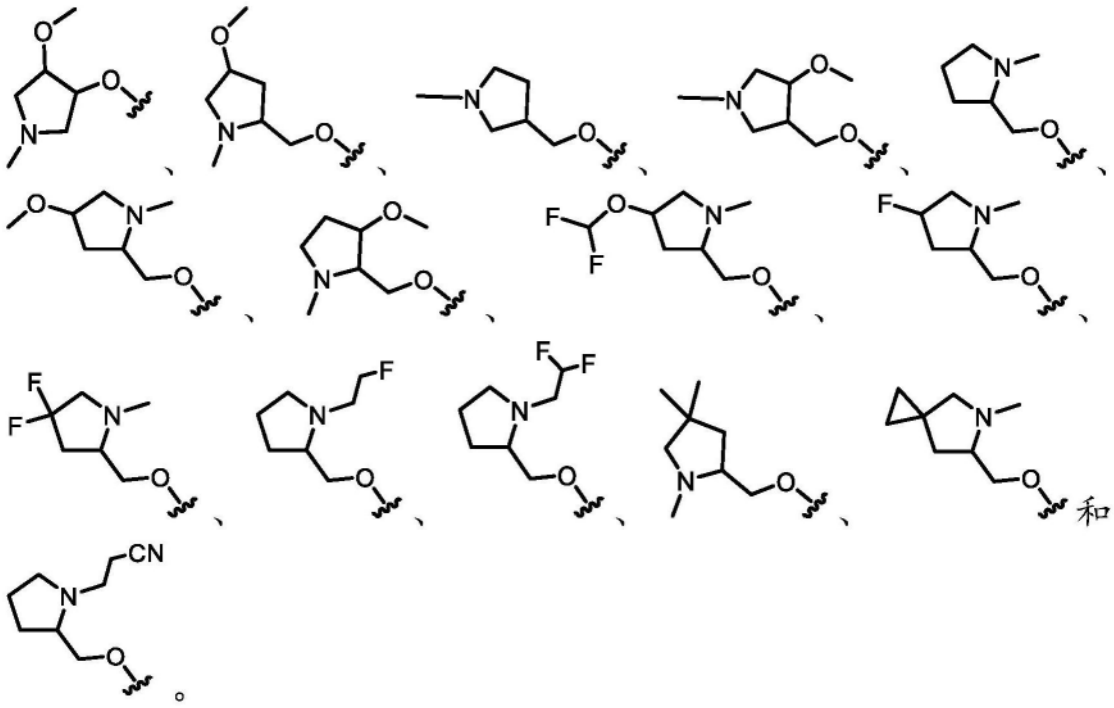
[1448] A28.如实施方案A27所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1449] A29.如实施方案A28所述的化合物,其中R^1选自:、、、和。

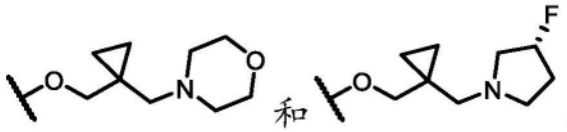
[1450] A30.如实施方案A27所述的化合物,其中R^1选自:

[1451] 、和,

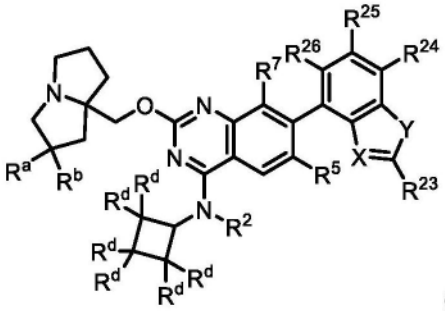
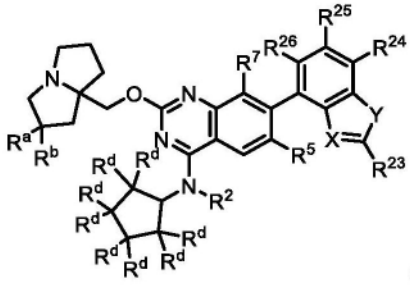
[1452] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

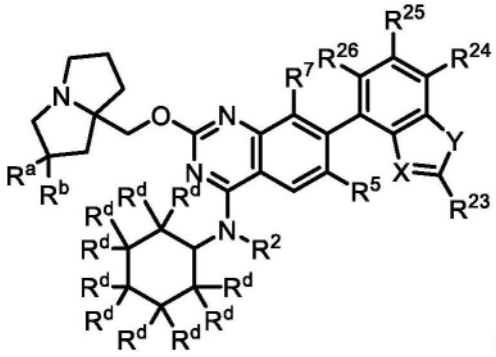
[1453] A31.如实施方案A27所述的化合物,其中R^1选自:、和。

[1454] A32.如实施方案A1-A26中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[1455] A33.如实施方案A1-A32中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2、IB2或IC2的化合物:

[1456]  (IA2)、  (IB2)或

[1457]  (IC2),

[1458] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1459] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1460] X选自N和C-CN;

[1461] Y选自O和S;

[1462] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1463] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1464] A34.如实施方案A33所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1465] A35.如实施方案A33所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1466] A36.如实施方案A33所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1467] A37.如实施方案A33-A36中任一项所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[1468] A38.如实施方案A33-A37中任一项所述的化合物,其中R^b为H。

[1469] A39.如实施方案A21-A38中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N

$(R^{12})_2$。

[1470] A40.如实施方案A21-A39中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[1471] A41.如实施方案A1-A40中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[1472] A42.如实施方案A1-A40中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[1473] A43.如实施方案A42所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

[1474] A44.如实施方案A1-A43中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[1475] A45.如实施方案A1-A43中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[1476] A46.如实施方案A1-A43中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[1477] A47.如实施方案A46所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[1478] A48.如实施方案A47所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

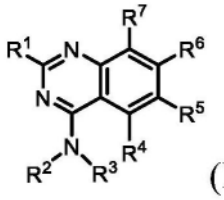
[1479] A49.如实施方案A48所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

[1480] A50.如实施方案A1-A49中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

[1481] A51.如实施方案A1-A49中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

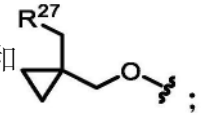
[1482] A52.如实施方案A1-A49中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

[1483] A53.一种由式II'表示的化合物:

[1484] 

(II')

[1485] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1486] R^1选自$-OR^8$和

;

[1487] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1488] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环;

[1489] R^4为H;

[1490] R^5选自H、卤素、-CN、$-OR^{12}$、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1491] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1492] R^7选自卤素;

[1493] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1494] 每个R^{10}独立地选自$-OR^{12}$、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1495] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1496] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1497] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1498] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

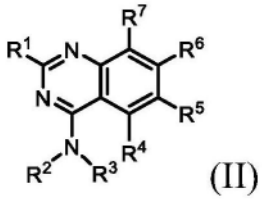
[1499] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1500] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

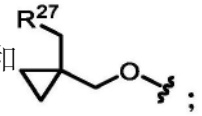
[1501] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1502] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1503] A54.一种由式II表示的化合物:

[1504] 
(II)

[1505] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1506] R^1选自-OR^8和;

[1507] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1508] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代;

[1509] R^4为H;

[1510] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1511] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1512] R^7选自卤素;

[1513] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1514] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1515] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1516] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1517] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1518] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被

一个或多个R^{13}取代;

[1519] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1520] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1521] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1522] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1523] A55.如实施方案A53或A54所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环。

[1524] A56.如实施方案A55所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。

[1525] A57.如实施方案A53-A56中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述氮原子被R^{10}取代。

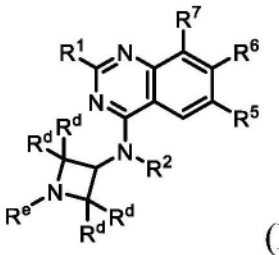
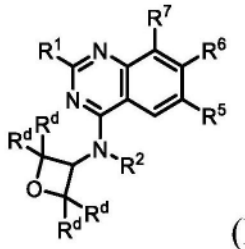
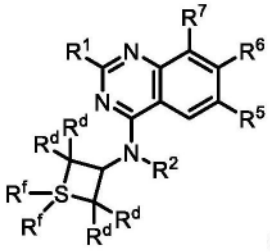
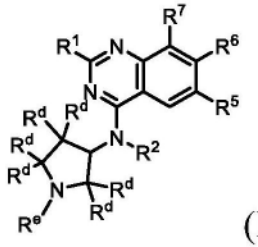
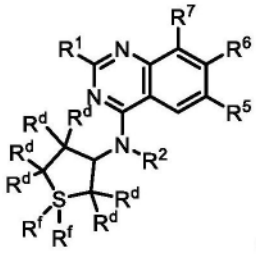
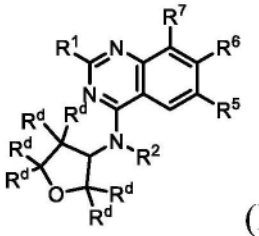
[1526] A58.如实施方案A53-A56中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。

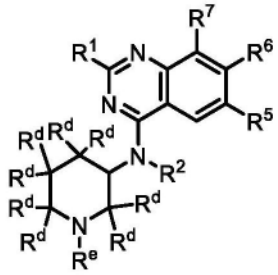
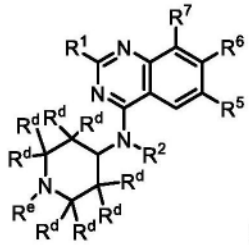
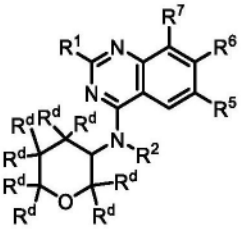
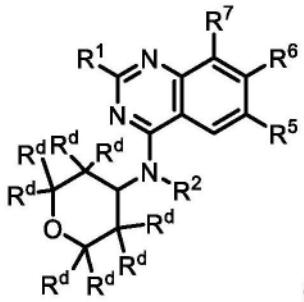
[1527] A59.如实施方案A53-A56中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。

[1528] A60.如实施方案A53-A59中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1529] A61.如实施方案A53-A60中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[1530] A62.如实施方案A53-A61中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ或IIK的化合物:


(IIA)、

(IIB)、

(IIC)、

(IID)、

(IIE)、

(IIF)、

[1531]

(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

(IIK),

[1532] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1533] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1534] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[1535] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

[1536] A63.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1537] A64.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1538] A65.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1539] A66.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID的化合物或其盐

(例如,药学上可接受的盐)。

[1540] A67.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1541] A68.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1542] A69.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

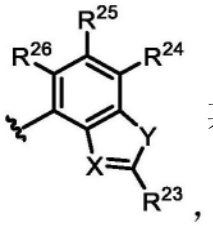
[1543] A70.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1544] A71.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1545] A72.如实施方案A62所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1546] A73.如实施方案A62、A65和A67中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC或IIE的化合物,其中每个R^f为=O。

[1547] A74.如实施方案A62、A63、A66、A69和A70中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA、IID、IIG或IIH的化合物,其中R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

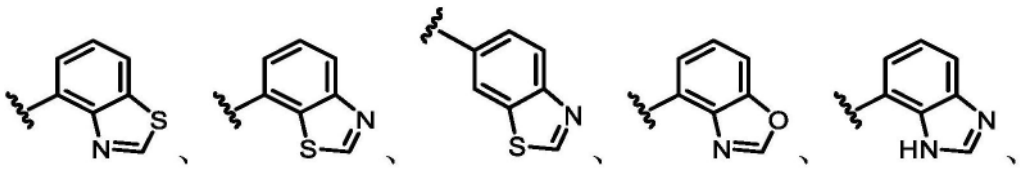
[1548] A75.如实施方案A53-A74中任一项所述的化合物,其中R^6选自:其中:

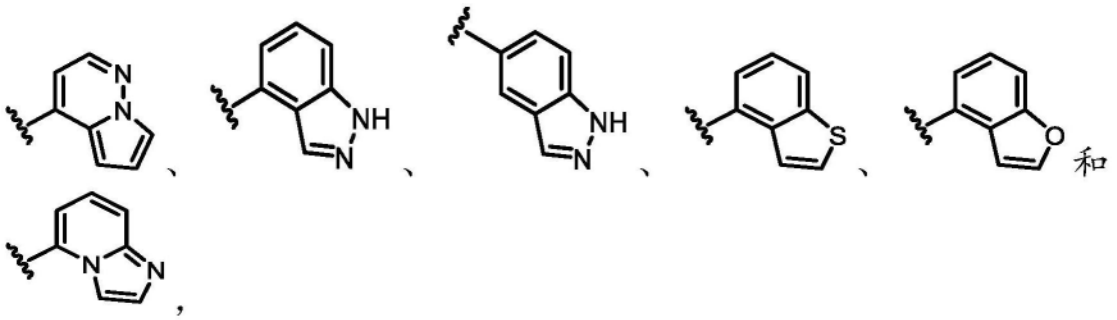
[1549] X选自N和C-CN;

[1550] Y选自O和S;

[1551] R^{23}选自-N$(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N$(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

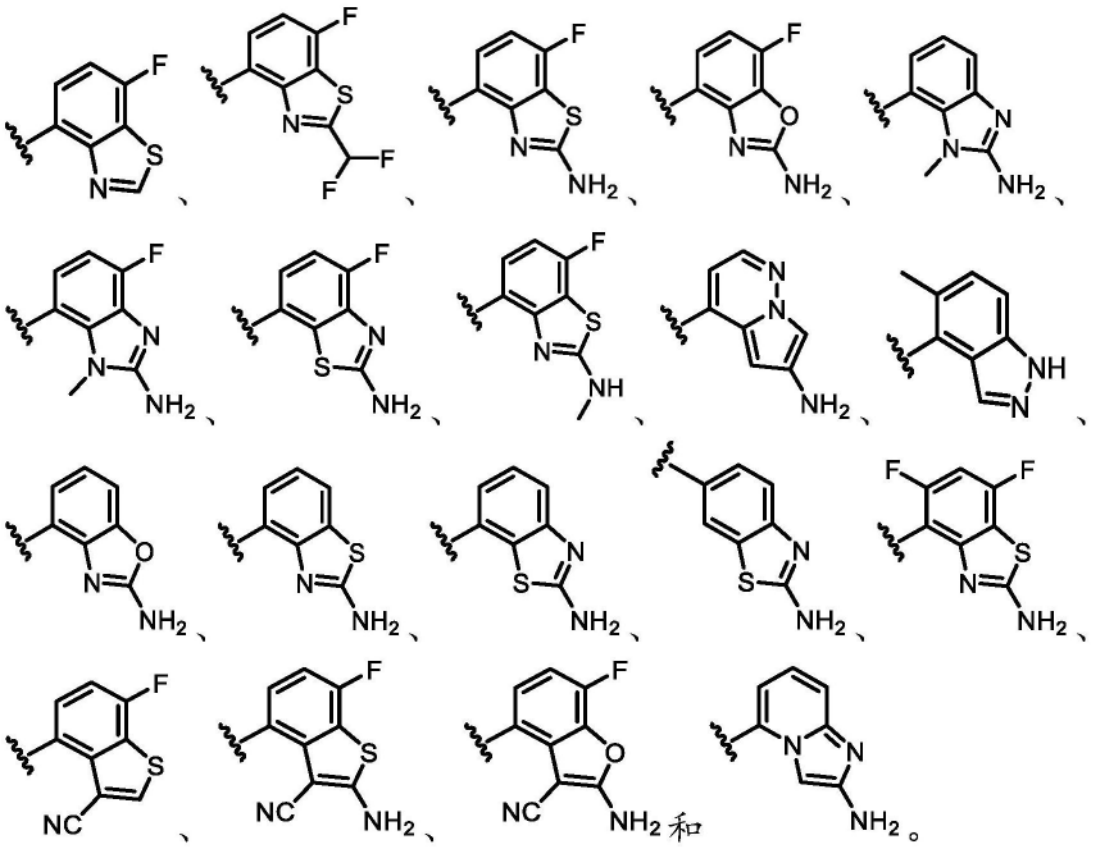
[1552] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1553] A76.如实施方案A53-A75中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

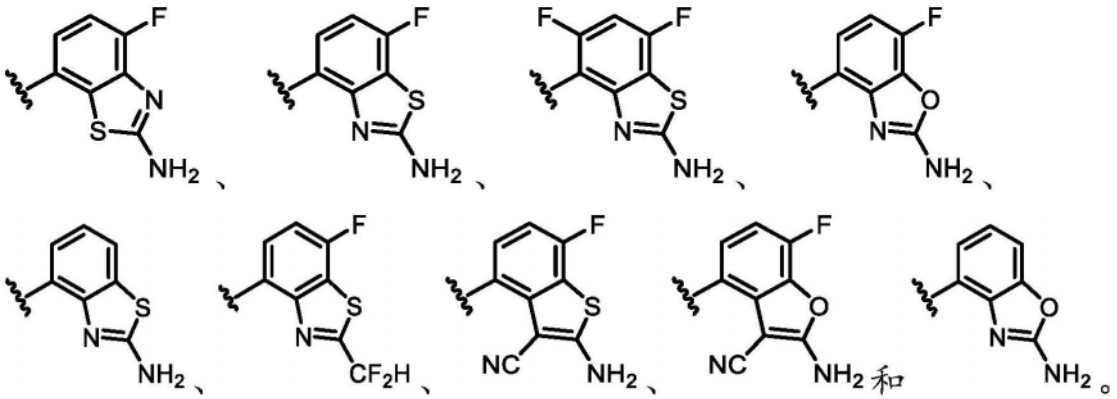


[1554] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[1555] A77.如实施方案A53-A75中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

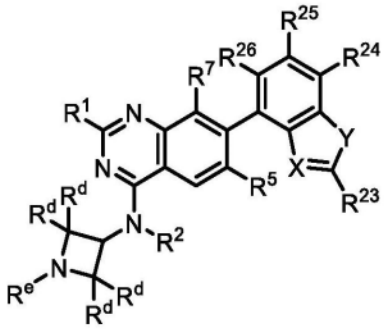


[1556] A78.如实施方案A53-A75中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

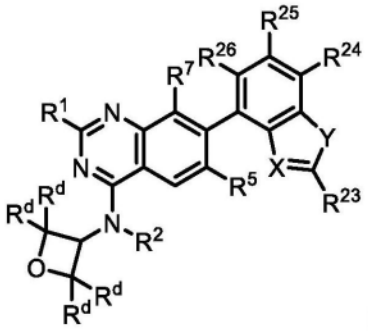


[1557] A79.如实施方案A53-A78中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1或IIK1的化合物:

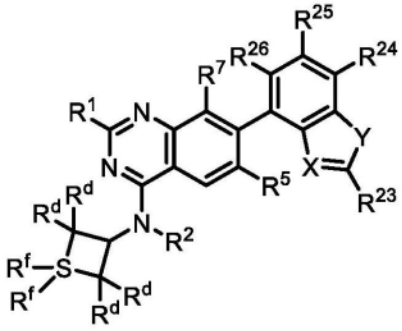
[1558]



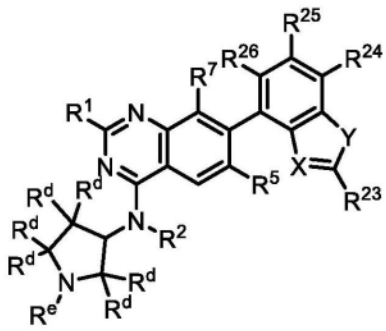
(IIA1)、



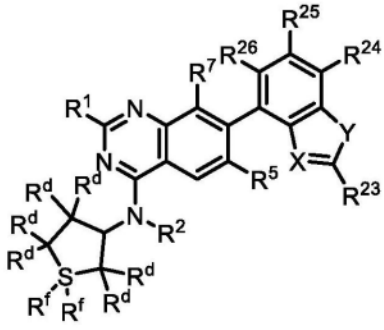
(IIB1)、



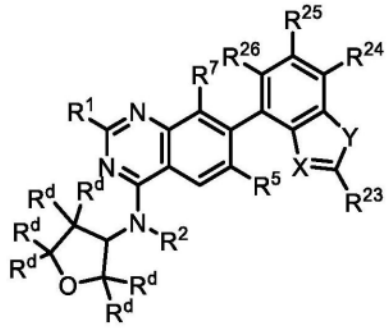
(IIC1)、



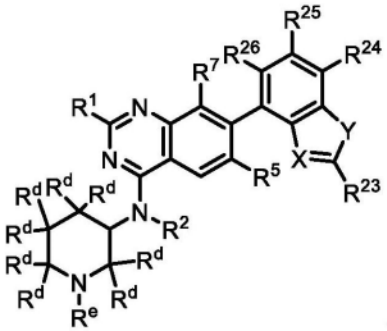
(IID1)、



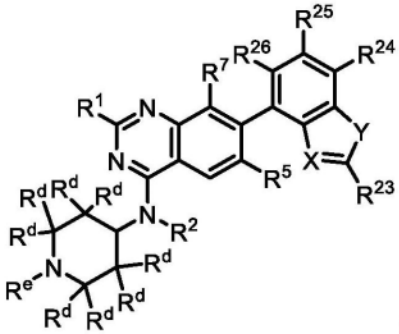
(IIE1)、



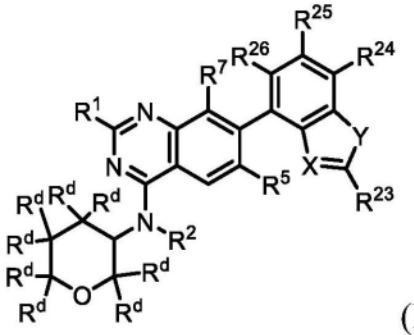
(IIF1)、



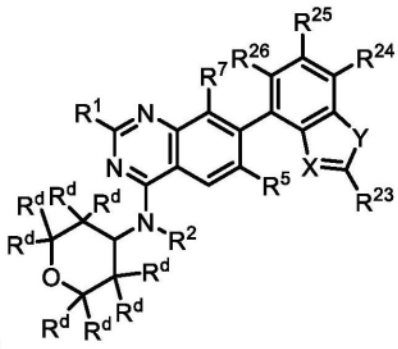
(IIG1)、



(IIH1)、



(IIJ1)或



(IIK1),

[1559] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1560] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C

(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1561] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1562] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$;

[1563] X选自N和C-CN;

[1564] Y选自O和S;

[1565] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1566] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1567] A80.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1568] A81.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1569] A82.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1570] A83.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1571] A84.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1572] A85.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1573] A86.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1574] A87.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1575] A88.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1576] A89.如实施方案A79所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1577] A90.如实施方案A79-A89中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

[1578] A91.如实施方案A79-A90中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[1579] A92.如实施方案A79、A82、A84、A90和A91中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC1或IIE1的化合物,其中每个R^f为=O。

[1580] A93.如实施方案A79、A80、A83、A86、A87、A90和A91中任一项所述的化合物,其中所

述化合物为根据式IIA1、IID1、IIG1或IIH1的化合物,其中R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[1581] A94.如实施方案A62-A93中任一项所述的化合物,其中每个R^d为H。

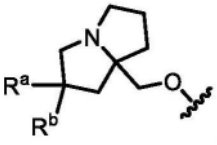
[1582] A95.如实施方案A62-A93中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

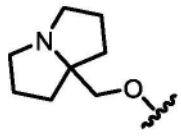
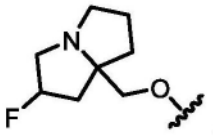
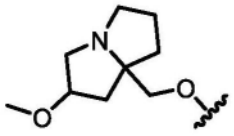
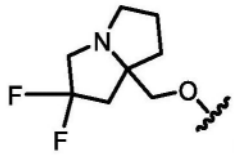
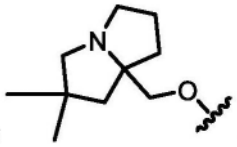
[1583] A96.如实施方案A53-A95中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[1584] A97.如实施方案A53-A95中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

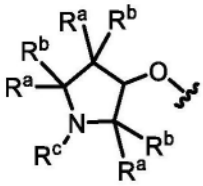
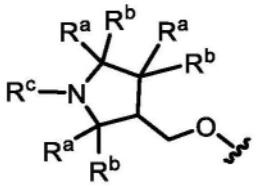
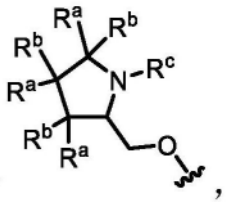
[1585] A98.如实施方案A97所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

[1586] A99.如实施方案A53-A98中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

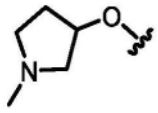
[1587] A100.如实施方案A99所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

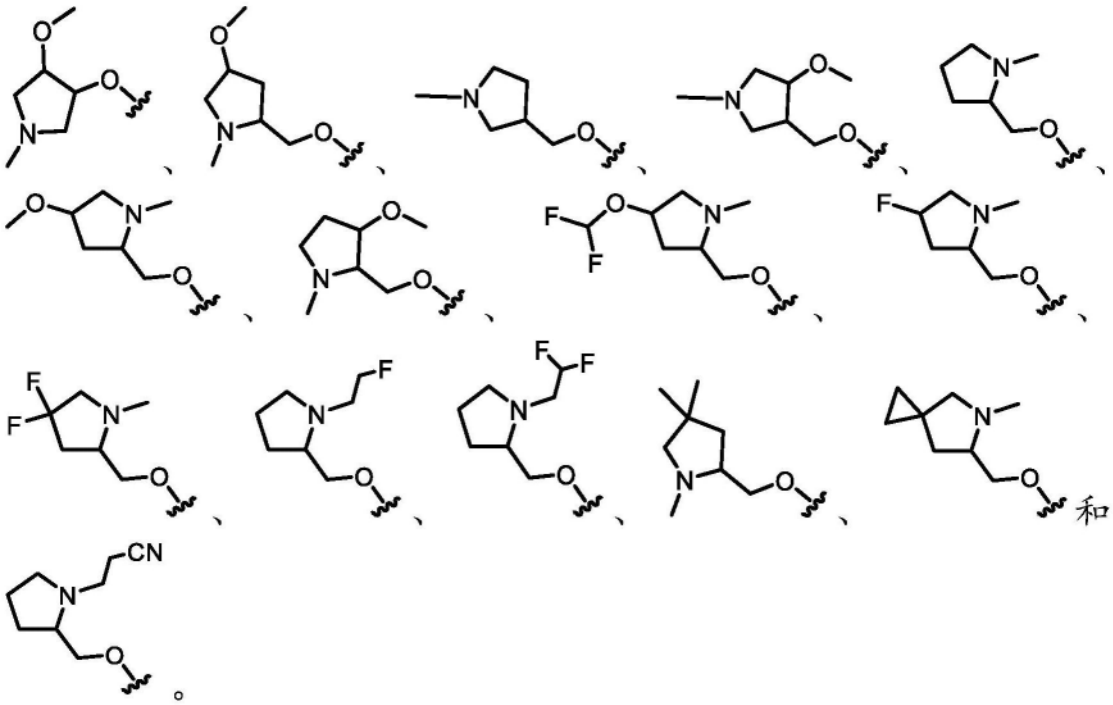
[1588] A101.如实施方案A100所述的化合物,其中R^1选自:、、、和。

[1589] A102.如实施方案A99所述的化合物,其中R^1选自:

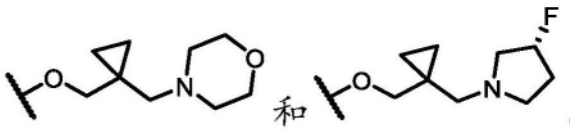
[1590] 、和,

[1591] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1592] A103.如实施方案A102所述的化合物,其中R^1选自:、



[1593] A104.如实施方案A53-A98中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[1594] A105.如实施方案A53-A104中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[1595] A106.如实施方案A53-A104中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[1596] A107.如实施方案A53-A104中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

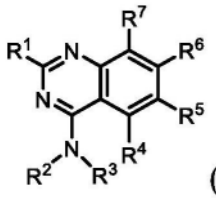
[1597] A108.如实施方案A107所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[1598] A109.如实施方案A108所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

[1599] A110.如实施方案A109所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

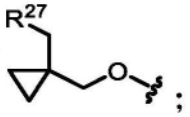
[1600] A111.如实施方案A53-A110中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表1中所包括的化合物。

[1601] A112.一种由式III'表示的化合物:

[1602] 

(III')

[1603] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1604] R^1选自-OR^8和;

[1605] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-9元杂环;

[1606] R^4为H;

[1607] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1608] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1609] R^7选自卤素;

[1610] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1611] 每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1612] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1613] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[1614] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1615] 每个R^{15}独立地选自卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

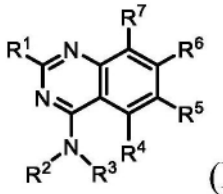
[1616] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1617] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

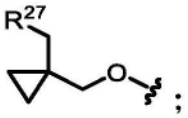
[1618] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1619] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1620] A113.一种由式III表示的化合物:

[1621] 
(III)

[1622] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1623] R^1选自-OR^8和;

[1624] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-9元杂环,条件是当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代;

[1625] R^4为H;

[1626] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1627] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1628] R^7选自卤素;

[1629] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或

多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1630] 每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1631] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1632] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1633] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1634] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1635] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1636] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1637] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1638] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1639] A114.如实施方案A112或A113所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成4-6元杂环。

[1640] A115.如实施方案A114所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环。

[1641] A116.如实施方案A115所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代。

[1642] A117.如实施方案A112-A116中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吡咯烷。

[1643] A118.如实施方案A112-A116中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的氮杂环丁烷。

[1644] A119.如实施方案A112-A116中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌啶。

[1645] A120.如实施方案A112-A116中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌嗪。

[1646] A121.如实施方案A112-A116中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吗啉或硫代吗啉。

[1647] A122.如实施方案A112-A121中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1648] A123.如实施方案A112-A121中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[1649] A124.如实施方案A112或A113所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成桥联杂环。

[1650] A125.如实施方案A124所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环。

[1651] A126.如实施方案A125所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环被1-4个R^{11}取代。

[1652] A127.如实施方案A124-A126中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌啶。

[1653] A128.如实施方案A124-A126中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌嗪。

[1654] A129.如实施方案A124-A126中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联吗啉或硫代吗啉。

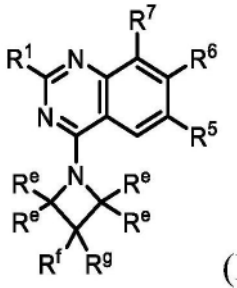
[1655] A130.如实施方案A124-A129中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1656] A131.如实施方案A124-A130中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[1657] A132.如实施方案A112或A113所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成螺环。

[1658] A133.如实施方案A132所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-9元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[1659] A134.如实施方案A112-A133中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIA的化合物:

[1660] 
(IIIA),

[1661] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1662] 每个R^e独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[1663] R^f和R^g各自独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或

[1664] R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6

元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1665] A135.如实施方案A134所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1666] A136.如实施方案A134所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[1667] A137.如实施方案A134所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1668] A138.如实施方案A137所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。

[1669] A139.如实施方案A137所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1670] A140.如实施方案A137-A139中任一项所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

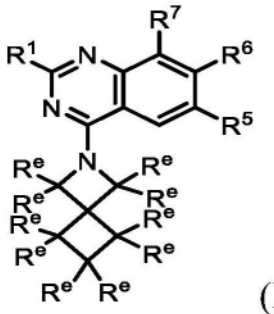
[1671] A141.如实施方案A140所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1672] A142.如实施方案A137-A139中任一项所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1673] A143.如实施方案A142所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的氧杂环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)

(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1674] A144.如实施方案A112-A133中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIB的化合物:

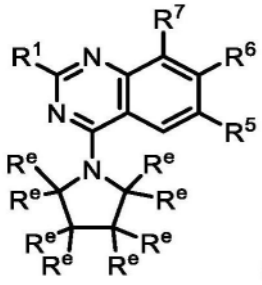
[1675] 
(IIIB),

[1676] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1677] 每个R^e独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1678] A145.如实施方案A144所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[1679] A146.如实施方案A112-A133中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC的化合物:

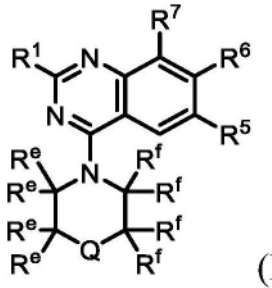
[1680] 
(IIIC),

[1681] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1682] 每个R^e独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1683] A147.如实施方案A146所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[1684] A148.如实施方案A112-A133中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIID的化合物:

[1685] 
(IIID),

[1686] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1687] Q选自CR^hR^j、NR^g、O、S和SO_2;

[1688] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环,或连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,或连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[1689] R^g在存在时为R^{11};并且

[1690] R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

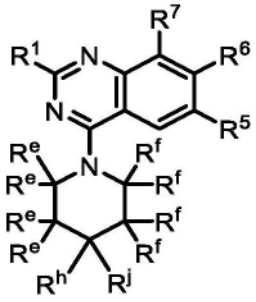
[1691] A149.如实施方案A148所述的化合物,其中Q为O、S或SO_2。

[1692] A150.如实施方案A149所述的化合物,其中Q为O。

[1693] A151.如实施方案A148所述的化合物,其中Q为NR^g。

[1694] A152.如实施方案A148所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[1695] A153.如实施方案A148所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIE的化合物:

[1696] 

(IIIE),

[1697] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1698] A154.如实施方案A153所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

[1699] A155.如实施方案A153所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1700] A156.如实施方案A155所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代的3-4元碳环或杂环。

[1701] A157.如实施方案A153所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

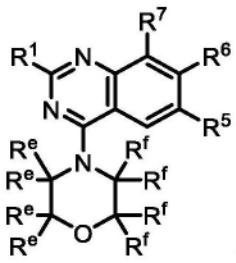
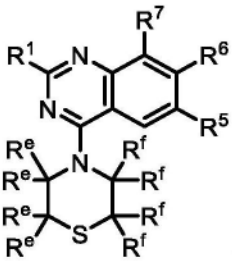
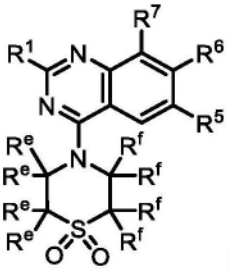
[1702] A158.如实施方案A153所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1703] A159.如实施方案A158所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被

一个或多个选自以下的取代基取代的环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1704] A160.如实施方案A153所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1705] A161.如实施方案A148所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物:

[1706]  (IIIF)、 (IIIG)或 (IIIH),

[1707] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1708] A162.如实施方案A161所述的化合物,其中所述化合物为式IIIF化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

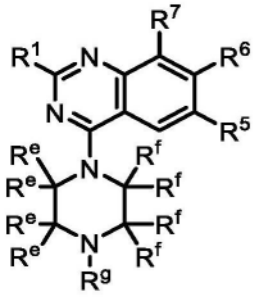
[1709] A163.如实施方案A161所述的化合物,其中所述化合物为式IIIG化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1710] A164.如实施方案A161所述的化合物,其中所述化合物为式IIIH化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1711] A165.如实施方案A161-A164中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[1712] A166.如实施方案A161-A164中任一项所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[1713] A167.如实施方案A148所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIJ的化合物:

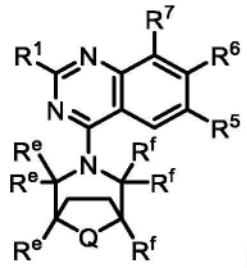
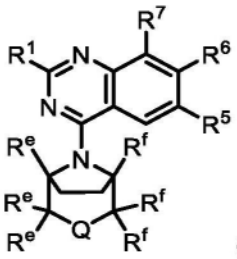
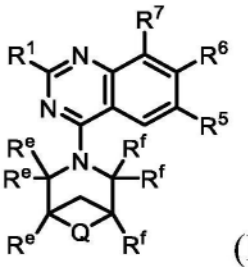
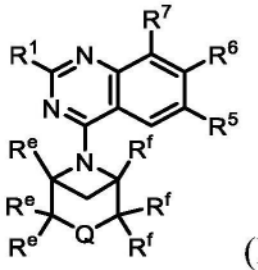
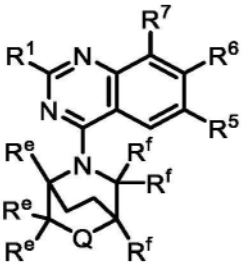
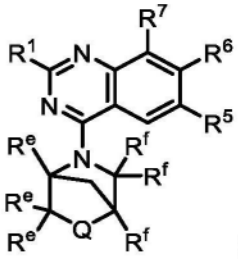
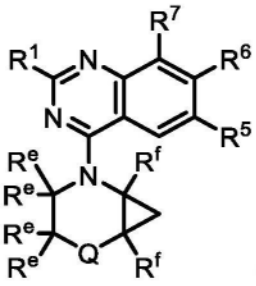
[1714]  (IIIJ),

[1715] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1716] A168.如实施方案A167所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[1717] A169.如实施方案A167所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[1718] A170.如实施方案A148-A169中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIK、式IIIL、式IIIM、式IIIN、式IIIP、式IIIQ或式IIIR的化合物:

[1719] (IIIK)、(IIIL)、(IIIM)、(IIIN)、(IIIP)、(IIIQ)或(IIIR),

[1720] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1721] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;

[1722] R^g在存在时为R^{11};并且

[1723] R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢。

[1724] A171.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIK化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1725] A172.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIL化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1726] A173.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIM化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1727] A174.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIN化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1728] A175.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIP化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1729] A176.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIQ化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1730] A177.如实施方案A170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIR化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1731] A178.如实施方案A170-A177中任一项所述的化合物,其中Q选自CR^hR^j、NR^g和O。

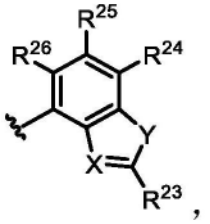
[1732] A179.如实施方案A178所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[1733] A180.如实施方案A179所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

[1734] A181.如实施方案A178所述的化合物,其中Q为NR^g。

[1735] A182.如实施方案A178所述的化合物,其中Q为O。

[1736] A183.如实施方案A170-A177中任一项所述的化合物,其中Q为S或SO_2。

[1737] A184.如实施方案A112-A183中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

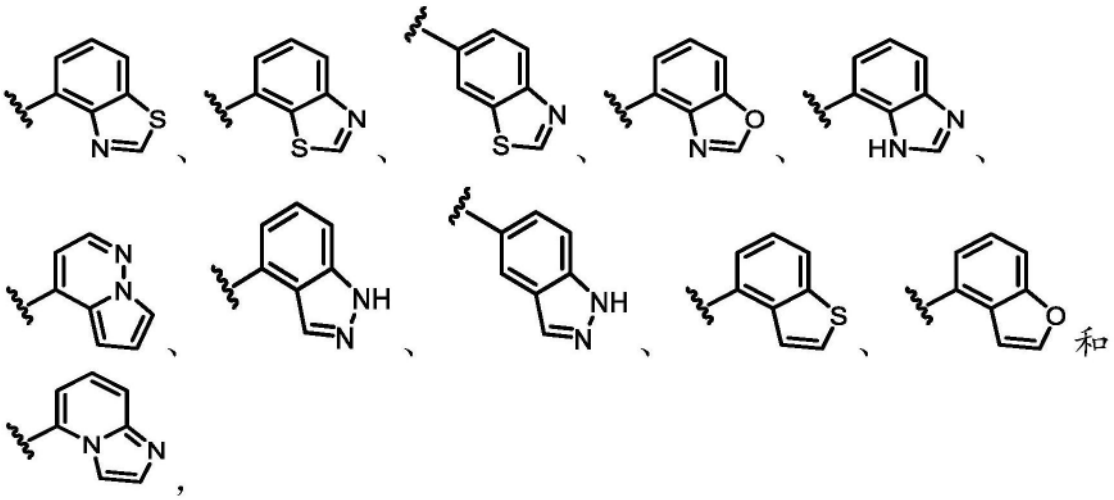
其中:

[1738] X选自N和C-CN;

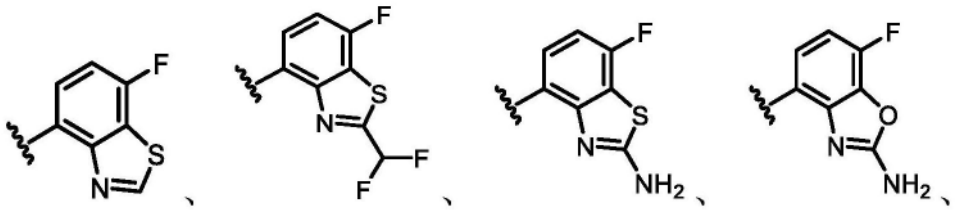
[1739] Y选自O和S;

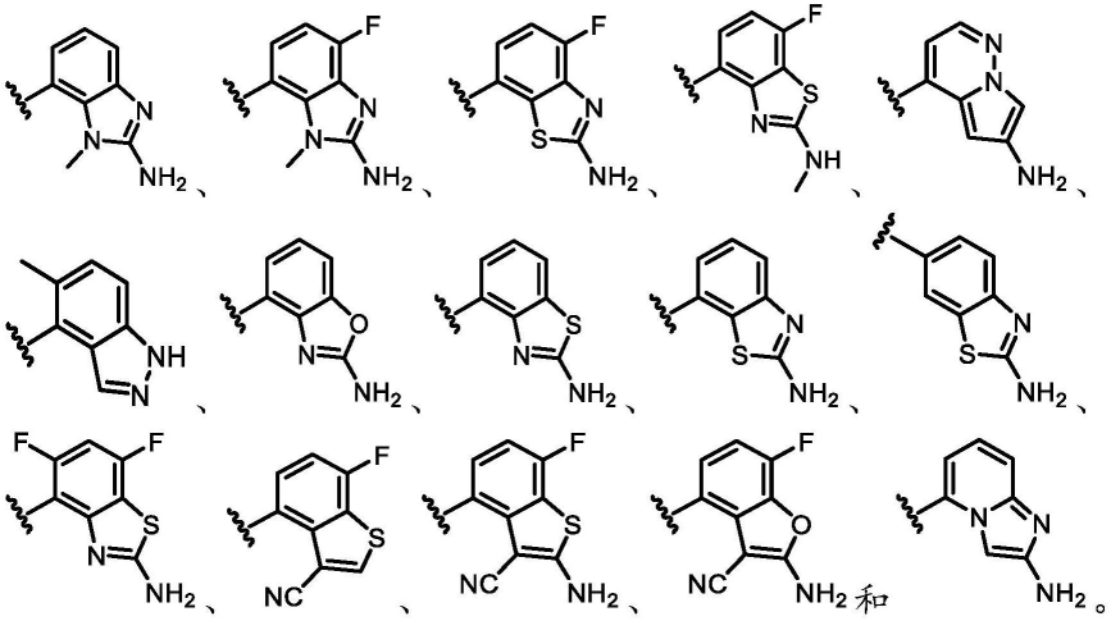
[1740] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1741] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

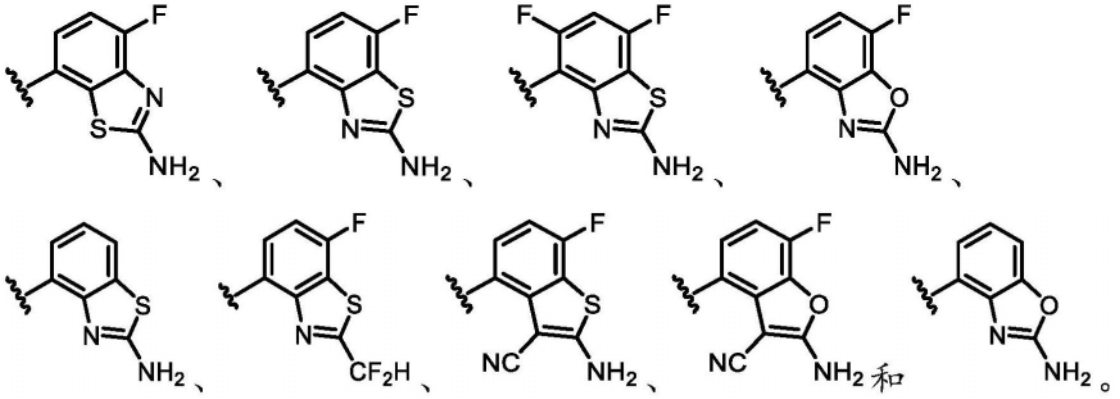
[1742] A185.如实施方案A112-A183中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

[1743] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

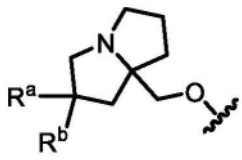
[1744] A186.如实施方案A112-A183中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

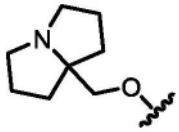
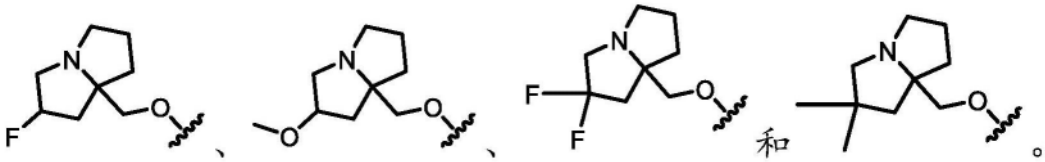


[1745] A187.如实施方案A112-A183中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

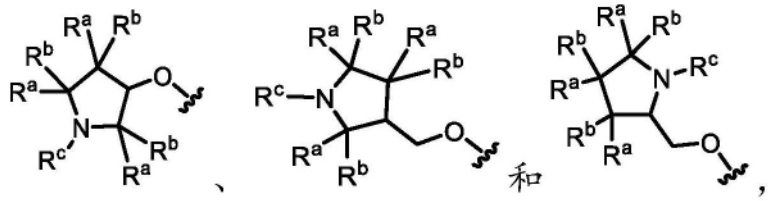


[1746] A188.如实施方案A112-A187中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

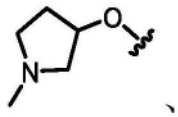
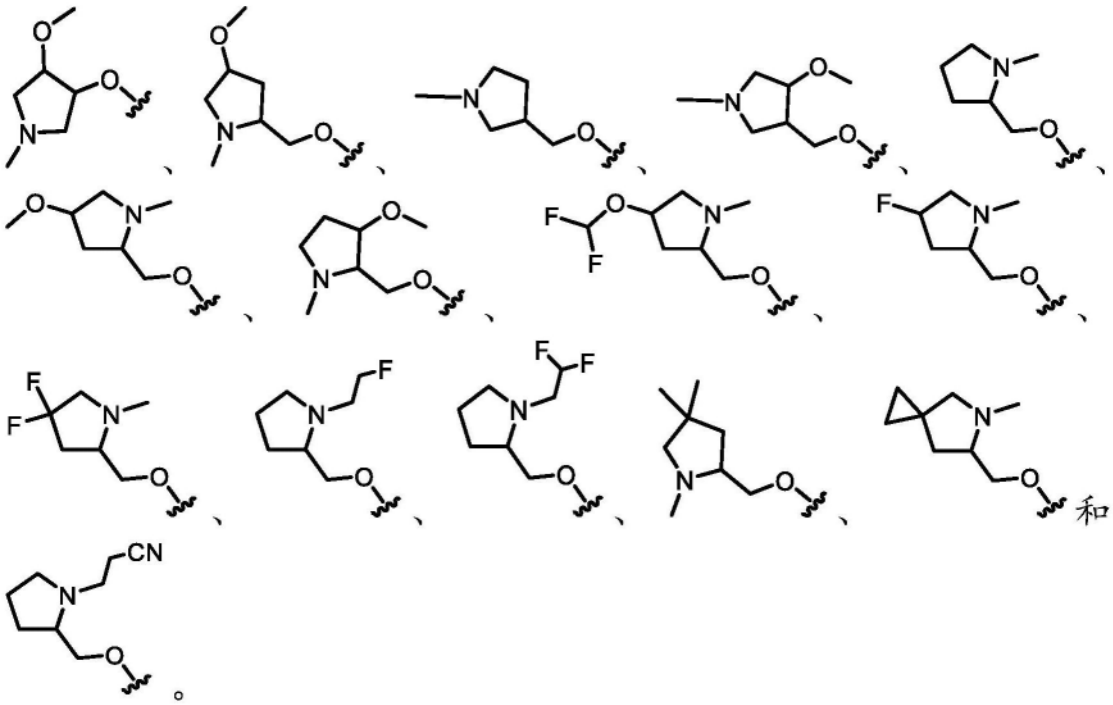
[1747] A189.如实施方案A188所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

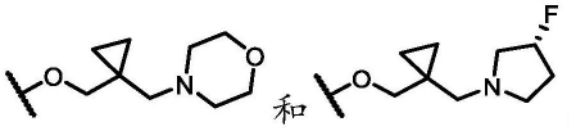
[1748] A190.如实施方案A189所述的化合物,其中R^1选自:、。

[1749] A191.如实施方案A188所述的化合物,其中R^1选自:

[1750] 

[1751] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1752] A192.如实施方案A191所述的化合物,其中R^1选自:、。

[1753] A193.如实施方案A112-A187中任一项所述的化合物,其中R^1选自。

[1754] A194.如实施方案A112-A193中任一项所述的化合物,其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[1755] A195.如实施方案A112-A194中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[1756] A196.如实施方案A112-A194中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

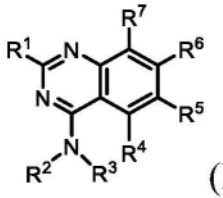
[1757] A197.如实施方案A196所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[1758] A198.如实施方案A197所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

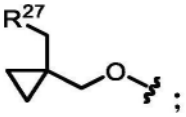
[1759] A199.如实施方案A198所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

[1760] A200.如实施方案A112-A199中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表2中所包括的化合物。

[1761] A201.一种由式IV表示的化合物:

[1762] 
(IV)

[1763] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1764] R^1选自-OR^8和;

[1765] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1766] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[1767] R^4为H;

[1768] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1769] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[1770] R^7选自卤素、-CN和H;

[1771] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1772] 每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代;

[1773] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1774] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[1775] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1776] 每个R^{15}独立地选自卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

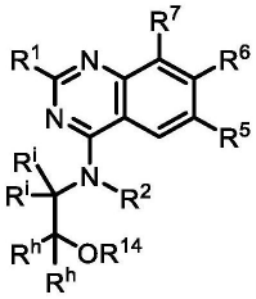
[1777] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[1778] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1779] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1780] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1781] A202.如实施方案A201所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVA的化合物:

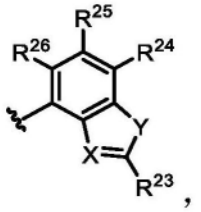
[1782] 
(IVA),

[1783] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1784] 每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10}。

[1785] A203.如实施方案A202所述的化合物,其中每个R^i和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1786] A204.如实施方案A202或A203所述的化合物,其中R^{14}为H。

[1787] A205.如实施方案A201-A204中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

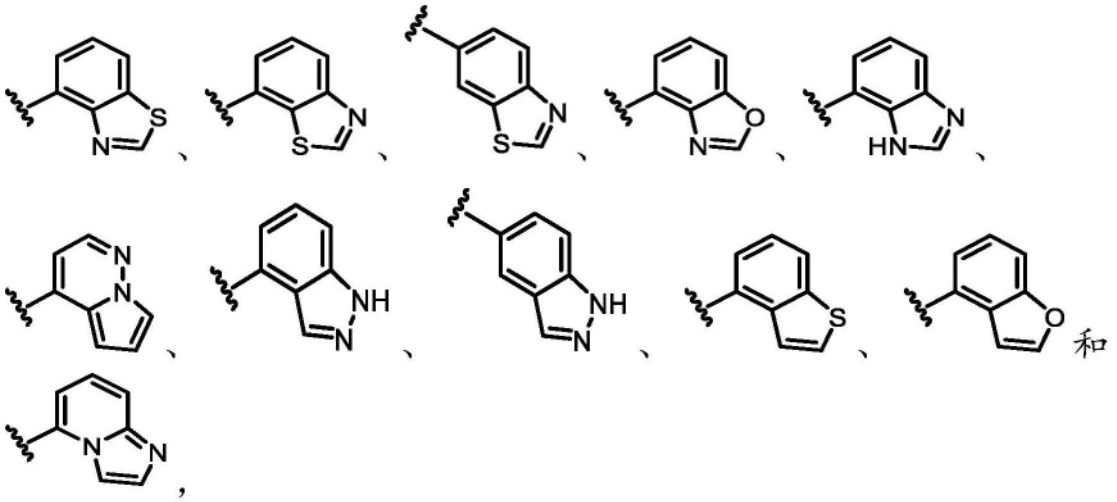
其中:

[1788] X选自N和C-CN;

[1789] Y选自O和S;

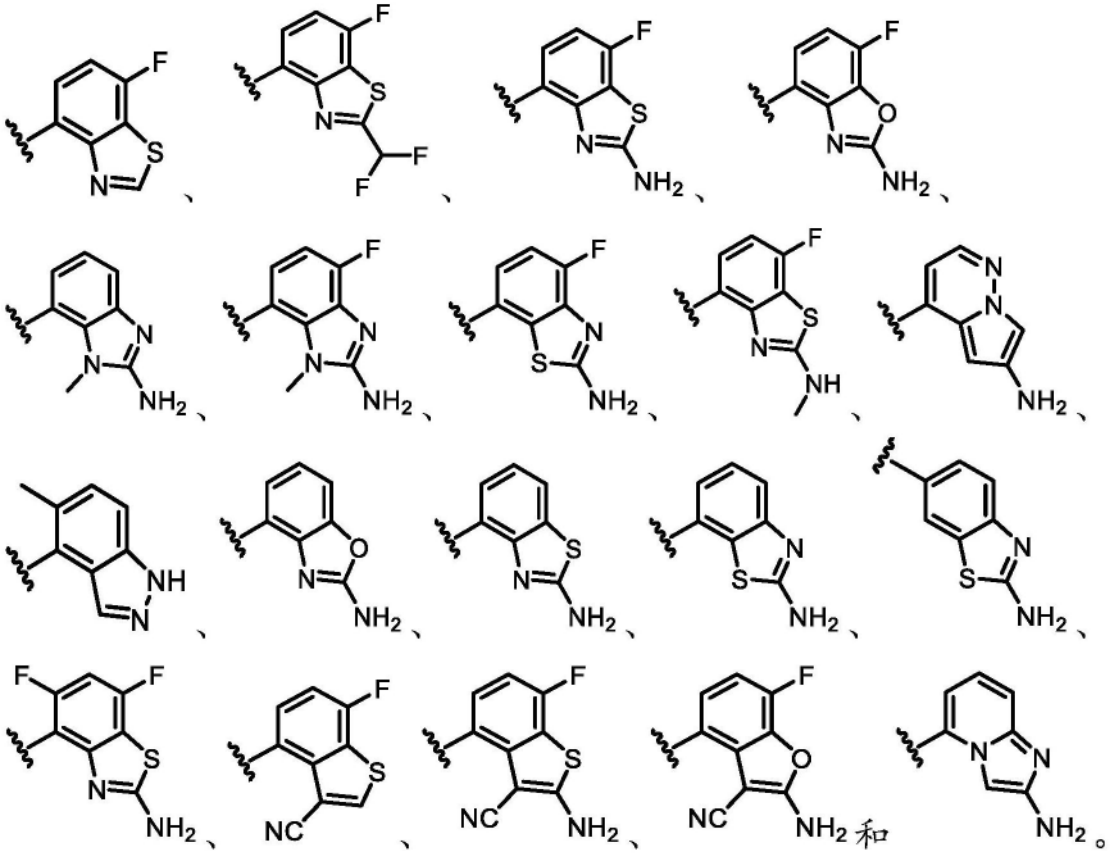
[1790] R^{23}选自-N$(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N$(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1791] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

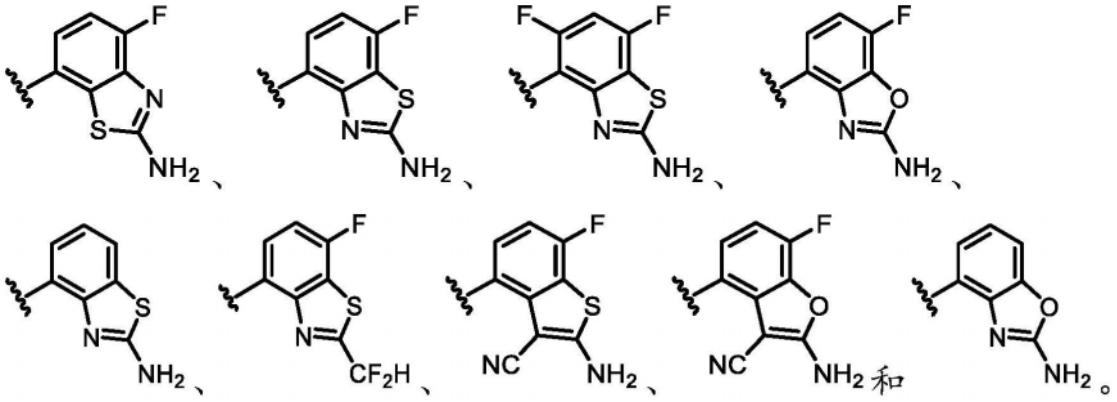
[1792] A206.如实施方案A201-A205中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

[1793] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

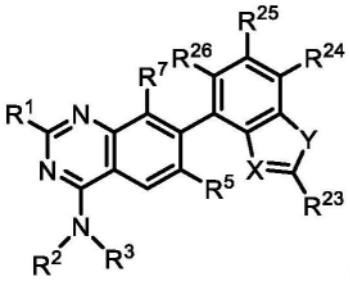
[1794] A207.如实施方案A201-A206中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

[1795] 

[1796] A208.如实施方案A201-A207中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[1797] A209.如实施方案A201-A208中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVB的化合物:

[1798] 

(IVB),

[1799] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

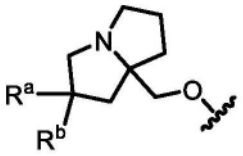
[1800] X选自N和C-CN;

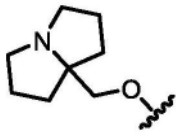
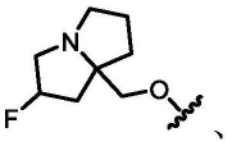
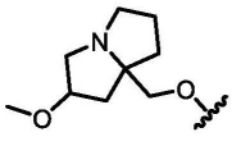
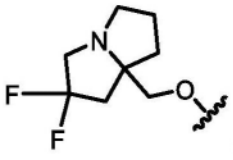
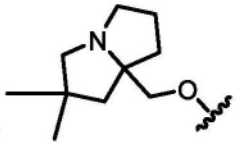
[1801] Y选自O和S;

[1802] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

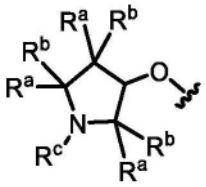
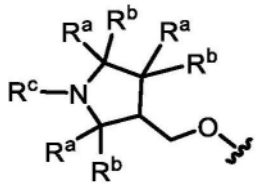
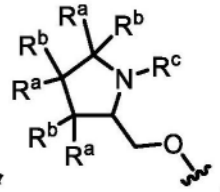
[1803] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1804] A210.如实施方案A201-A209中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

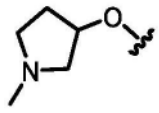
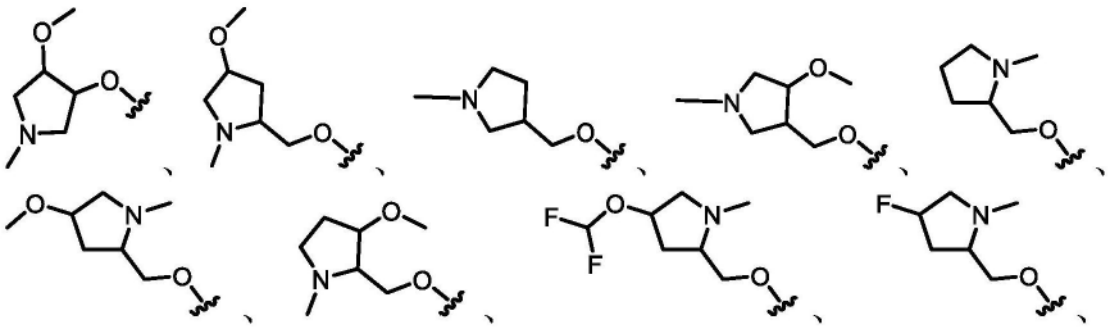
[1805] A211.如实施方案A210所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

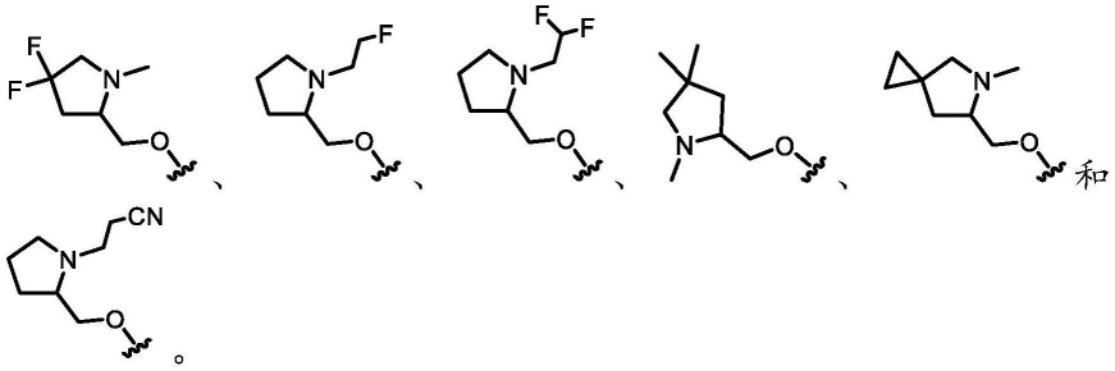
[1806] A212.如实施方案A211所述的化合物,其中R^1选自:、、、和。

[1807] A213.如实施方案A210所述的化合物,其中R^1选自:

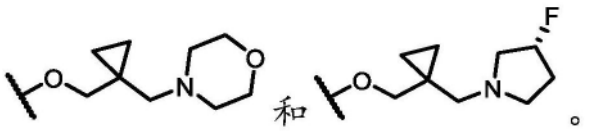
[1808] 、和,

[1809] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

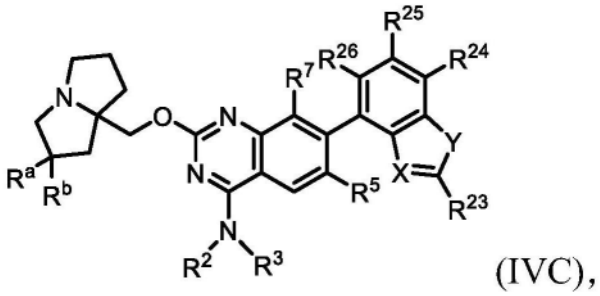
[1810] A214.如实施方案A213所述的化合物,其中R^1选自:、

[1811] 

[1812] A215.如实施方案A201-A209中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[1813] A216.如实施方案A201-A215中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVC的化合物:

[1814] 

(IVC),

[1815] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1816] X选自N和C-CN;

[1817] Y选自O和S;

[1818] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[1819] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1820] A217.如实施方案A216所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[1821] A218.如实施方案A216或A217所述的化合物,其中R^b为H。

[1822] A219.如实施方案A209-A218中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自-$N(R^{12})_2$。

[1823] A220.如实施方案A209-A219中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素(例如,F)。

[1824] A221.如实施方案A201和A209-A221中任一项所述的化合物,其中R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。

[1825] A222.如实施方案A221所述的化合物,其中R^3选自被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个

或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。

[1826] A223.如实施方案A221所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基。

[1827] A224.如实施方案A223所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。

[1828] A225.如实施方案A224所述的化合物,其中R^3为未被取代的C_{2-3}烷基。

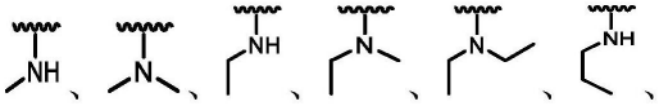
[1829] A226.如实施方案A224所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}选自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

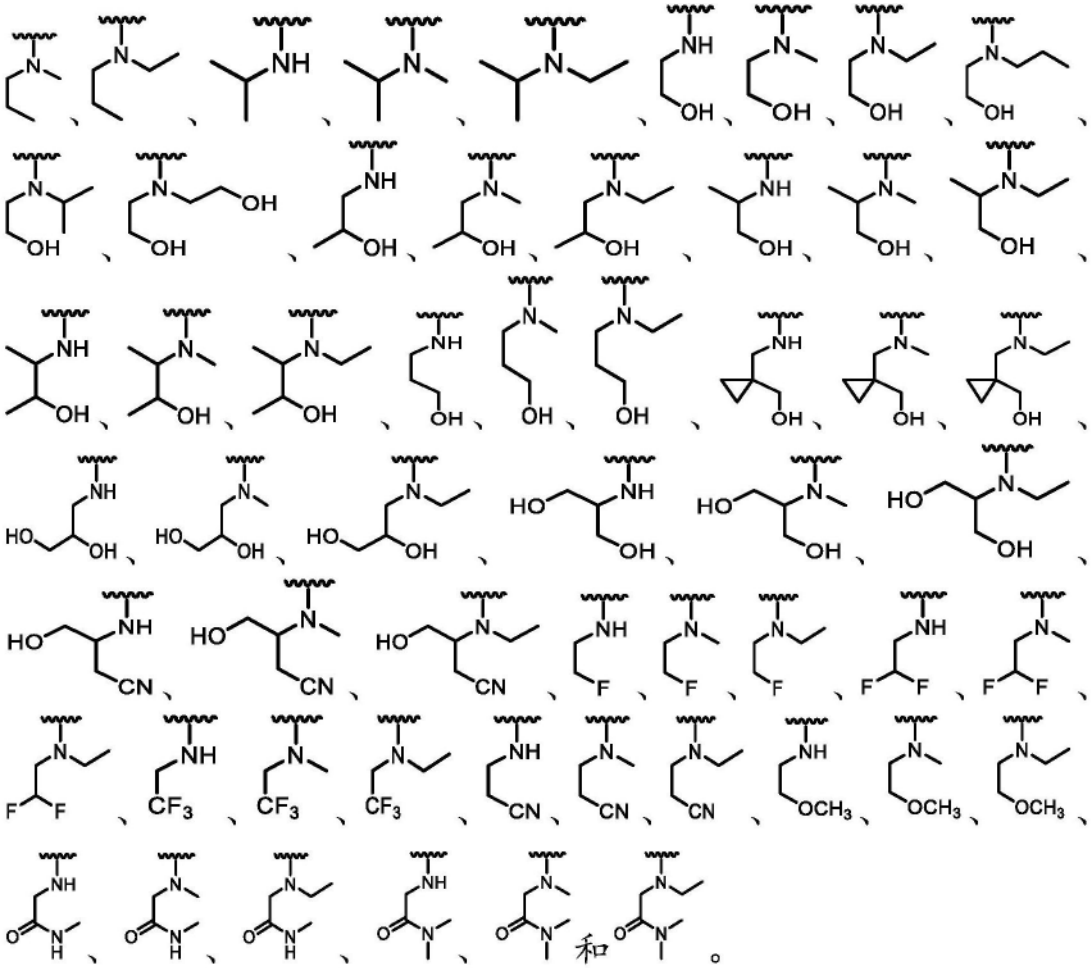
[1830] A227.如实施方案A226所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}选自-OR^{14}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[1831] A228.如实施方案A223、A226和A227中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的C_{2-3}烷基,其中所述一个或多个R^{10}为卤素。

[1832] A229.如实施方案A228所述的化合物,其中R^3为被一个或多个F取代的C_{2-3}烷基。

[1833] A230.如实施方案A201和A209-A221中任一项所述的化合物,其中所述部分 

选自: 

[1834] 

[1835] A231.如实施方案A201-A230中任一项所述的化合物,其中R^2选自H和未被取代的C_{1-6}烷基。

[1836] A232.如实施方案A231所述的化合物,其中R^2为H。

[1837] A233.如实施方案A201-A230中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[1838] A234.如实施方案A233所述的化合物,其中R^2选自未被取代的C_{1-2}烷基。

[1839] A235.如实施方案A201-A234中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[1840] A236.如实施方案A201-A234中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[1841] A237.如实施方案A201-A234中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[1842] A238.如实施方案A237所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[1843] A239.如实施方案A238所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

[1844] A240.如实施方案A239所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

[1845] A241.如实施方案A201-A240中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

[1846] A242.如实施方案A201-A240中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

[1847] A243.如实施方案A201-A240中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

[1848] A244.如实施方案A201-A243中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表3中所包括的化合物。

[1849] A245.一种表5中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1850] A246.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),和药学上可接受的赋形剂。

[1851] A247.如实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用作药剂。

[1852] A248.如实施方案A247所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1853] A249.如实施方案A248所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1854] A250.如实施方案A248所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1855] A251.如实施方案A247-A250中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗癌症。

[1856] A252.如实施方案A251所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1857] A253.如实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于治疗疾病、病症或疾患。

[1858] A254.如实施方案A253所述的化合物,其中所述疾病、病症或疾患为癌症。

[1859] A255.如实施方案A254所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1860] A256.如实施方案A245-A255中任一项所述的化合物,其中所述化合物用于治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患。

[1861] A257.如实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于制造药剂。

[1862] A258.如实施方案A257所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1863] A259如实施方案A258所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1864] A260如实施方案A258所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1865] A261.如实施方案A257-A260中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于治疗癌症。

[1866] A262.如实施方案A261所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1867] A263.一种方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1868] A264.如实施方案A263所述的方法,其中所述受试者患有通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[1869] A265.如实施方案A264所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制野生型KRAS而得以改善。

[1870] A266.如实施方案A264所述的化合物,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而得以改善。

[1871] A267.如实施方案A263-A266中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[1872] A268.如实施方案A267所述的方法,其中所述受试者先前被诊断患有所述癌症。

[1873] A269.如实施方案A267所述的方法,其中所述受试者先前已经历针对所述癌症的治疗方案。

[1874] A270.如实施方案A268所述的方法,其中所述受试者先前已进入所述癌症的缓解期。

[1875] A271.如实施方案A259-A270中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1876] A272.如实施方案A263-A271中任一项所述的方法,其中所述化合物或其盐与额外治疗剂组合施用。

[1877] A273.如实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)用于制造用以治疗癌症的药剂的用途。

[1878] A274.如实施方案A273所述的用途,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1879] A275.一种方法,所述方法包括使KRAS蛋白与实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[1880] A276.如实施方案A277所述的方法,其中使所述KRAS蛋白与所述化合物接触可调节KRAS。

[1881] A277.如实施方案A275或A276所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[1882] A278.如实施方案A275或A276所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[1883] A279.如实施方案A275-A278中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[1884] A280.如实施方案A275-A278中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[1885] A281.如实施方案A275-A280中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[1886] A282.如实施方案A281所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[1887] A283.如实施方案A282所述的方法,其中所述受试者为人类。

[1888] A284.如实施方案A282或A283所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[1889] A285.如实施方案A284所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1890] A286.一种抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的功能的方法,所述方法包括使所述KRAS蛋白与实施方案A1-A245中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[1891] A287.如实施方案A286所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[1892] A288.如实施方案A286所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[1893] A289.如实施方案A288所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突变。

[1894] A290.如实施方案A286-A289中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[1895] A291.如实施方案A286-A289中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[1896] A292.如实施方案A286-A291中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[1897] A293.如实施方案A292所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[1898] A294.如实施方案A293所述的方法,其中所述受试者为人类。

[1899] A295.如实施方案A293或A294所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[1900] A296.如实施方案A295所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[1901] A297.一种能够抑制处于活性(GTP结合)和非活性(GDP结合)状态的野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的化合物。

[1902] A298.如实施方案A297所述的化合物,其中所述化合物:

[1903] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xF LAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM、1μM<IC_{50}≤10μM或10μM<IC_{50};和/或

[1904] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM或IC_{50}>1μM。

[1905] A299.如实施方案A298所述的化合物,其中所述化合物:

[1906] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xF LAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

[1907] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM。

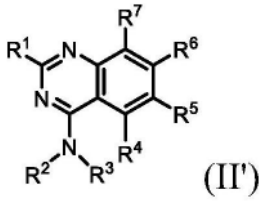
[1908] A300.如实施方案A297-A299中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够不可逆地结合所述KRAS蛋白。

[1909] A301.如实施方案A297-A299中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够可逆地结合所述KRAS蛋白。

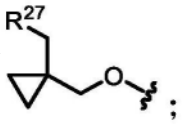
[1910] A302.如实施方案A297-A301中任一项所述的化合物,其中所述化合物为实施方案A1-A245中任一项所述的化合物。

[1911] 以下编号实施方案尽管为非限制性的,但作为本公开的某些方面的范例:

[1912] B1.一种由式II'表示的化合物:

[1913] 
(II')

[1914] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1915] R^1选自-OR^8和;

[1916] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1917] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环;

[1918] R^4为H;

[1919] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1920] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1921] R^7选自卤素;

[1922] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1923] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

[1924] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1925] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[1926] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1927] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

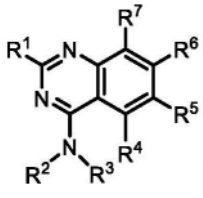
[1928] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、3-6元碳环和卤素;

[1929] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1930] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

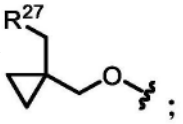
[1931] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1932] B2.一种由式II表示的化合物:

[1933] 

(II)

[1934] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1935] R^1选自-OR^8和;

[1936] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1937] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代;

[1938] R^4为H;

[1939] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1940] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[1941] R^7选自卤素;

[1942] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[1943] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

[1944] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1945] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[1946] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[1947] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[1948] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、3-6元碳环和卤素;

[1949] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[1950] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[1951] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[1952] B3.如实施方案B1或B2所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环。

[1953] B4.如实施方案B3所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。

[1954] B5.如实施方案B1-B4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述氮原子被R^{10}取代。

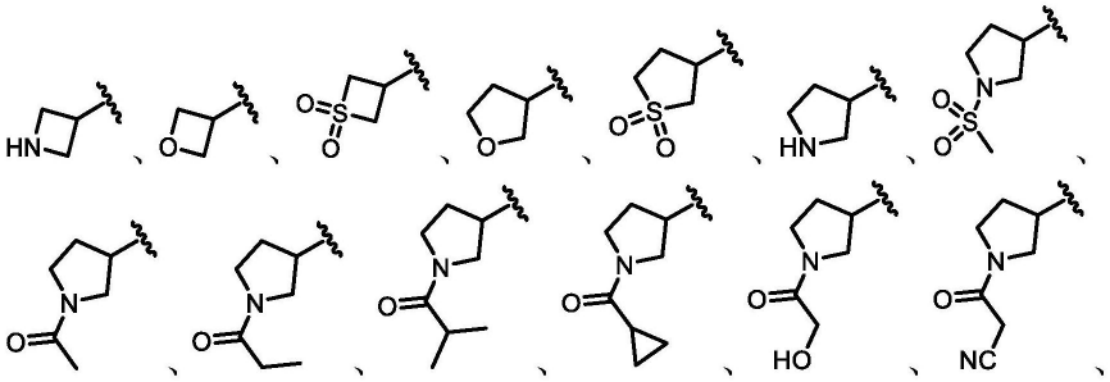
[1955] B6.如实施方案B1-B4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。

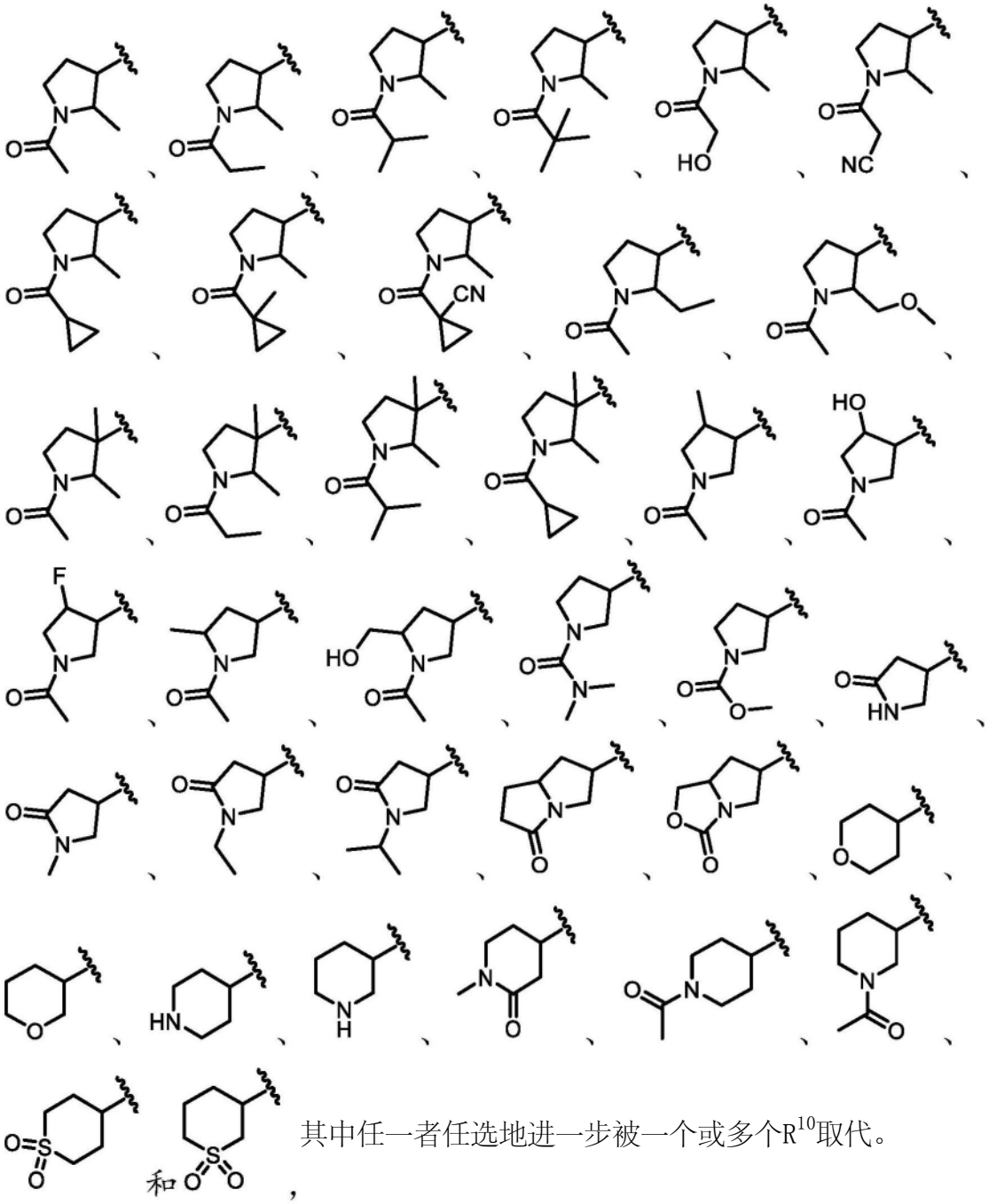
[1956] B7.如实施方案B1-B4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。

[1957] B8.如实施方案B1-B4中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[1958] B9.如实施方案B1-B8中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

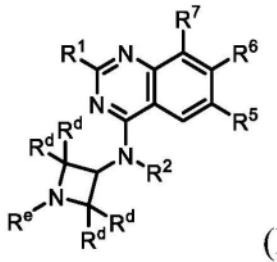
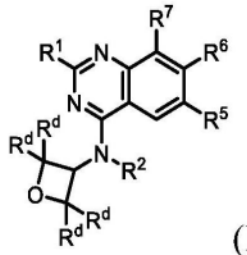
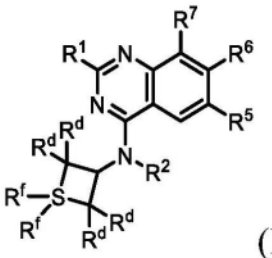
[1959] B10.如实施方案B1-B9中任一项所述的化合物,其中R^3选自:

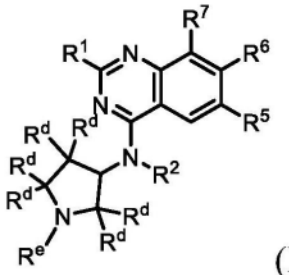
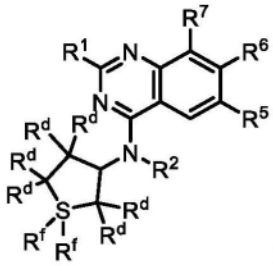
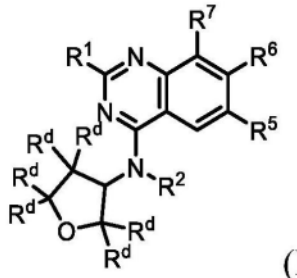
[1960] 

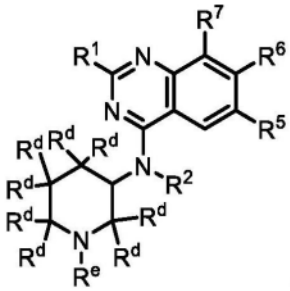
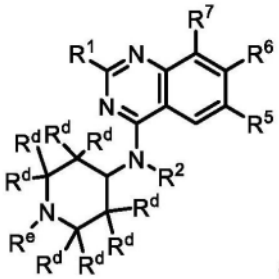
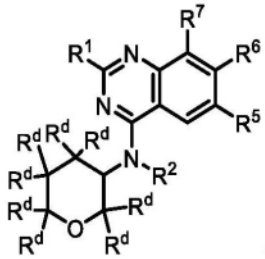


其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

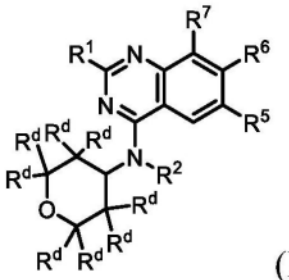
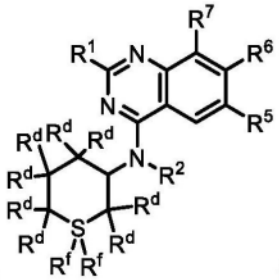
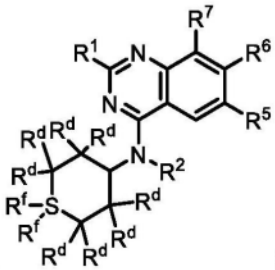
[1961] B11.如实施方案B1-B10中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ的化合物:

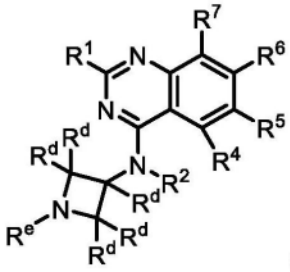
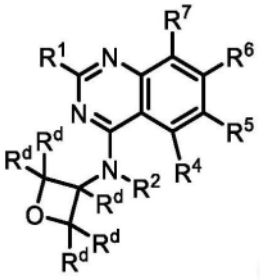
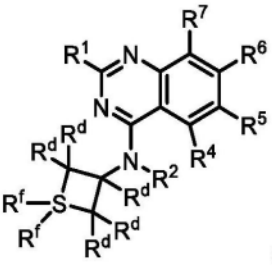

(IIA)、

(IIB)、

(IIC)、

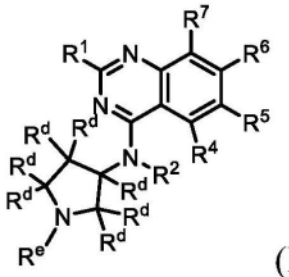
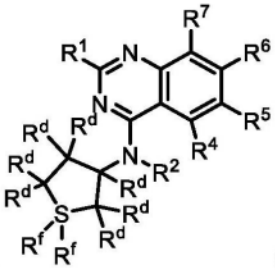
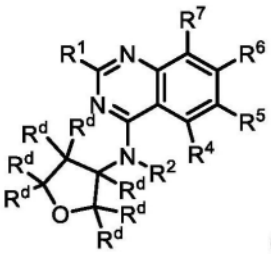

(IID)、

(IIE)、

(IIF)、

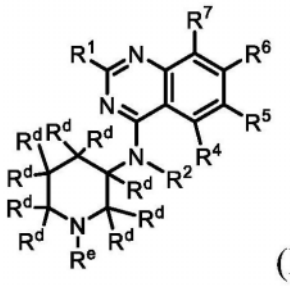
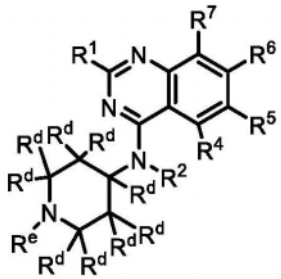
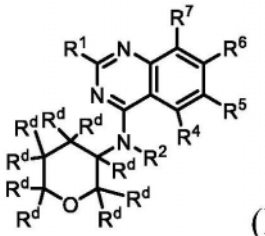
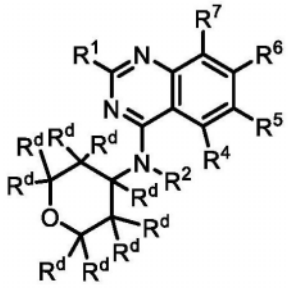
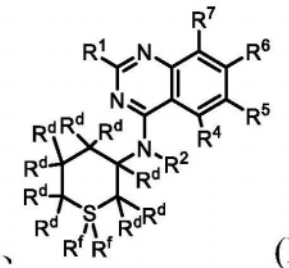
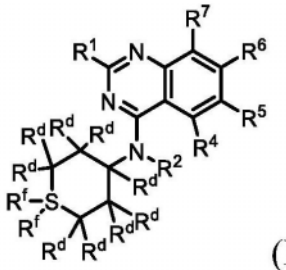

(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

[1962]


(IIK)、

(IIL)、

(IIM)、


(IIN)、

(IIP)、

(IIQ)、


(IIR)、

(IIS)、

(IIT)、

[1963] (IIU)、(IIV)、(IIW)、(IIX)、(IIY)、(IIZ),

[1964] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[1965] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[1966] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

[1967] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

[1968] B12.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1969] B13.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1970] B14.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1971] B15.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1972] B16.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1973] B17.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1974] B18.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1975] B19.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1976] B20.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ的化合物或其盐

(例如,药学上可接受的盐)。

[1977] B21.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1978] B22.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIL的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1979] B23.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIM的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1980] B24.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIN的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1981] B25.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIP的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1982] B26.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIQ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1983] B27.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIR的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1984] B28.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIS的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1985] B29.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIT的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1986] B30.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIU的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1987] B31.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIV的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1988] B32.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIW的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

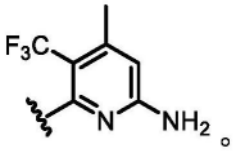
[1989] B33.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIX的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1990] B34.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIY的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[1991] B35.如实施方案B11所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIZ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

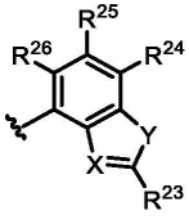
[1992] B36.如实施方案B1-B35中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

[1993] B37.如实施方案B36所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

[1994] B38.如实施方案B37所述的化合物,其中R^6具有结构。

[1995] B39.如实施方案B1-B35中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的

双环杂芳基。

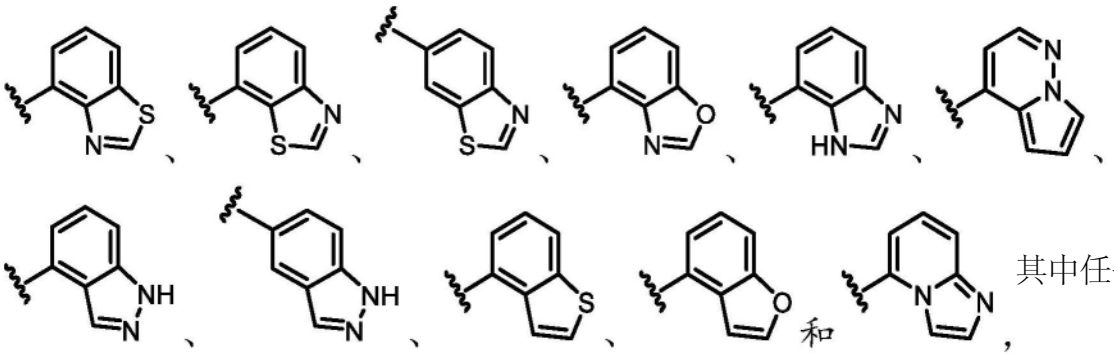
[1996] B40.如实施方案B39所述的化合物,其中R^6选自: 其中:

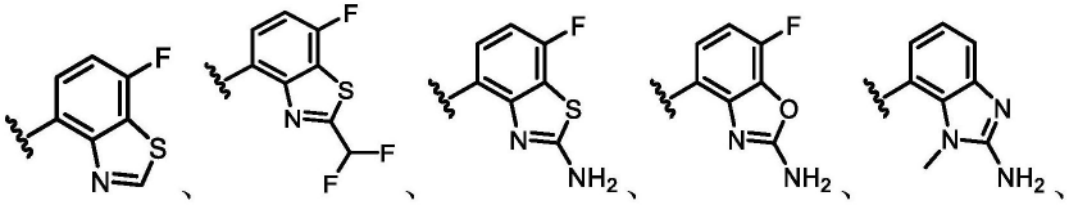
[1997] X选自N和C-CN;

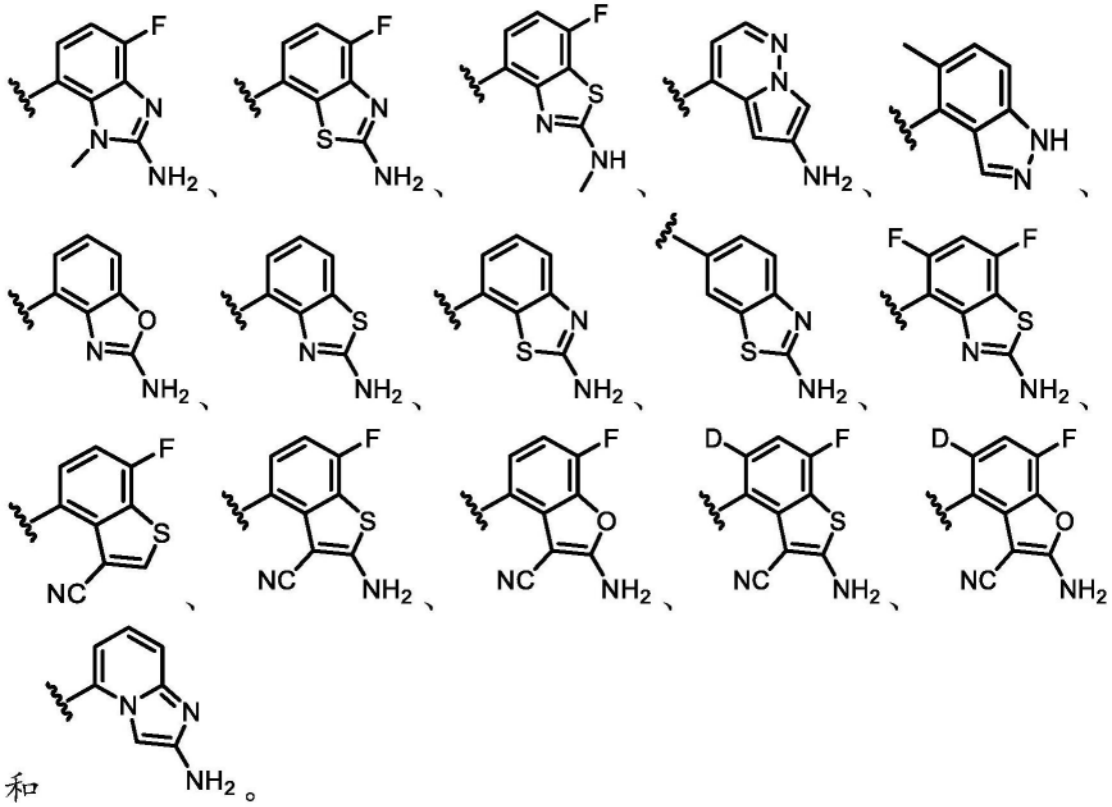
[1998] Y选自O和S;

[1999] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2000] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

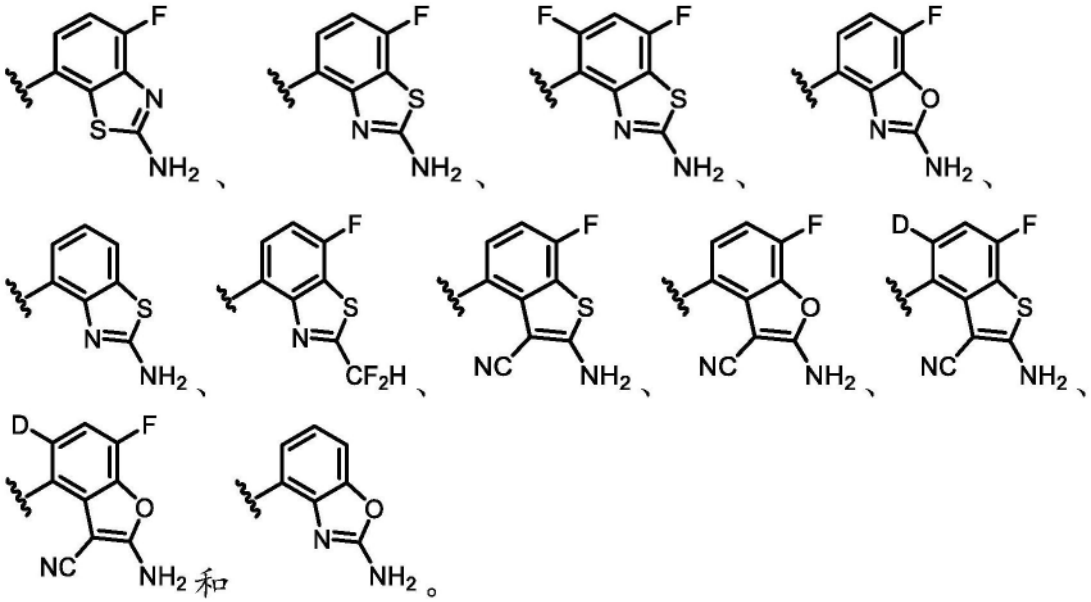
[2001] B41.如实施方案B39或B40所述的化合物,其中R^6选自: 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[2002] B42.如实施方案B39-B41中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



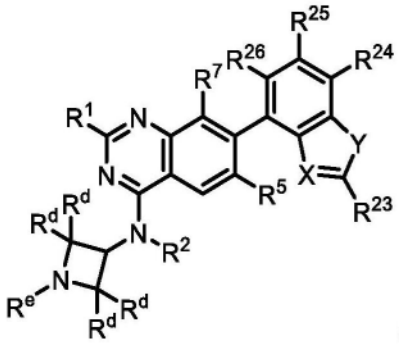
和 。

[2003] B43.如实施方案B39-B42中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

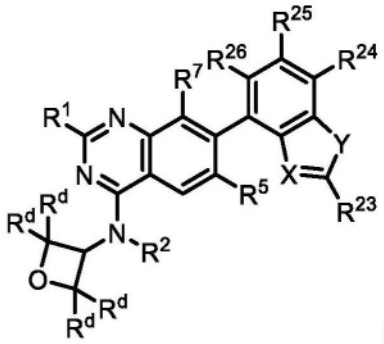


和 。

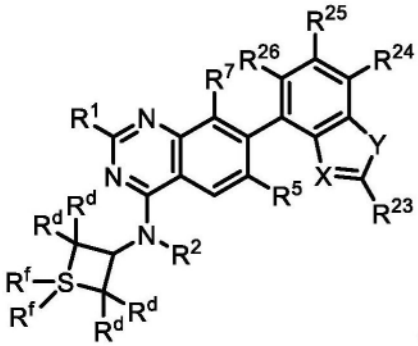
[2004] B44.如实施方案B1-B43中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1的化合物:



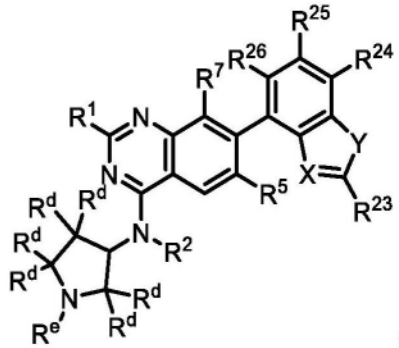
(IIA1)、



(IIB1)、

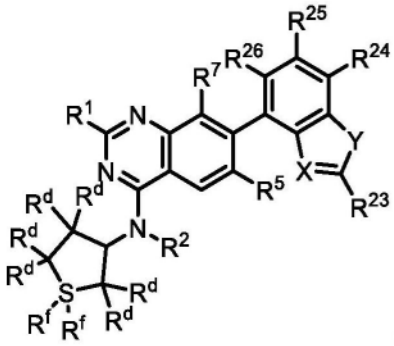


(IIC1)、

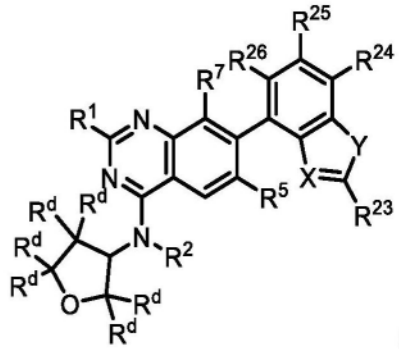


(IID1)、

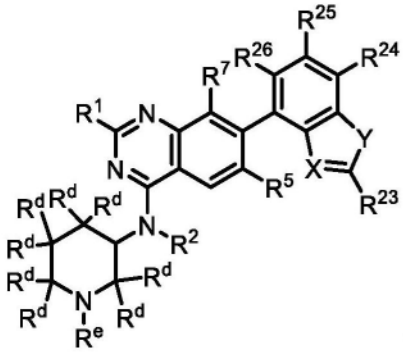
[2005]



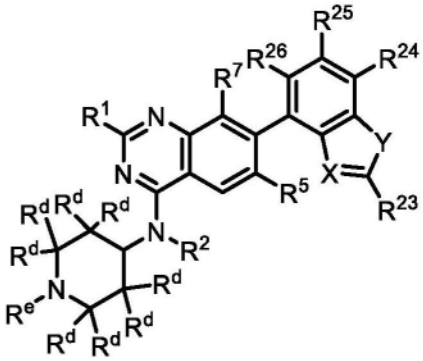
(IIE1)、



(IIF1)、

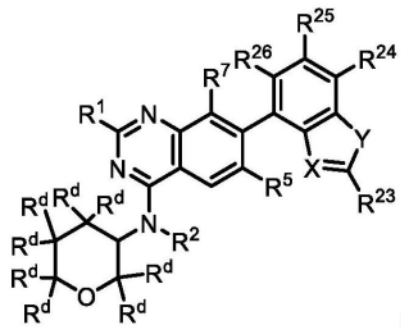


(IIG1)、

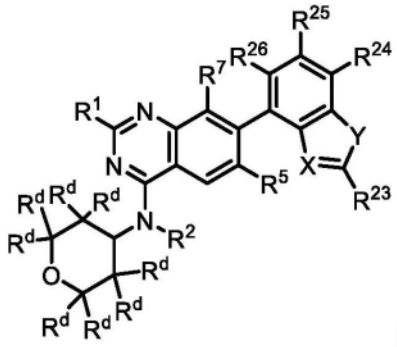


(IIH1)、

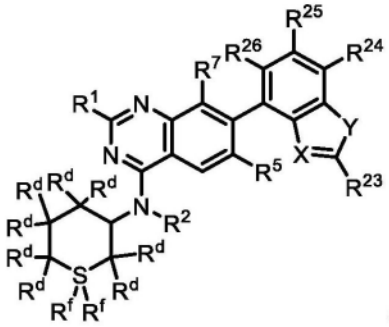
[2006]



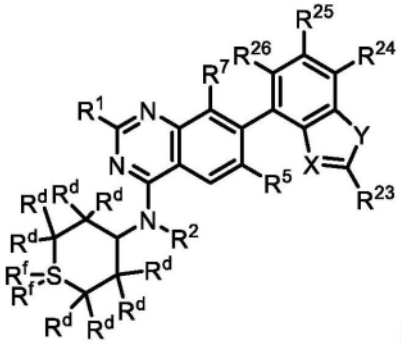
(IIJ1)、



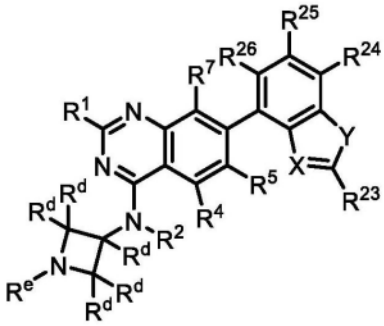
(IIK1)、



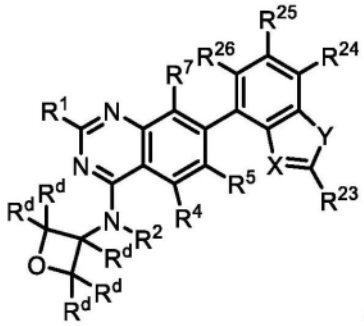
(IIL1)、



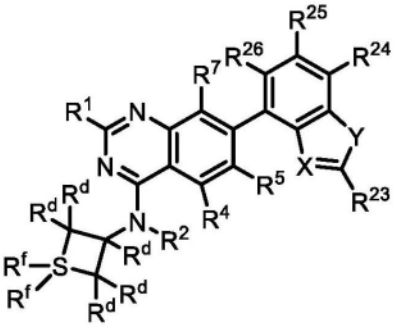
(IIM1)、



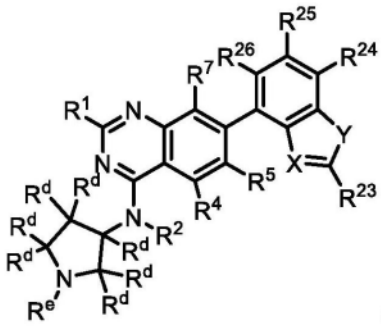
(IIN1)、



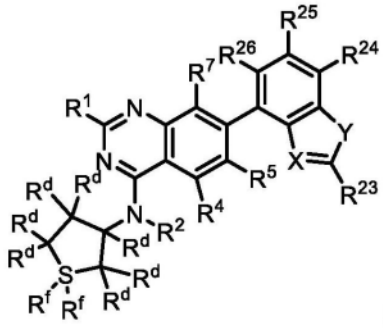
(IIP1)、



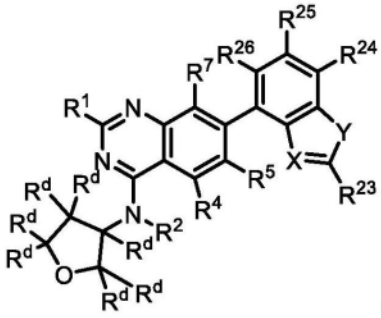
(IIQ1)、



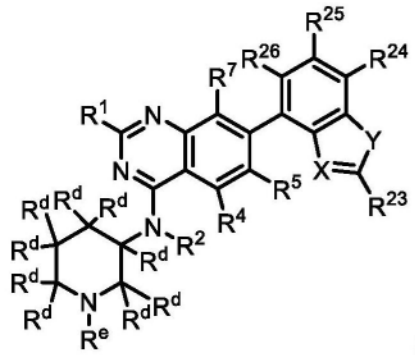
(IIR1)、



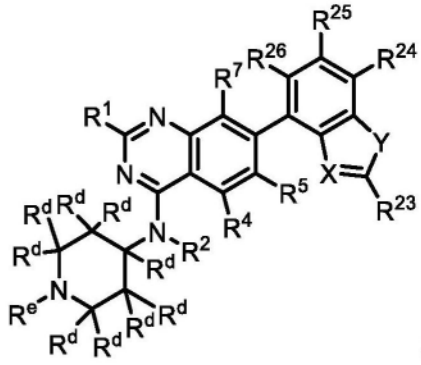
(IIS1)、



(IIT1)、

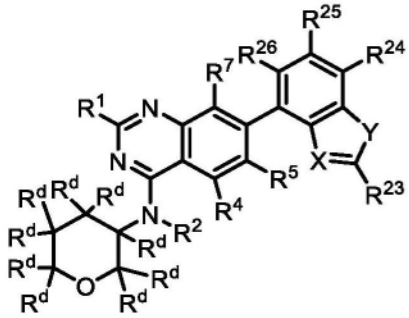


(IIU1)、

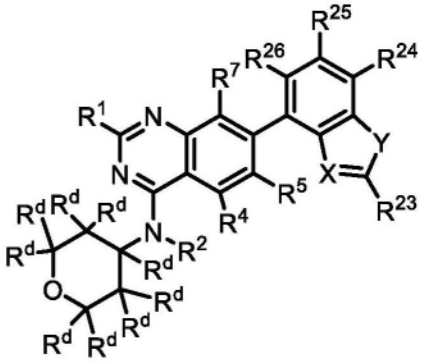


(IIV1)、

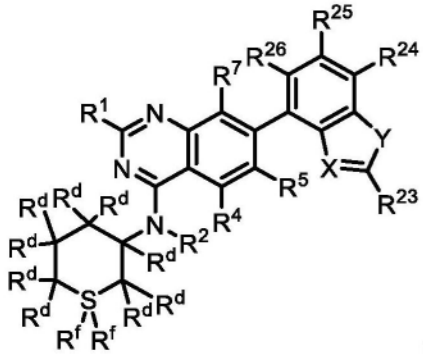
[2007]



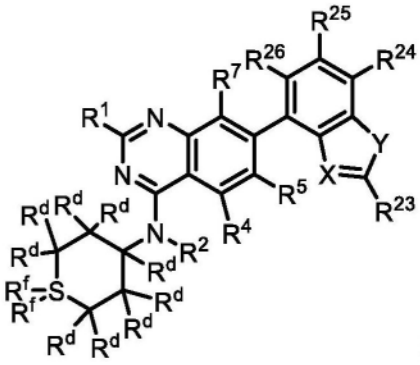
(IIW1)、



(IIX1)、



(IIY1)、



(IIZ1),

[2008] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2009] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2010] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[2011] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$;

[2012] X选自N和C-CN;

[2013] Y选自O和S;

[2014] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2015] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2016] B45.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2017] B46.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2018] B47.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2019] B48.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2020] B49.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2021] B50.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2022] B51.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2023] B52.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2024] B53.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2025] B54.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2026] B55.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIL1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2027] B56.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIM1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2028] B57.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIN1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2029] B58.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIP1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2030] B59.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIQ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2031] B60.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIR1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2032] B61.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIS1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2033] B62.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIT1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2034] B63.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIU1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2035] B64.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIV1的化合物或其

盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2036] B65.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIW1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2037] B66.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIX1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2038] B67.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIY1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2039] B68.如实施方案B44所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIZ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2040] B69.如实施方案B44-B68中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N$(R^{12})_2$。

[2041] B70.如实施方案B44-B69中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[2042] B71.如实施方案B14、B16、B22、B23、B26、B28、B34、B35、B47、B49、B55、B56、B59、B61、B67和B68中任一项所述的化合物,其中每个R^f为=O。

[2043] B72.如实施方案B14、B16、B22、B23、B26、B28、B34、B35、B47、B49、B55、B56、B59、B61、B67和B68中任一项所述的化合物,其中每个R^f不存在。

[2044] B73.如实施方案B12、B15、B18、B19、B24、B27、B30、B31、B45、B48、B51、B52、B57、B60、B63和B64中任一项所述的化合物,其中R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2045] B74.如实施方案B12、B15、B18、B19、B24、B27、B30、B31、B45、B48、B51、B52、B57、B60、B63和B64中任一项所述的化合物,其中R^e为-C(O)(3-6元碳环)。

[2046] B75.如实施方案B12-B74中任一项所述的化合物,其中每个R^d为H。

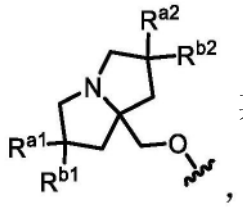
[2047] B76.如实施方案B12-B74中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

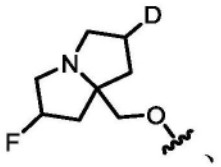
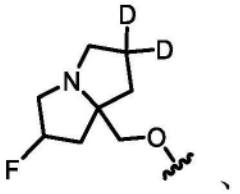
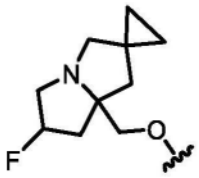
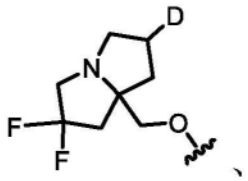
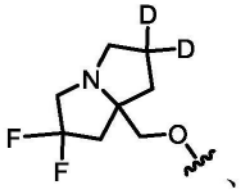
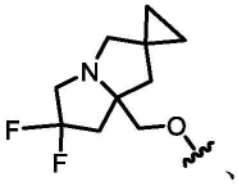
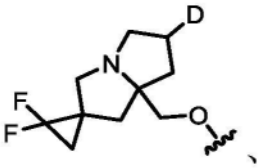
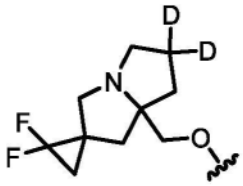
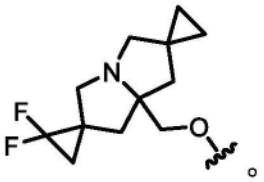
[2048] B77.如实施方案B1-B76中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

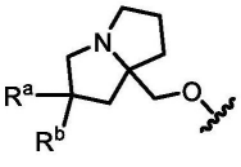
[2049] B78.如实施方案B1-B76中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

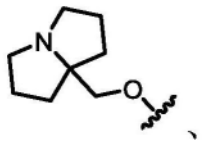
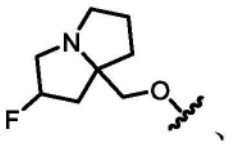
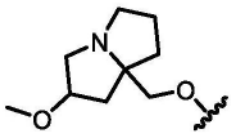
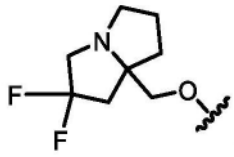
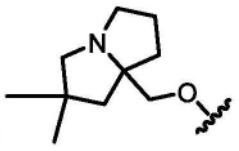
[2050] B79.如实施方案B78所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

[2051] B80.如实施方案B1-B79中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

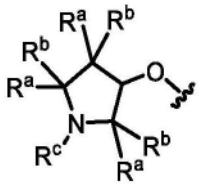
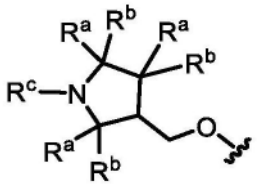
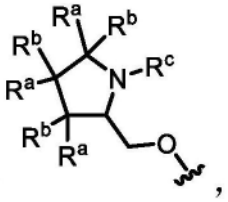
[2052] B81.如实施方案B80所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2053] B82.如实施方案B81所述的化合物,其中R^1选自:、、、、、、、和。

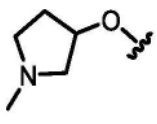
[2054] B83.如实施方案B80所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

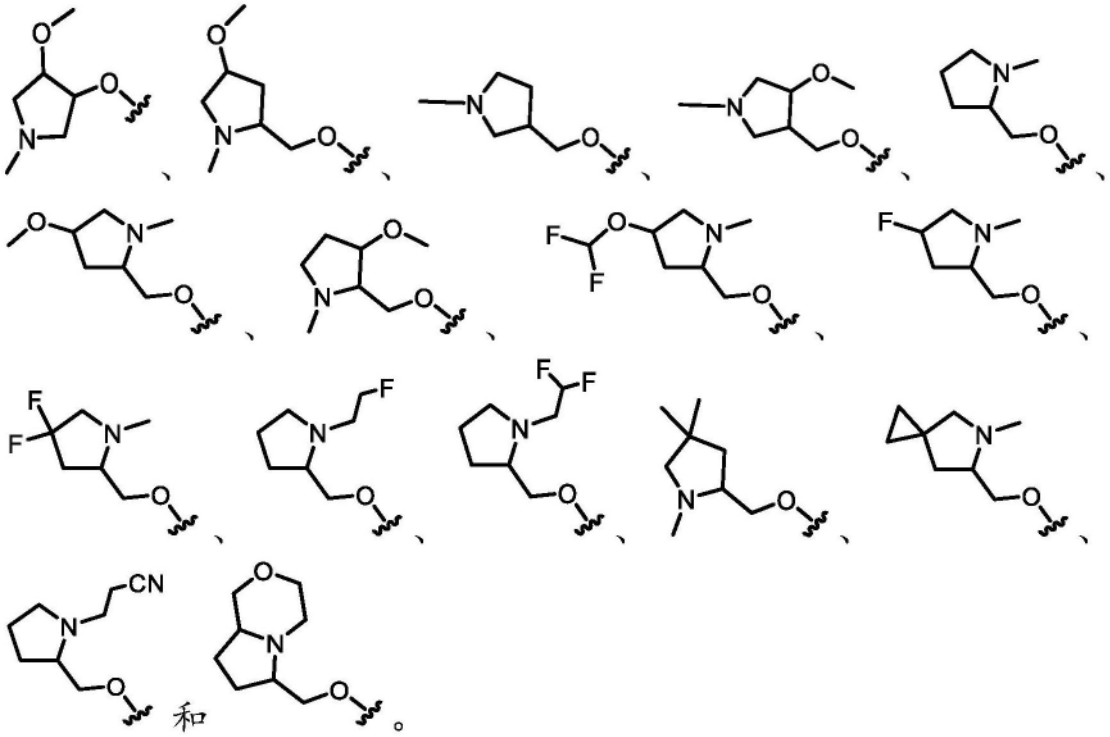
[2055] B84.如实施方案B83所述的化合物,其中R^1选自:、、、、和。

[2056] B85.如实施方案B80所述的化合物,其中R^1选自:

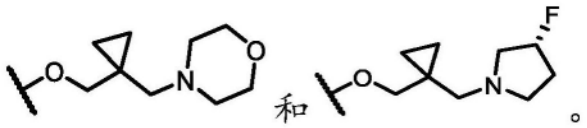
[2057] 、和,

[2058] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2059] B86.如实施方案B85所述的化合物,其中R^1选自:、



[2060] B87.如实施方案B1-B79中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[2061] B88.如实施方案B1-B87中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[2062] B89.如实施方案B1-B87中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2063] B90.如实施方案B1-B87中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

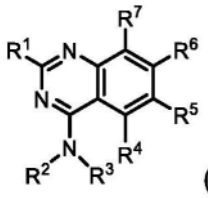
[2064] B91.如实施方案B90所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2065] B92.如实施方案B91所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

[2066] B93.如实施方案B92所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

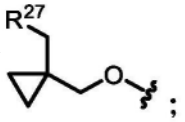
[2067] B94.如实施方案B1-B93中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表1中所包括的化合物。

[2068] B95.一种由式III'表示的化合物:

[2069] 

(III')

[2070] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2071] R^1选自$-OR^8$和;

[2072] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环;

[2073] R^4为H;

[2074] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2075] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2076] R^7选自卤素;

[2077] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2078] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2079] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2080] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[2081] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2082] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

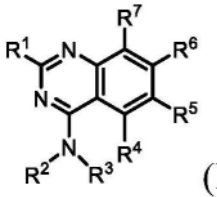
[2083] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2084] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

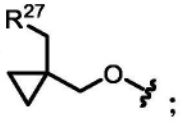
[2085] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2086] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2087] B96.一种由式III表示的化合物:

[2088] 
(III)

[2089] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2090] R^1选自-OR^8和;

[2091] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代;

[2092] R^4为H;

[2093] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2094] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2095] R^7选自卤素;

[2096] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2097] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2098] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2099] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[2100] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2101] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2102] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2103] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[2104] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2105] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2106] B97.如实施方案B95或B96所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成4-7元杂环。

[2107] B98.如实施方案B97所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环。

[2108] B99.如实施方案B98所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代。

[2109] B100.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吡咯烷。

[2110] B101.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的氮杂环丁烷。

[2111] B102.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌啶。

[2112] B103.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌嗪。

[2113] B104.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吗啉或硫代吗啉。

[2114] B105.如实施方案B95-B99中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环。

[2115] B106.如实施方案B95-B105中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2116] B107.如实施方案B95-B106中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2117] B108.如实施方案B95-B105中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的4-7元杂环。

[2118] B109.如实施方案B95或B96所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成桥联杂环。

[2119] B110.如实施方案B109所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环。

[2120] B111.如实施方案B110所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环被1-4个R^{11}取代。

[2121] B112.如实施方案B109-B111中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌啶。

[2122] B113.如实施方案B109-B111中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌嗪。

[2123] B114.如实施方案B109-B111中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联吗啉或硫代吗啉。

[2124] B115.如实施方案B109-B114中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2125] B116.如实施方案B109-B115中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2126] B117.如实施方案B109-B114中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的桥联杂环。

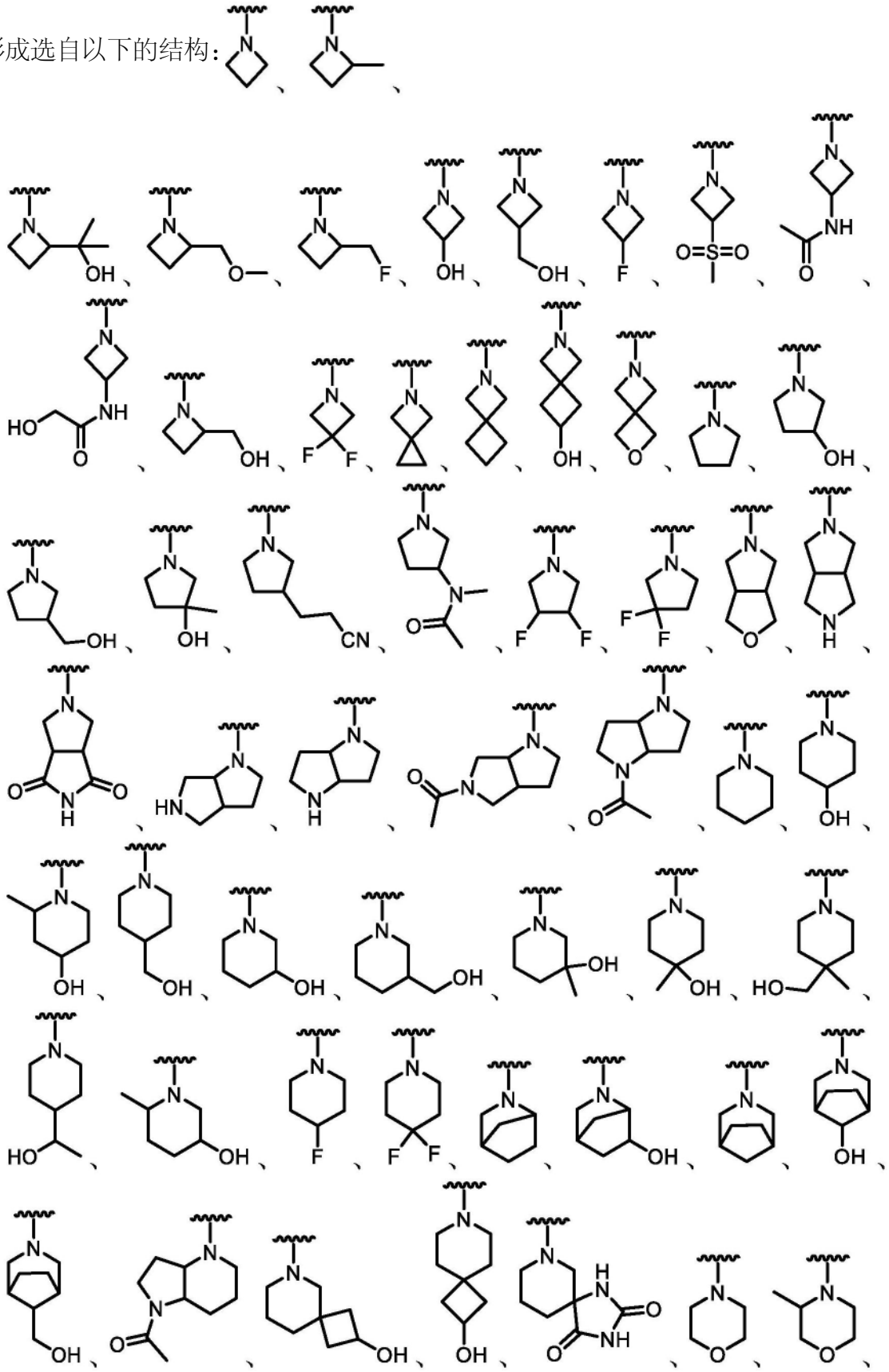
[2127] B118.如实施方案B95或B96所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成螺环。

[2128] B119.如实施方案B95或B96所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系。

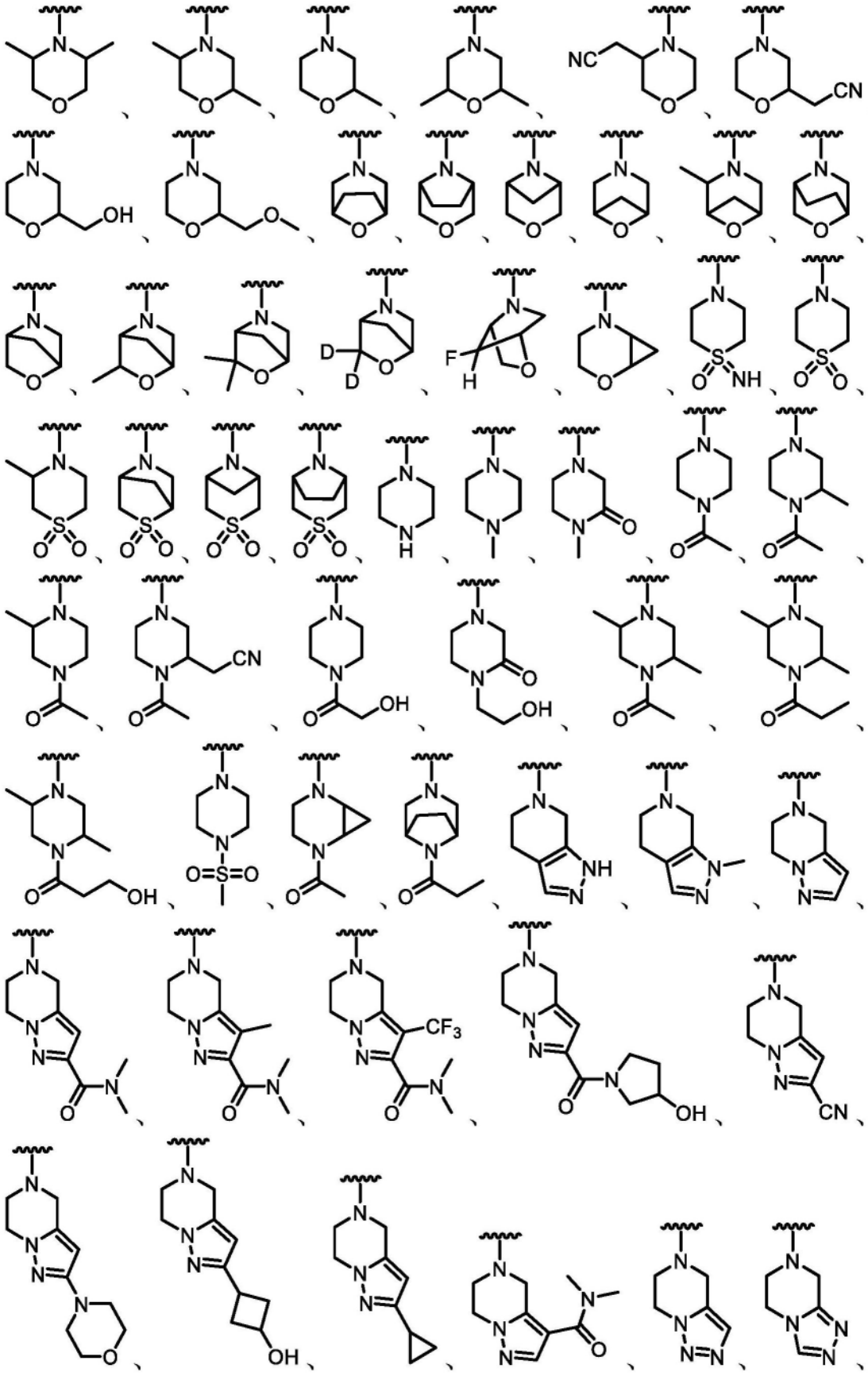
[2129] 120.如实施方案B95-B107、B109-B116、B118和B119中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

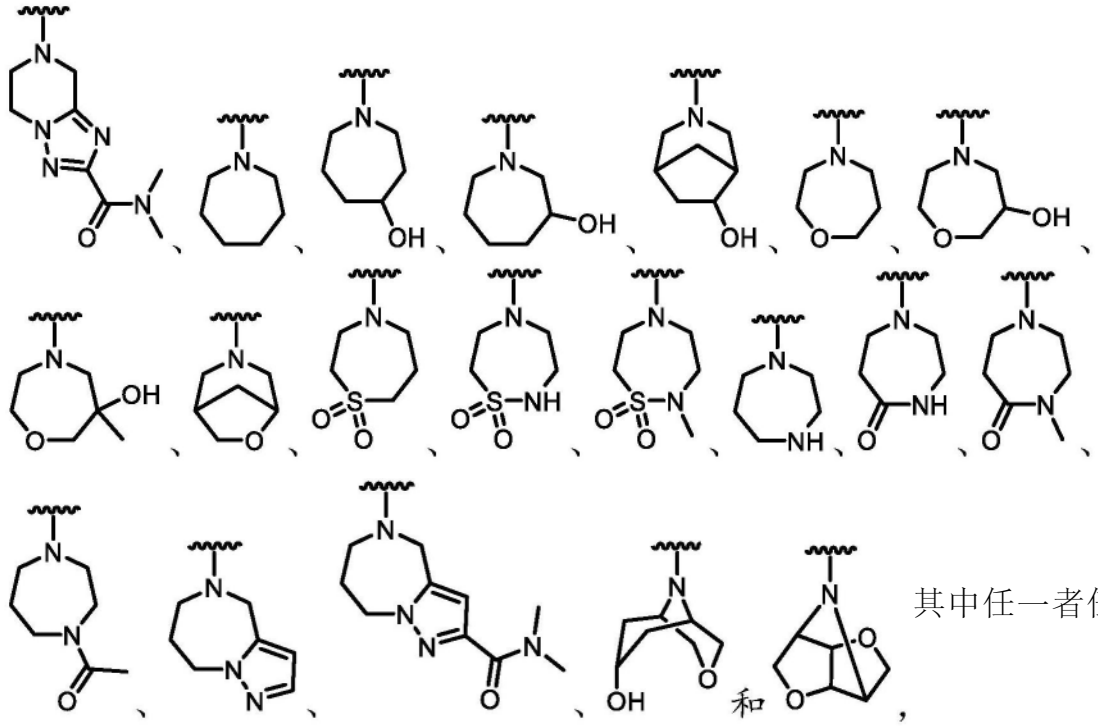
[2130] B121.如实施方案B120所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2131] B122.如实施方案B95-B121中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成选自以下的结构:



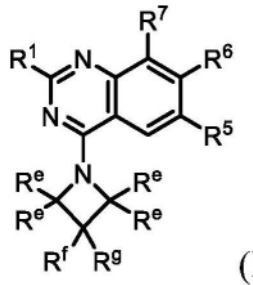
[2132]





其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{11}取代。

[2133] B123.如实施方案B95-B122中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIA的化合物:

[2134] 

(IIIA),

[2135] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2136] 每个R^e独立地选自氘、氢、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[2137] R^f和R^g各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或

[2138] R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2139] B124.如实施方案B123所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-N

(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2140] B125.如实施方案B123所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2141] B126.如实施方案B123-B125中任一项所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2142] B127.如实施方案B123-B126中任一项所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2143] B128.如实施方案B127所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。

[2144] B129.如实施方案B127所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

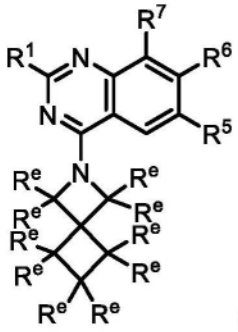
[2145] B130.如实施方案B127所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2146] B131.如实施方案B130所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2147] B132.如实施方案B127所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2148] B133.如实施方案B132所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的氧杂环丁烷:-OR^{12}、=0、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(0)(C_{1-6}烷基)、-$S(0)_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(0)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2149] B134.如实施方案B95-B122中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIB的化合物:

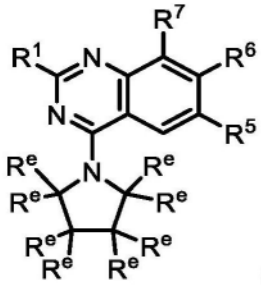
[2150]  (IIIB),

[2151] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2152] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2153] B135.如实施方案B134所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2154] B136.如实施方案B95-B122中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC的化合物:

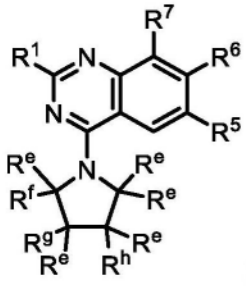
[2155]  (IIIC),

[2156] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2157] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2158] B137.如实施方案B136所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2159] B138.如实施方案B95-B122中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC1的化合物:

[2160]  (IIIC1),

[2161] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2162] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚

烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[2163] R^f、R^g和R^h各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任选地其中

[2164] (i)R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;或

[2165] (ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2166] B139.如实施方案B138所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2167] B140.如实施方案B138或B139所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2168] B141.如实施方案B140所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2169] B142.如实施方案B140所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

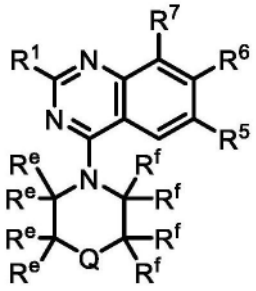
[2170] B143.如实施方案B138或B139所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2171] B144.如实施方案B143所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2172] B145.如实施方案B143所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)

(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2173] B146.如实施方案B95-B122中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIID的化合物:

[2174] 
(IIID),

[2175] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2176] Q选自CR^hR^j、NR^g、O、S和SO_2;

[2177] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[2178] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[2179] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[2180] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

[2181] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

[2182] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;

[2183] R^g在存在时为R^{11};并且

[2184] R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2185] B147.如实施方案B146所述的化合物,其中Q为NR^g。

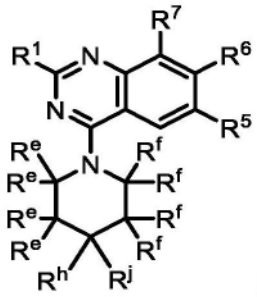
[2186] B148.如实施方案B147所述的化合物,其中R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2187] B149.如实施方案B146所述的化合物,其中Q为O、S或SO_2。

[2188] B150.如实施方案B149所述的化合物,其中Q为O。

[2189] B151.如实施方案B146所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[2190] B152.如实施方案B151所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIE的化合物:

[2191]  (IIIE),

[2192] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2193] B153.如实施方案B152所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2194] B154.如实施方案B152或B153所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

[2195] B155.如实施方案B152-B154中任一项所述的化合物,其中R^h和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2196] B156.如实施方案B152-B154中任一项所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

[2197] B157.如实施方案B152所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成3-4元碳环或杂环。

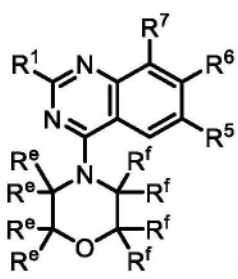
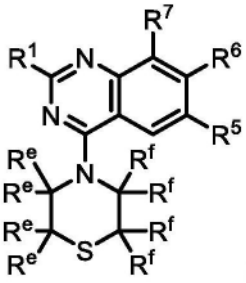
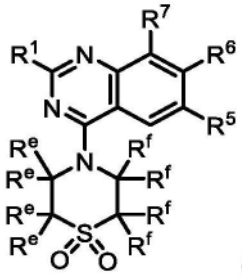
[2198] B158.如实施方案B157所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代的3-4元碳环或杂环。

[2199] B159.如实施方案B157所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2200] B160.如实施方案B157-B159中任一项所述的化合物,其中并无一个或多个R^e和/或一个或多个R^f的组合连接在一起以形成环。

[2201] B161.如实施方案B157-B160中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

[2202] B162.如实施方案B146所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物:

[2203]  (IIIF)、 (IIIG)或 (IIIH),

[2204] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2205] B163.如实施方案B162所述的化合物,其中所述化合物为式IIIF化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

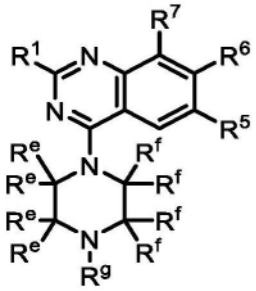
[2206] B164.如实施方案B162所述的化合物,其中所述化合物为式IIIG化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2207] B165.如实施方案B162所述的化合物,其中所述化合物为式IIIH化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2208] B166.如实施方案B162-B165中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2209] B167.如实施方案B162-B165中任一项所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2210] B168.如实施方案B146所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIJ的化合物:

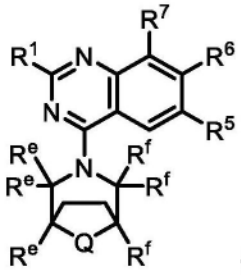
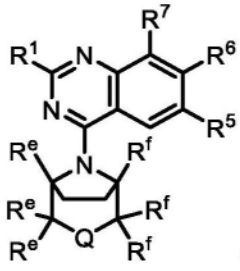
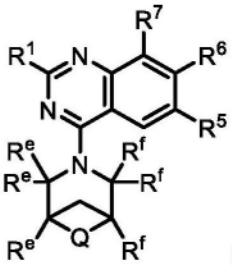
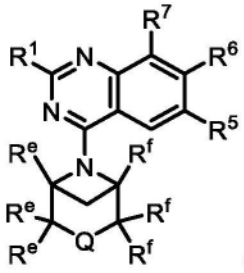
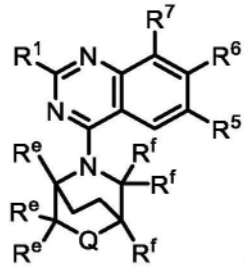
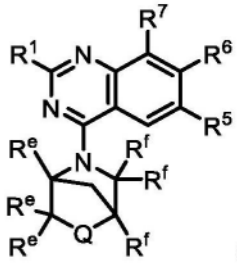
[2211]  (IIIJ),

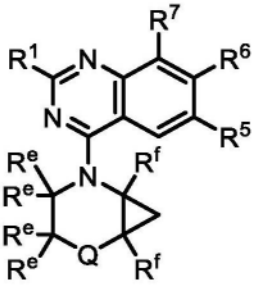
[2212] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2213] B169.如实施方案B168所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2214] B170.如实施方案B168所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2215] B171.如实施方案B146-B170中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR的化合物:

[2216]  (IIIK)、 (IIIL)、 (IIIM)、 (IIIN)、 (IIIP)、 (IIIQ)或

[2217]  (IIIR),

[2218] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2219] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;

[2220] R^g在存在时为R^{11};并且

[2221] R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢。

[2222] B172.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIK化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2223] B173.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIL化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2224] B174.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIM化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2225] B175.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIN化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2226] B176.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIP化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2227] B177.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIQ化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2228] B178.如实施方案B171所述的化合物,其中所述化合物为式IIIR化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2229] B179.如实施方案B171-B178中任一项所述的化合物,其中Q选自CR^hR^j、NR^g和O。

[2230] B180.如实施方案B179所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[2231] B181.如实施方案B180所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

[2232] B182.如实施方案B181所述的化合物,其中R^h和/或R^j选自-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2233] B183.如实施方案B181所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

[2234] B184.如实施方案B179所述的化合物,其中Q为NR^g。

[2235] B185.如实施方案B184所述的化合物,其中R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2236] B186.如实施方案B179所述的化合物,其中Q为O。

[2237] B187.如实施方案B171-B178中任一项所述的化合物,其中Q为S或SO_2。

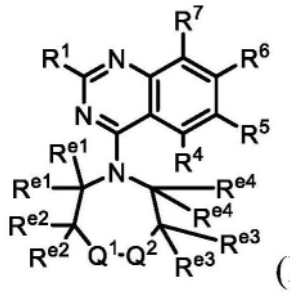
[2238] B188.如实施方案B171-B187中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2239] B189.如实施方案B188所述的化合物,其中R^e和/或R^f选自氘、-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2240] B190.如实施方案B188所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

[2241] B191.如实施方案B146-B170中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式

IIIS的化合物：

[2242] 
(IIIS)

[2243] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

[2244] Q^1选自NR^{g1}、O、$SR^h{}_2$和CR^iR^j；

[2245] Q^2选自NR^{g2}、O、$SR^h{}_2$和CR^iR^j；

[2246] R^{g1}和R^{g2}在存在时独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

[2247] 每个R^h不存在或在存在时独立地选自=O、=N(R^{14})和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代；

[2248] 每个R^i和R^j在存在时独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[2249] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,

[2250] 其中

[2251] (i)R^{e2}和R^{e3}任选地连接在一起以形成5-6元环;或

[2252] (ii)当Q^2为NR^{g2}时,R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2253] B192.如实施方案B191所述的化合物,其中Q^1和Q^2各自为CR^iR^j。

[2254] B193.如实施方案B192所述的化合物,其中至少一个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2255] B194.如实施方案B193所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[2256] B195.如实施方案B192所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[2257] B196.如实施方案B191所述的化合物,其中Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2}。

[2258] B197.如实施方案B196所述的化合物,其中R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起

以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基。

[2259] B198.如实施方案B196所述的化合物,其中R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2260] B199.如实施方案B191所述的化合物,其中Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1}。

[2261] B200.如实施方案B199所述的化合物,其中R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2262] B201.如实施方案B199或B200所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[2263] B202.如实施方案B191所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O。

[2264] B203.如实施方案B202所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[2265] B204.如实施方案B202所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[2266] B205.如实施方案B191所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2。

[2267] B206.如实施方案B205所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[2268] B207.如实施方案B205所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[2269] B208.如实施方案B205-B207中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

[2270] B209.如实施方案B192-B208中任一项所述的化合物,其中每个R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2271] B210.如实施方案B209所述的化合物,其中每个R^i和R^j为氢。

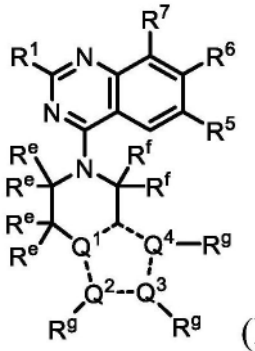
[2272] B211.如实施方案B191所述的化合物,其中(i)NR^{g1}和Q^2为SR^h_2,或(ii)NR^{g2}和Q^1为SR^h_2。

[2273] B212.如实施方案B211所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[2274] B213.如实施方案B211所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[2275] B214.如实施方案B211-B213中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

[2276] B215.如实施方案B146-B170中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIT的化合物:

[2277] 
(IIIT),

[2278] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2279] 虚线表示单键或双键,使得含有Q^1、Q^2、Q^3和Q^4的环为芳族;

[2280] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4独立地选自C和N,其中Q^1、Q^2、Q^3和Q^4中的至少一者为N;

[2281] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;并且

[2282] 每个R^g不存在或独立地选自R^{11}和氢。

[2283] B216.如实施方案B215所述的化合物,其中Q^1为C。

[2284] B217.如实施方案B216所述的化合物,其中Q^2为C,Q^3为N,并且Q^4为N。

[2285] B218.如实施方案B215所述的化合物,其中Q^1为N。

[2286] B219.如实施方案B218所述的化合物,其中Q^2为N,并且Q^3和Q^4为C。

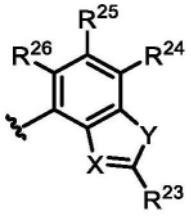
[2287] B220.如实施方案B218所述的化合物,其中Q^2和Q^3为N,并且Q^4为C。

[2288] B221.如实施方案B218所述的化合物,其中Q^3和Q^4为N,并且Q^2为C。

[2289] B222.如实施方案B218所述的化合物,其中Q^2和Q^4为N,并且Q^3为C。

[2290] B223.如实施方案B215-B222中任一项所述的化合物,其中每个R^g为氢或不存在。

[2291] B224.如实施方案B95-B223中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[2292] B225.如实施方案B224所述的化合物,其中R^6选自:其中:

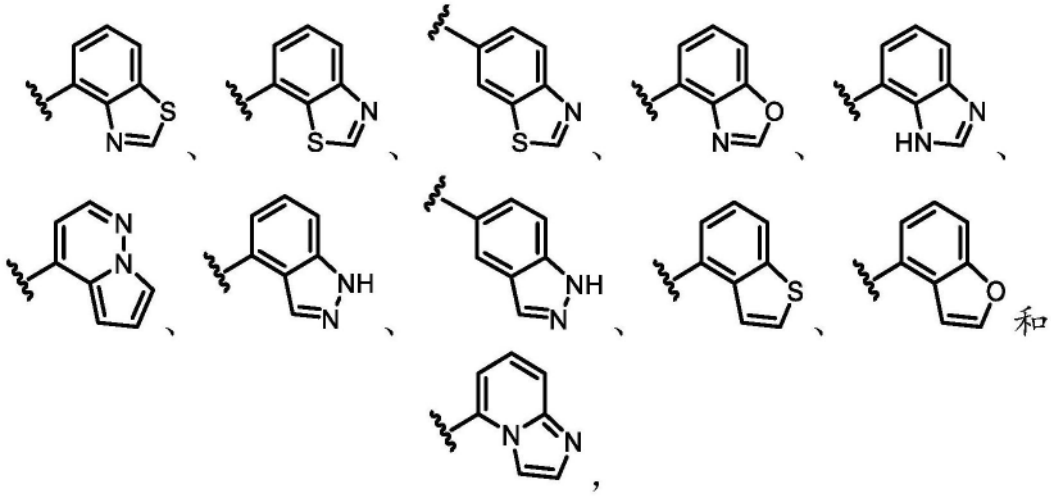
[2293] X选自N和C-CN;

[2294] Y选自O和S;

[2295] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

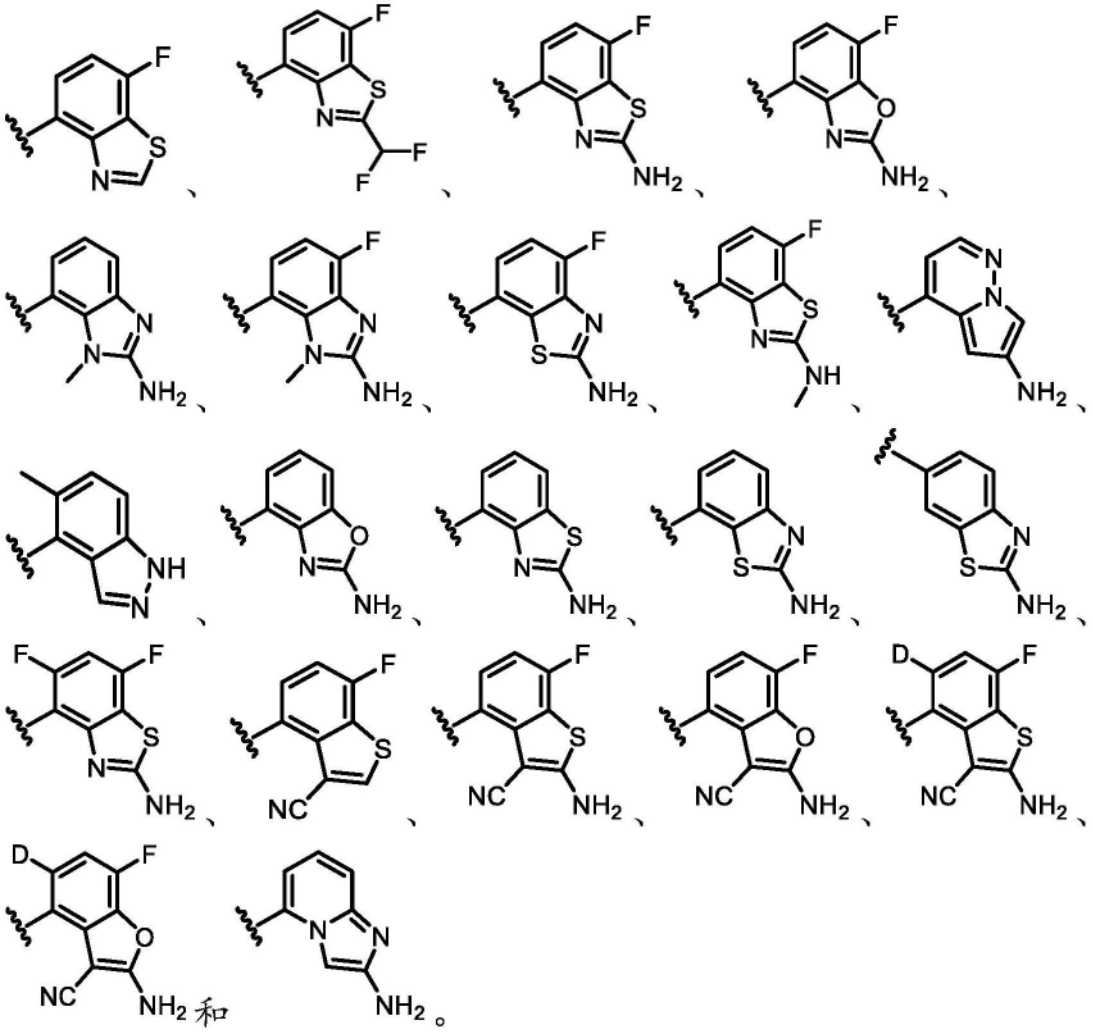
[2296] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2297] B226.如实施方案B224或B225所述的化合物,其中R^6选自:

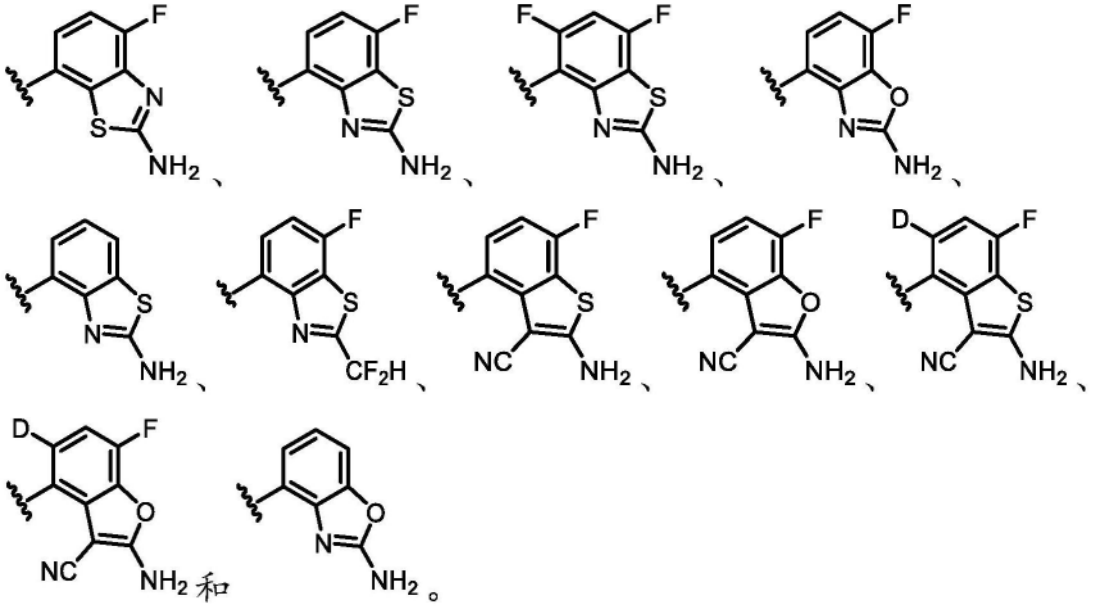
[2298] 

[2299] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[2300] B227.如实施方案B224-B226中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

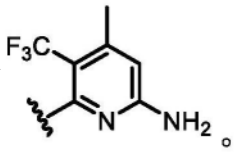


[2301] B228.如实施方案B224-B227中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

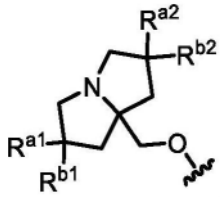


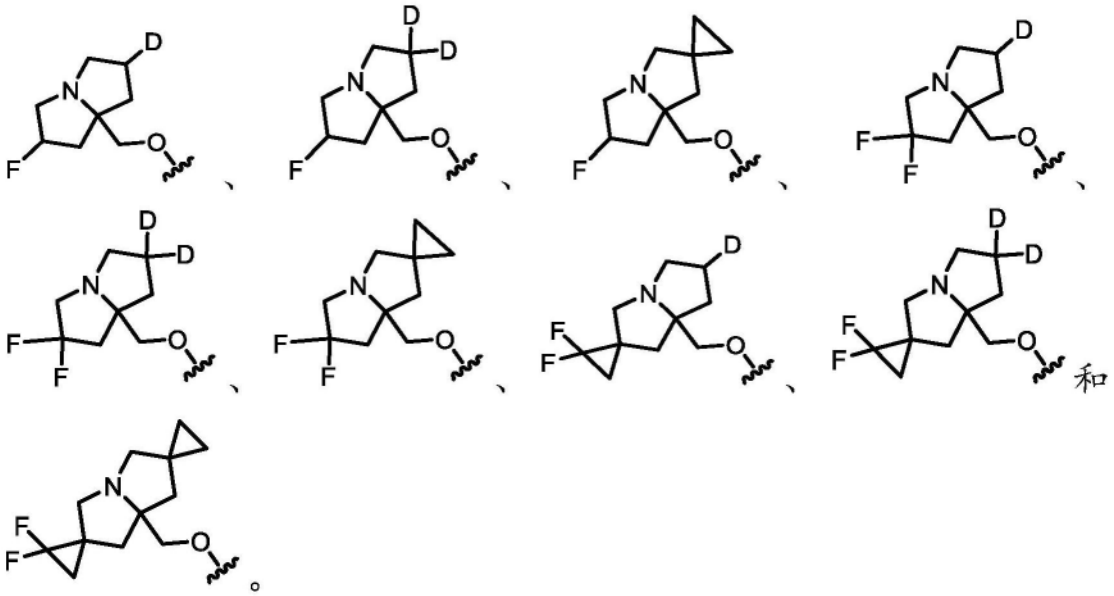
[2302] B229.如实施方案B95-B223中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

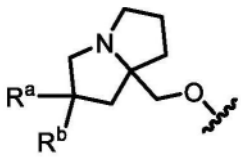
[2303] B230.如实施方案B229所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

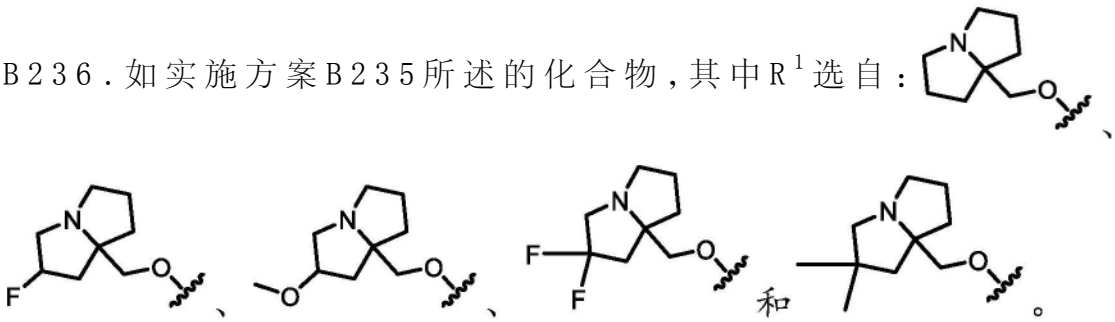
[2304] B231.如实施方案B230所述的化合物,其中R^6具有结构。

[2305] B232.如实施方案B95-B231中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

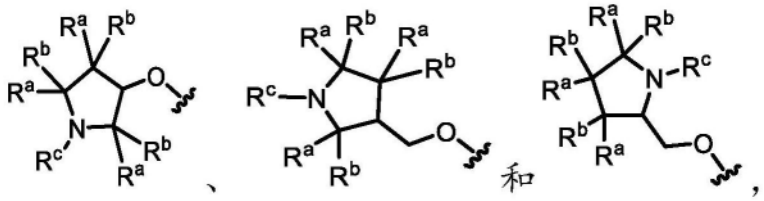
[2306] B233.如实施方案B232所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2307] B234.如实施方案B233所述的化合物,其中R^1选自:和。

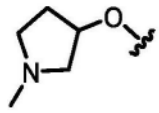
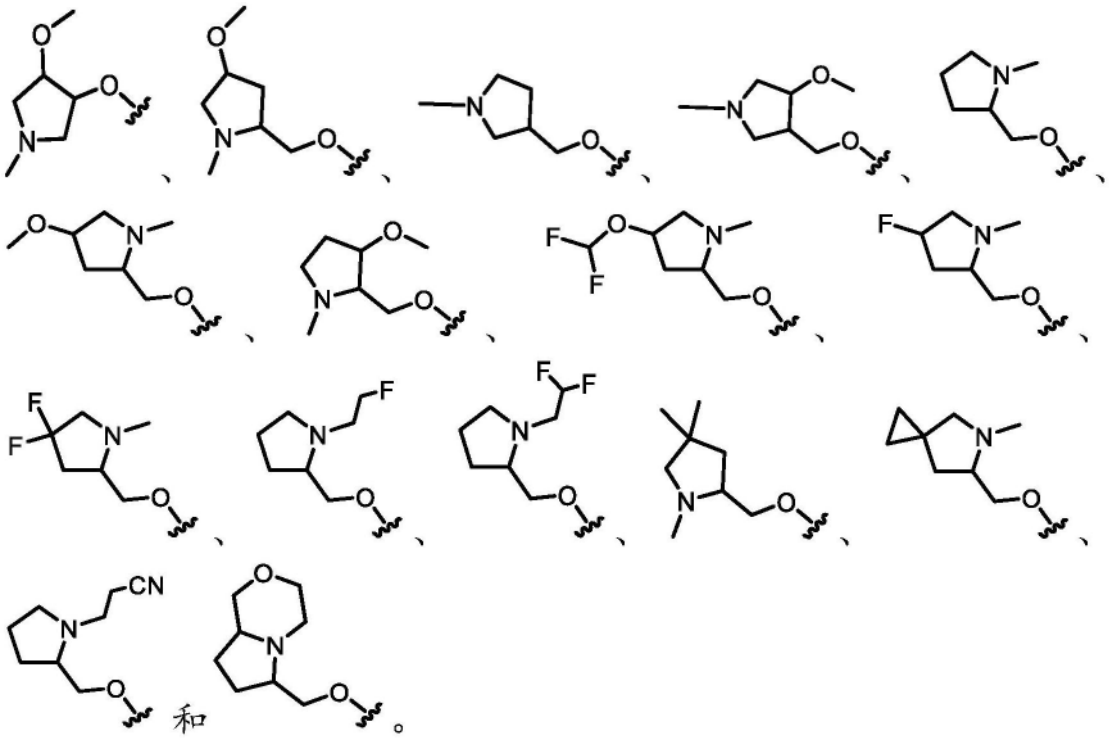
[2308] B235.如实施方案B232所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

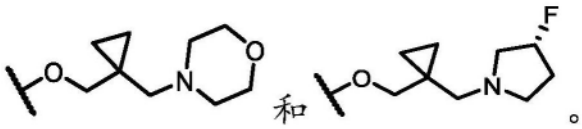
[2309] B236.如实施方案B235所述的化合物,其中R^1选自:和。

[2310] B237.如实施方案B232所述的化合物,其中R^1选自:

[2311] 

[2312] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2313] B238.如实施方案B237所述的化合物,其中R^1选自:、和。

[2314] B239.如实施方案B95-B231中任一项所述的化合物,其中R^1选自和。

[2315] B240.如实施方案B95-B239中任一项所述的化合物,其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2316] B241.如实施方案B95-B240中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2317] B242.如实施方案B95-B240中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

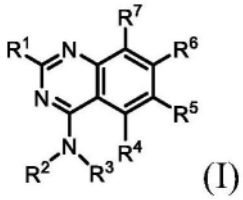
[2318] B243.如实施方案B242所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2319] B244.如实施方案B243所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

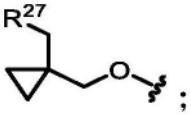
[2320] B245.如实施方案B244所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

[2321] B246.如实施方案B95-B245中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表2中所包括的化合物。

[2322] B247.一种由式I表示的化合物:

[2323] 
(I)

[2324] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2325] R^1选自-OR^8和;

[2326] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2327] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

[2328] R^4为H;

[2329] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2330] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[2331] R^7选自卤素、-CN和H;

[2332] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2333] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2334] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2335] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[2336] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2337] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2338] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2339] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[2340] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2341] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

[2342] B248.如实施方案B247所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。

[2343] B249.如实施方案B248所述的化合物,其中R^3为被1-4个R^{10}取代的3-6元碳环。

[2344] B250.如实施方案B248所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丙烷。

[2345] B251.如实施方案B248所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丁烷。

[2346] B252.如实施方案B248所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环戊烷。

[2347] B253.如实施方案B248所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环己烷。

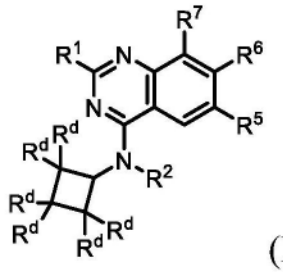
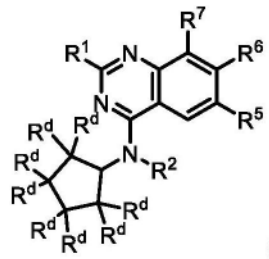
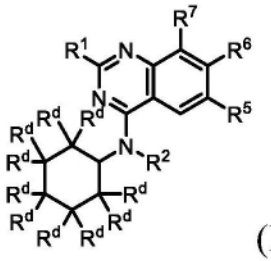
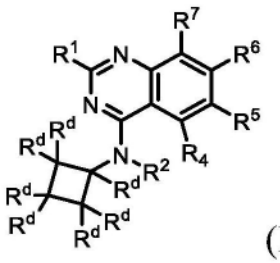
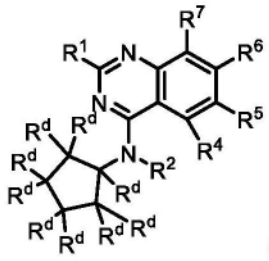
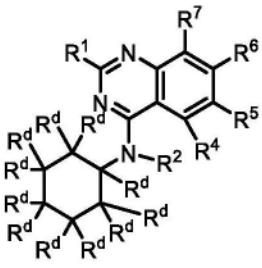
[2348] B254.如实施方案B247-B249中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环。

[2349] B255.如实施方案B247-B249中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环。

[2350] B256.如实施方案B247-B255中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2351] B257.如实施方案B247-B256中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2352] B258.如实施方案B247-B257中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA、IB、IC、ID、IE或IF的化合物:

[2353] (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF),

[2354] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2355] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2356] B259.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2357] B260.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2358] B261.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

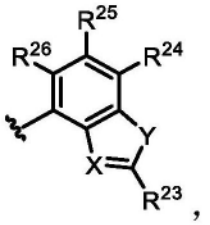
[2359] B262.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2360] B263.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2361] B264.如实施方案B258所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2362] B265.如实施方案B258-B264中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2363] B266.如实施方案B265所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2364] B267.如实施方案B247-B266中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

其中:

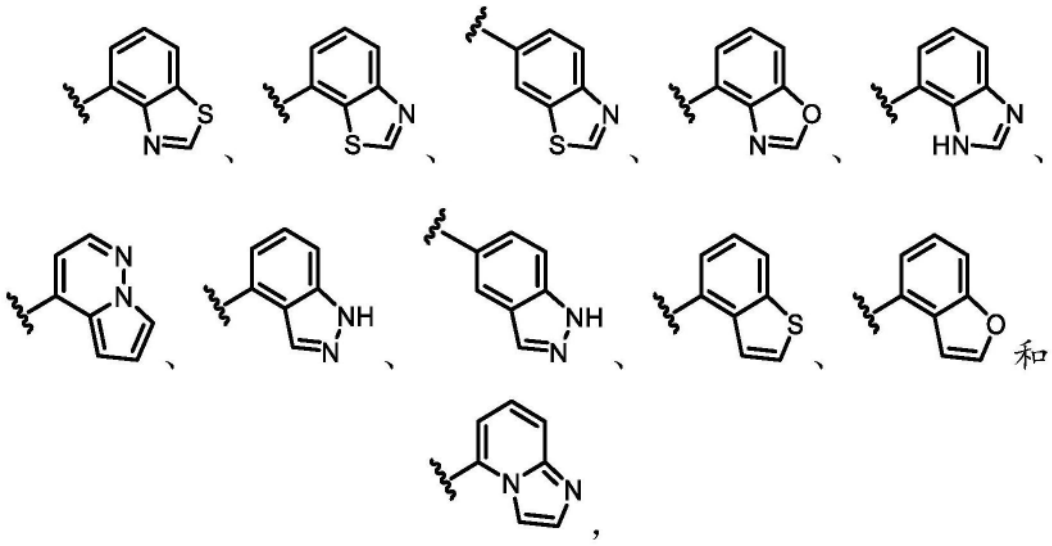
[2365] X选自N和C-CN;

[2366] Y选自O和S;

[2367] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

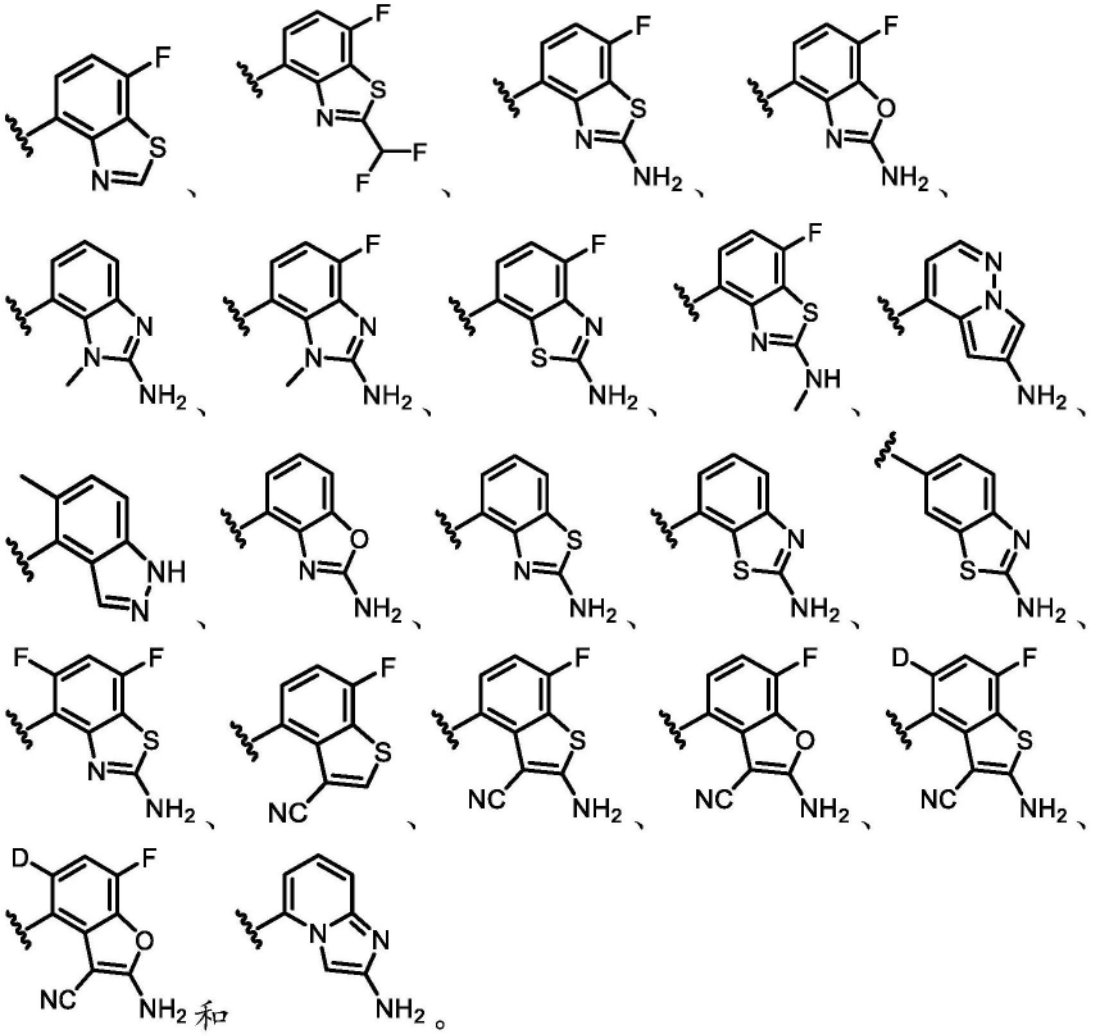
[2368] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2369] B268.如实施方案B247-B267中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

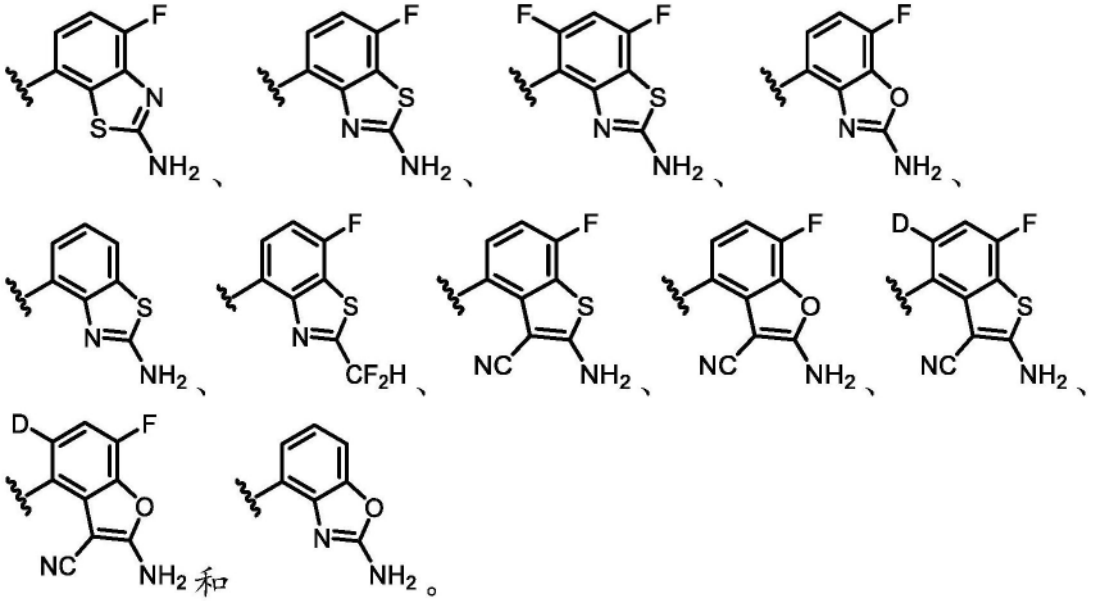
[2370] 

[2371] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

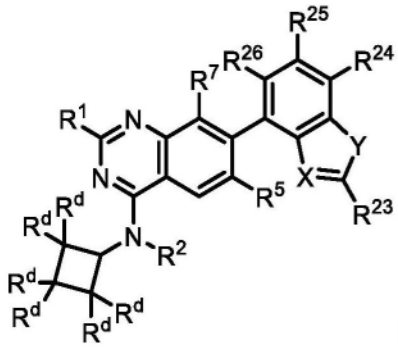
[2372] B269.如实施方案B247-B268中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



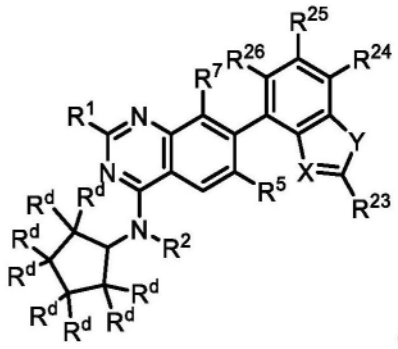
[2373] B270.如实施方案B247-B269中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[2374] B271.如实施方案B247-B270中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1的化合物:

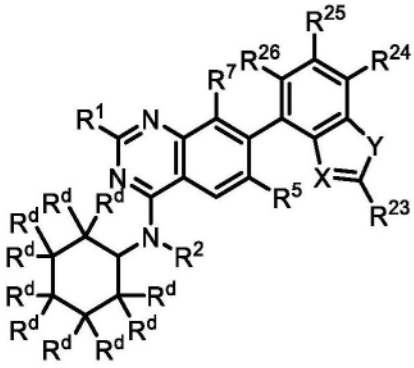


(IA1)、

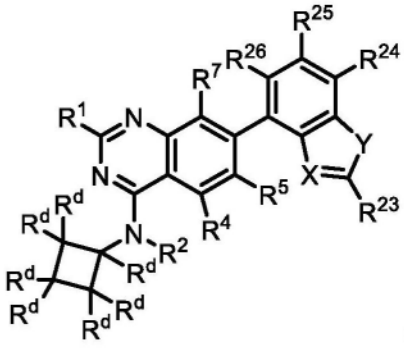


(IB1)、

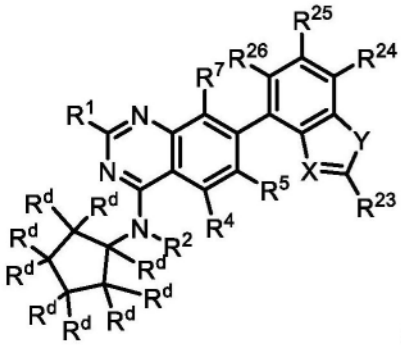
[2375]



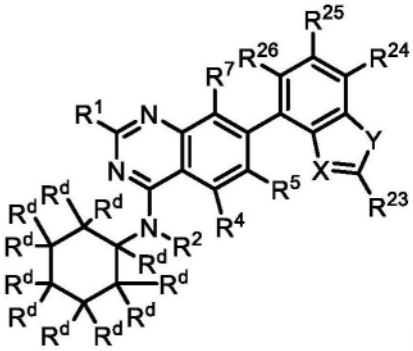
(IC1)、



(ID1)、



(IE1)、



(IF1),

[2376] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2377] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2378] X选自N和C-CN;

[2379] Y选自O和S;

[2380] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2381] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2382] B272.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2383] B273.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2384] B274.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC1的化合物或其

盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2385] B275.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

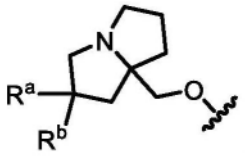
[2386] B276.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

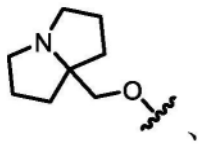
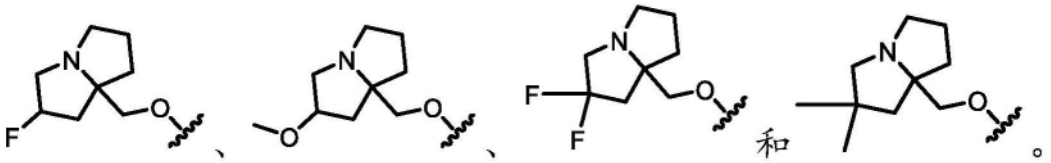
[2387] B277.如实施方案B271所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2388] B278.如实施方案B271-B277中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。

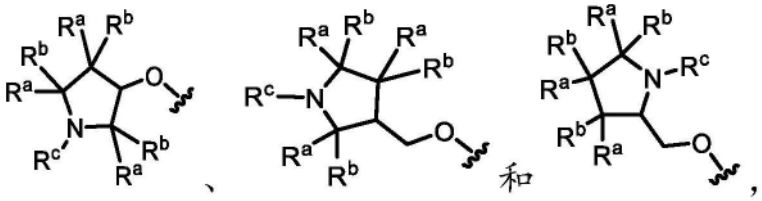
[2389] B279.如实施方案B271-B278中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[2390] B280.如实施方案B247-B279中任一项所述的化合物,其中R^1选自$-OR^8$。

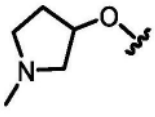
[2391] B281.如实施方案B280所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

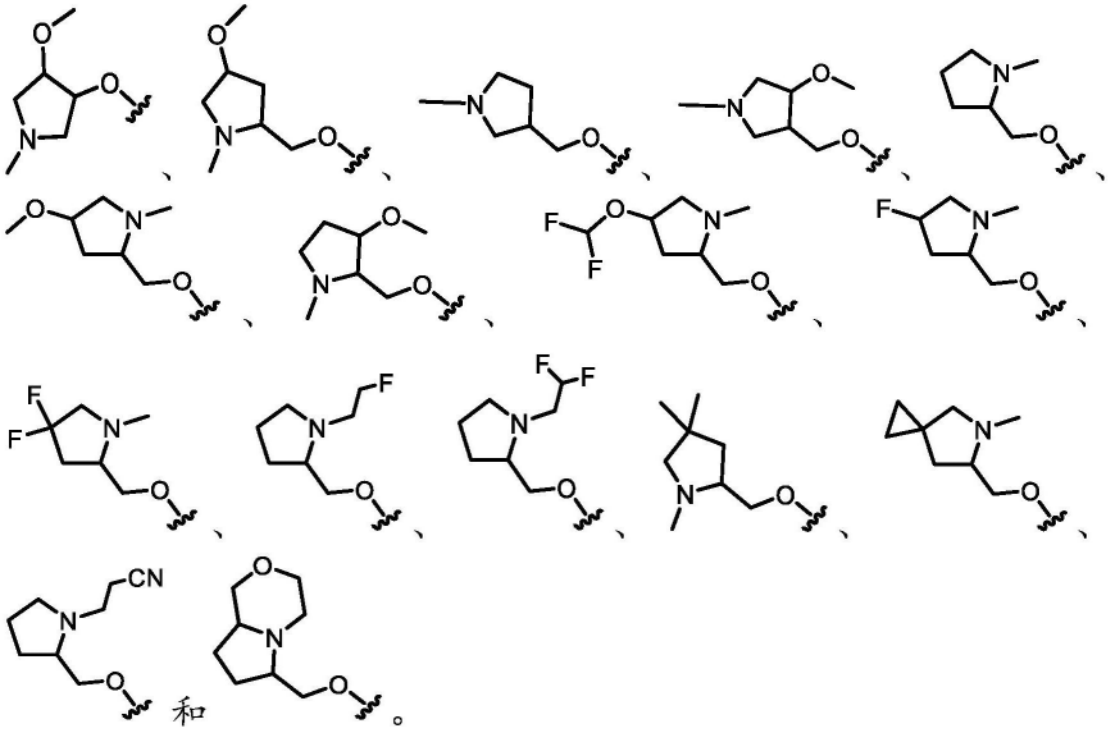
[2392] B282.如实施方案B281所述的化合物,其中R^1选自:、和。

[2393] B283.如实施方案B280所述的化合物,其中R^1选自:

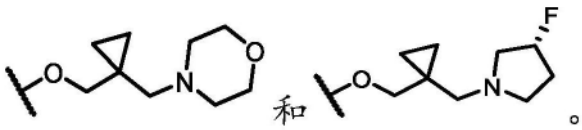
[2394] 

[2395] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

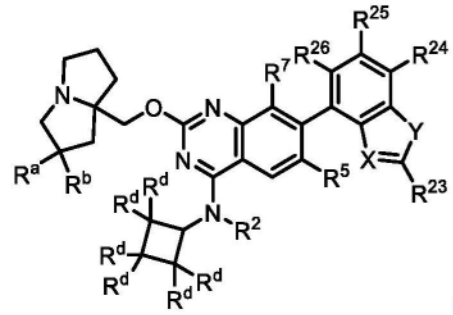
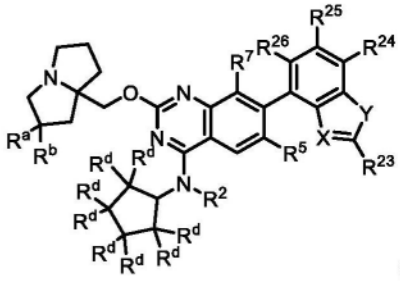
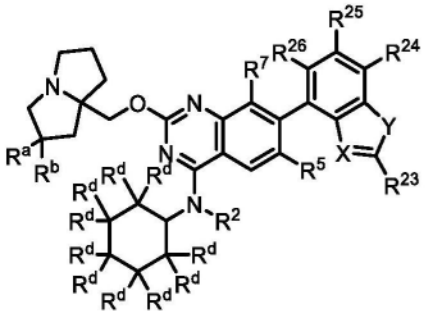
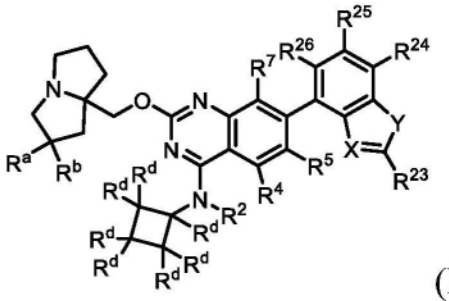
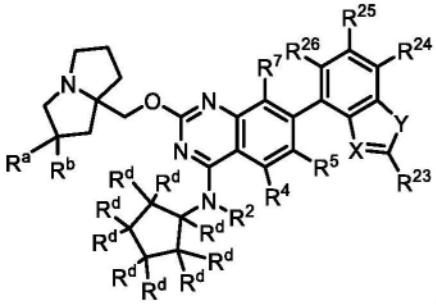
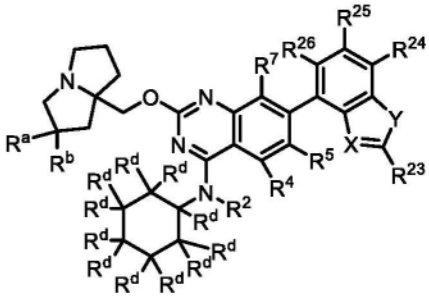
[2396] B284.如实施方案B283所述的化合物,其中R^1选自:、



[2397] B285.如实施方案B247-B279中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[2398] B286.如实施方案B247-B285中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2的化合物:

[2399] 
(IA2)、

(IB2)、

(IC2)、

(ID2)、

(IE2)、

(IF2),

[2400] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2401] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2402] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2403] X选自N和C-CN;

[2404] Y选自O和S;

[2405] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2406] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2407] B287.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2408] B288.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2409] B289.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2410] B290.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2411] B291.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2412] B292.如实施方案B286所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2413] B293.如实施方案B286-B292中任一项所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[2414] B294.如实施方案B286-B293中任一项所述的化合物,其中R^b为H。

[2415] B295.如实施方案B286-B294中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。

[2416] B296.如实施方案B286-B295中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[2417] B297.如实施方案B247-B296中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[2418] B298.如实施方案B247-B296中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2419] B299.如实施方案B298所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

[2420] B300.如实施方案B247-B299中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[2421] B301.如实施方案B247-B299中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2422] B302.如实施方案B247-B299中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2423] B303.如实施方案B302所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2424] B304.如实施方案B303所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

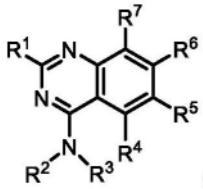
[2425] B305.如实施方案B304所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

[2426] B306.如实施方案B247-B305中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

[2427] B307.如实施方案B247-B305中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

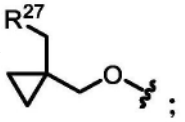
[2428] B308.如实施方案B247-B305中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

[2429] B309.一种由式IV表示的化合物:

[2430] 

(IV)

[2431] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2432] R^1选自$-OR^8$和

;

[2433] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2434] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[2435] R^4为H;

[2436] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2437] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[2438] R^7选自卤素、-CN和H;

[2439] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2440] 每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、5-6元杂芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2441] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2442] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[2443] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2444] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

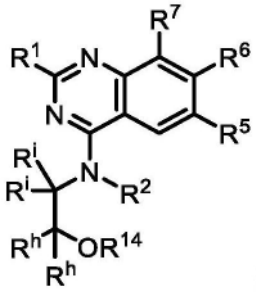
[2445] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2446] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[2447] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2448] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

[2449] B310.如实施方案B309所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVA的化合物:

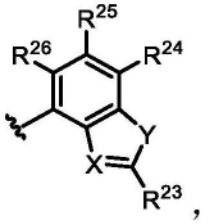
[2450] 
(IVA),

[2451] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2452] 每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10}。

[2453] B311.如实施方案B310所述的化合物,其中每个R^i和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2454] B312.如实施方案B310或B311所述的化合物,其中R^{14}为H。

[2455] B313.如实施方案B309-B312中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

其中:

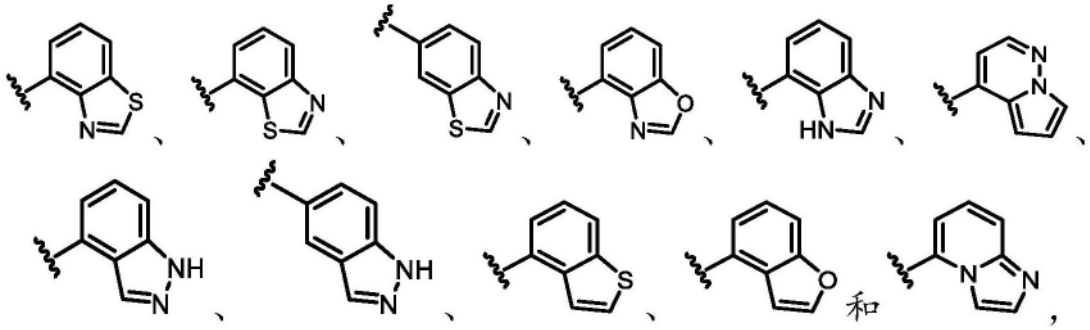
[2456] X选自N和C-CN;

[2457] Y选自O和S;

[2458] R^{23}选自-N$(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N$(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

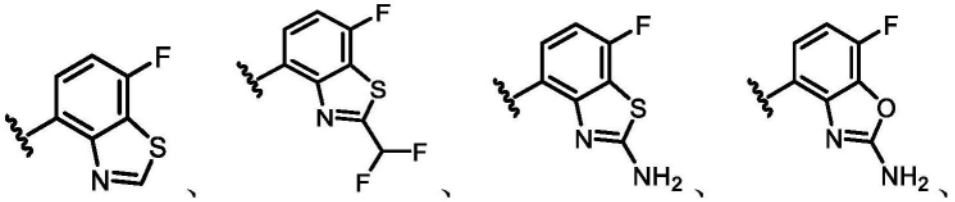
[2459] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

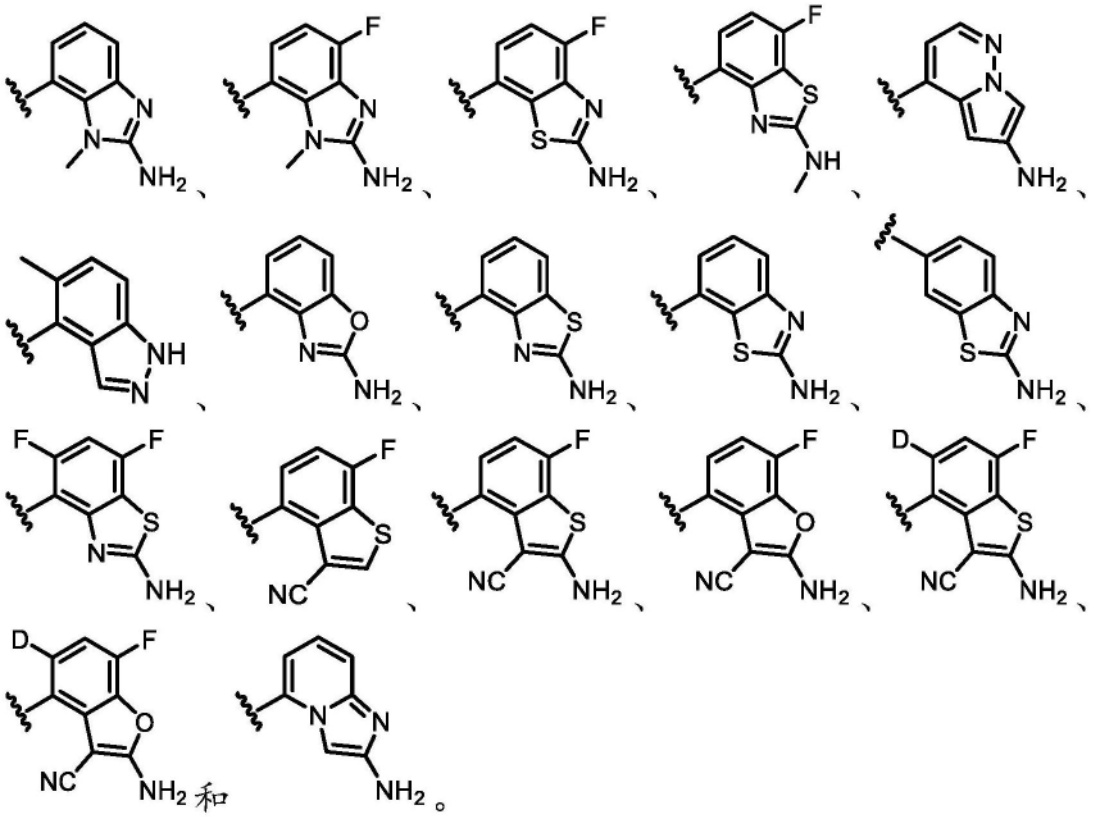
[2460] B314.如实施方案B309-B313中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

[2461] 

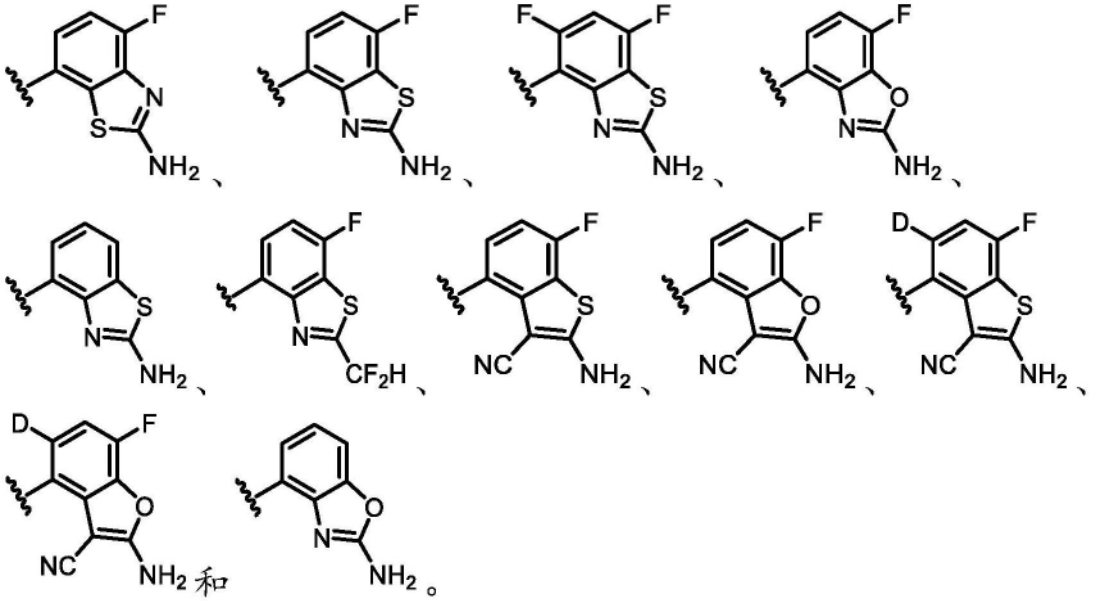
[2462] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[2463] B315.如实施方案B309-B314中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

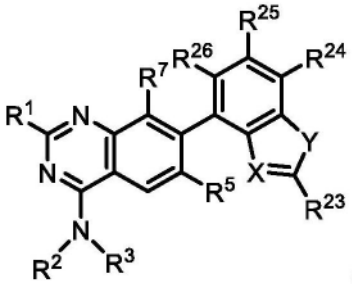




[2464] B316.如实施方案B309-B315中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[2465] B317.如实施方案B309所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVB的化合物:

[2466] 

(IVB),

[2467] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

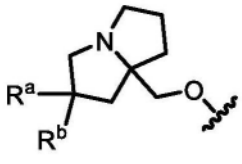
[2468] X选自N和C-CN;

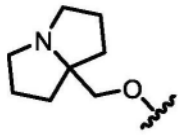
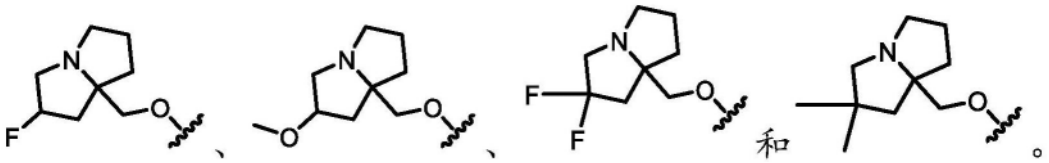
[2469] Y选自O和S;

[2470] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

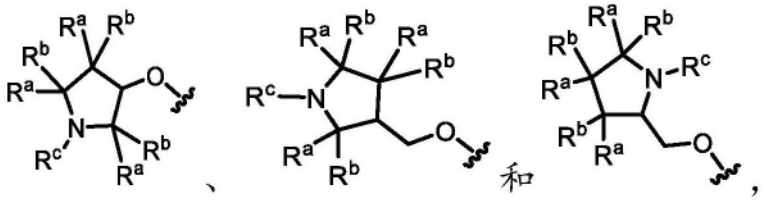
[2471] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2472] B318.如实施方案B309-B317中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

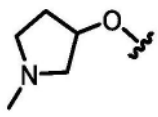
[2473] B319.如实施方案B318所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

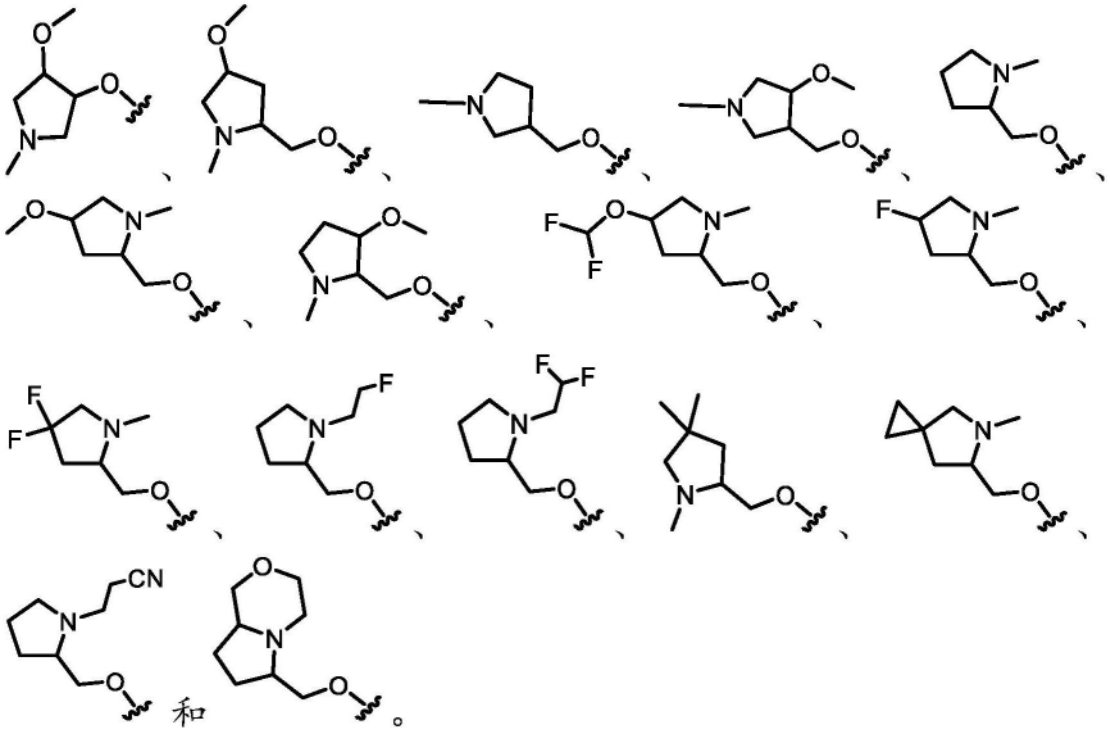
[2474] B320.如实施方案B321所述的化合物,其中R^1选自:、。

[2475] B321.如实施方案B318所述的化合物,其中R^1选自:

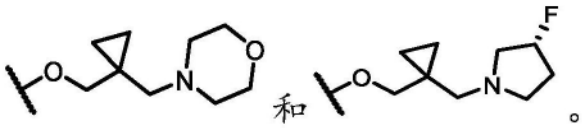
[2476] ,

[2477] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

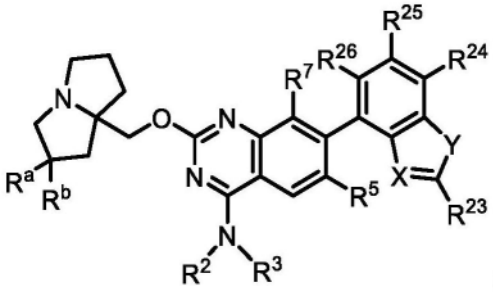
[2478] B322.如实施方案B321所述的化合物,其中R^1选自:、

[2479] 

[2480] B323.如实施方案B309-B317中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[2481] B324.如实施方案B309-B323中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVC的化合物:

[2482] 
(IVC),

[2483] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2484] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2485] X选自N和C-CN;

[2486] Y选自O和S;

[2487] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2488] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2489] B325.如实施方案B324所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[2490] B326.如实施方案B324或B325所述的化合物,其中R^b为H。

[2491] B327.如实施方案B317-B326中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自-N(R^{12})$_2$。

[2492] B328.如实施方案B317-B327中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素(例如,F)。

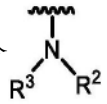
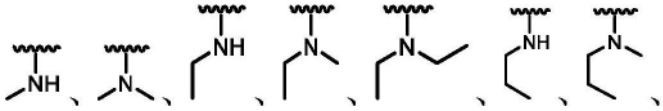
[2493] B329.如实施方案B309和B317-B328中任一项所述的化合物,其中R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。

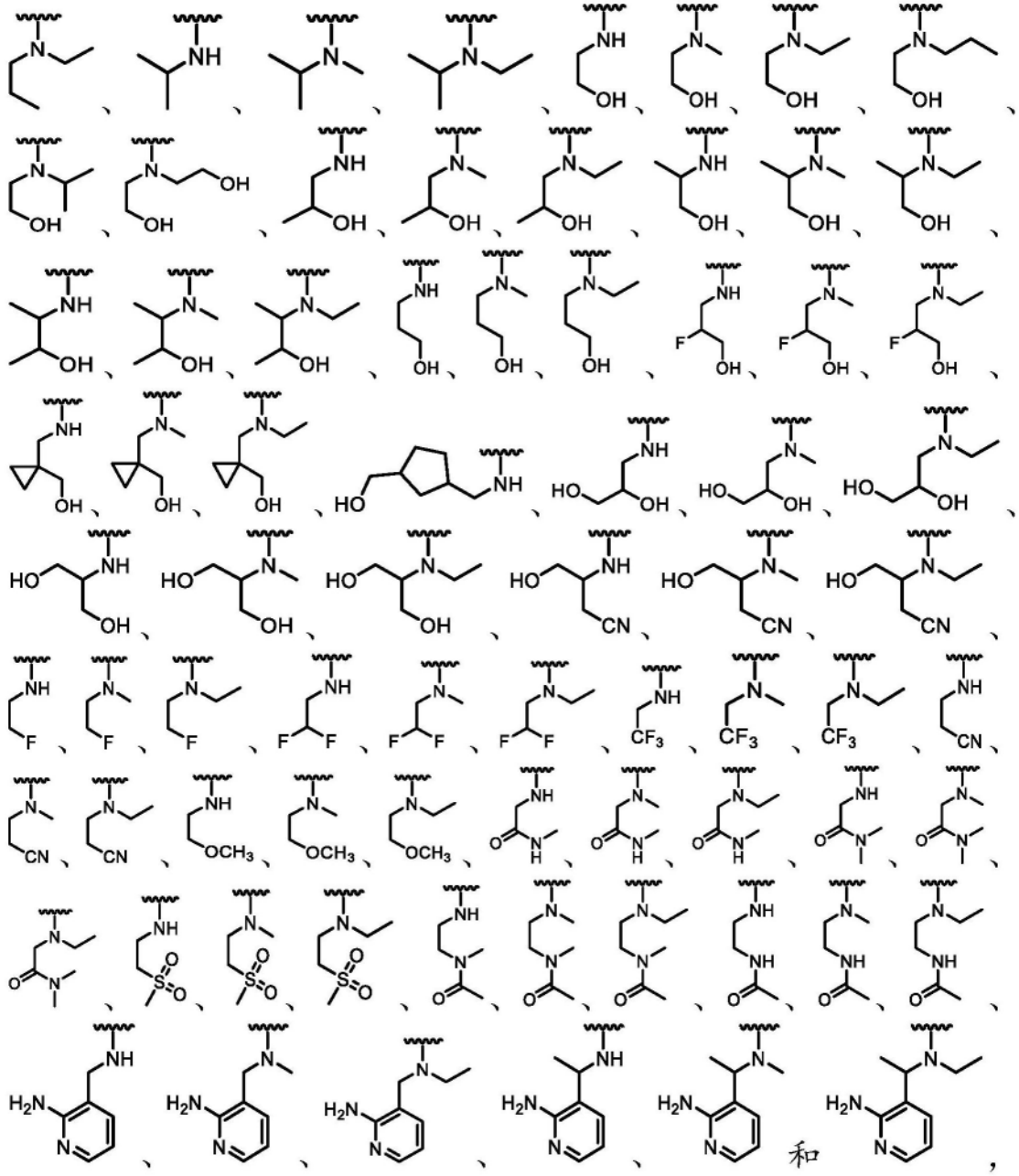
[2494] B330.如实施方案B329所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-NH(R^{16})、-N(R^{16})$_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。

[2495] B331.如实施方案B330所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2496] B332.如实施方案B331所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自卤素。

[2497] B333.如实施方案B329所述的化合物,其中R^3选自未被取代的C_{1-3}烷基。

[2498] B334.如实施方案B309和B317-B333中任一项所述的化合物,其中所述部分  选自: 



[2499] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

[2500] B335.如实施方案B309-B334中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[2501] B336.如实施方案B309-B334中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2502] B337.如实施方案B336所述的化合物,其中R^2选自未被取代的C_{1-2}烷基。

[2503] B338.如实施方案B309-B337中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[2504] B339.如实施方案B309-B337中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2505] B340.如实施方案B309-B337中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2506] B341.如实施方案B340所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2507] B342.如实施方案B341所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

[2508] B343.如实施方案B342所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

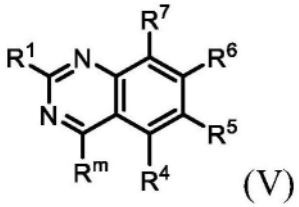
[2509] B344.如实施方案B309-B343中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

[2510] B345.如实施方案B309-B343中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

[2511] B346.如实施方案B309-B343中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

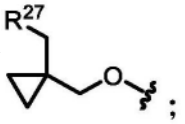
[2512] B347.如实施方案B309-B346中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表3中所包括的化合物。

[2513] B348.一种由式V表示的化合物:

[2514] 

(V)

[2515] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2516] R^1选自-OR^8和

;

[2517] R^m选自氢和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2518] R^4为H;

[2519] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2520] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2521] R^7选自卤素;

[2522] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2523] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2524] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[2525] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2526] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2527] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

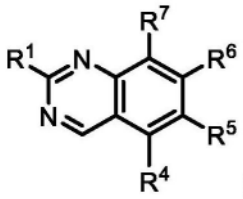
[2528] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2529] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2530] B349.如实施方案B348所述的化合物,其中R^m为氢。

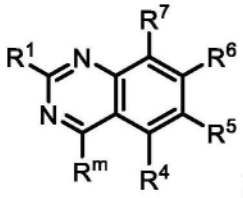
[2531] B350.如实施方案B348或B349所述的化合物,其中所述化合物为根据式VA的化合

物：

[2532]  (VA),

[2533] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2534] B351.如实施方案B348所述的化合物,其中所述化合物为根据式VB的化合物：

[2535]  (VB)

[2536] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

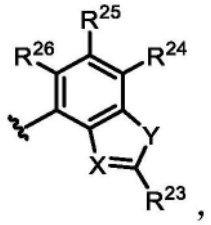
[2537] R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2538] B352.如实施方案B348或B351所述的化合物,其中R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2539] B353.如实施方案B352所述的化合物,其中R^m为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2540] B354.如实施方案B348-B353中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[2541] B355.如实施方案B354所述的化合物,其中R^6选自：

[2542] ,

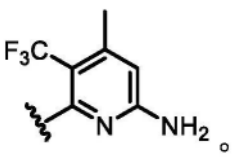
[2543] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2544] B356.如实施方案B355所述的化合物,其中X为C-CN;Y为S;并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

[2545] B357.如实施方案B355或B356所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素。

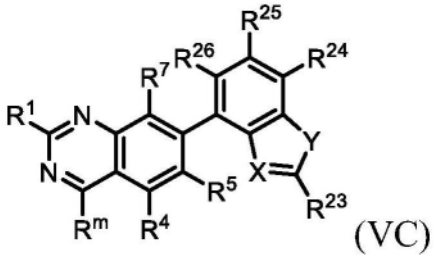
[2546] B358.如实施方案B348-B353中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

[2547] B359.如实施方案B358所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

[2548] B360.如实施方案B359所述的化合物,其中R^6具有结构 。

[2549] B361.如实施方案B348-B360中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式VC

的化合物：

[2550] 
(VC)

[2551] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

[2552] X选自N和C-CN；

[2553] Y选自O和S；

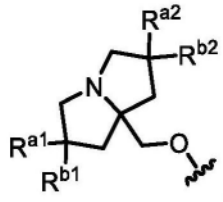
[2554] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2555] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

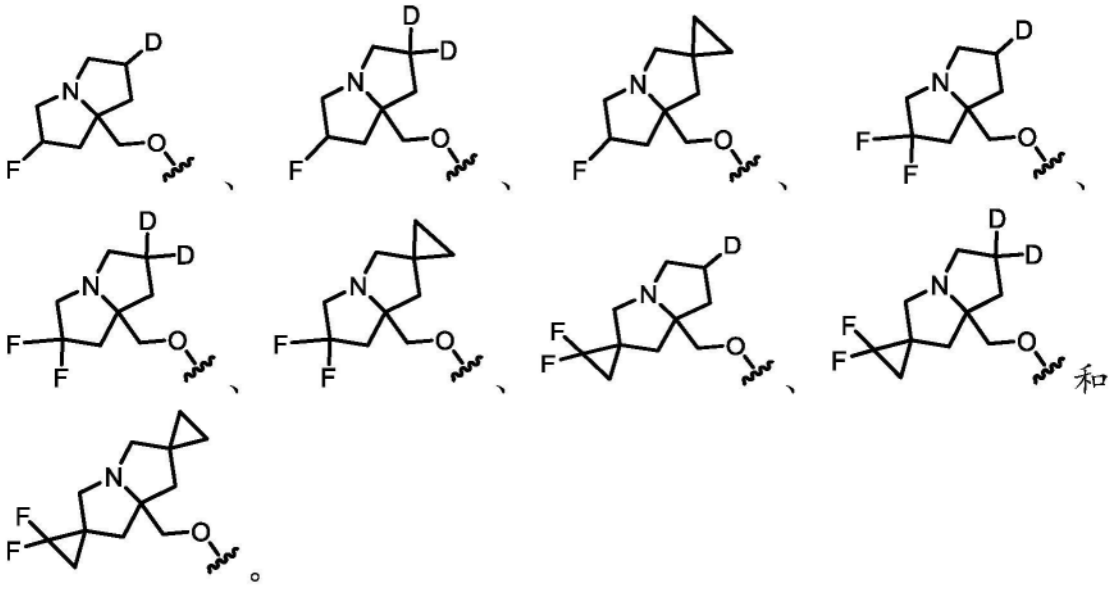
[2556] B362.如实施方案B361所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自-N(R^{12})$_2$。

[2557] B363.如实施方案B361或B362所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素。

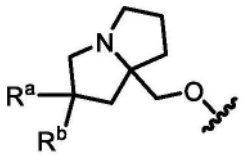
[2558] B364.如实施方案B348-B363中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

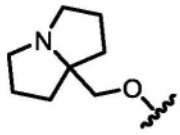
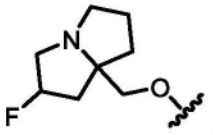
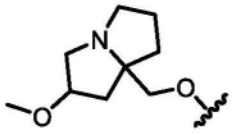
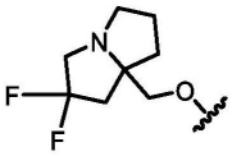
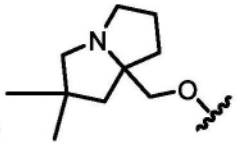
[2559] B365.如实施方案B364所述的化合物,其中R^1选自：
,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2560] B366.如实施方案B365所述的化合物,其中R^1选自：

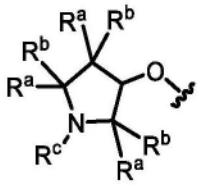
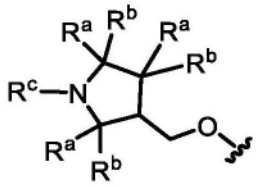
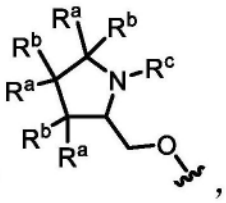
[2561] 
和

。

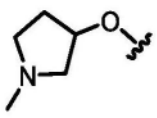
[2562] B367.如实施方案B364所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

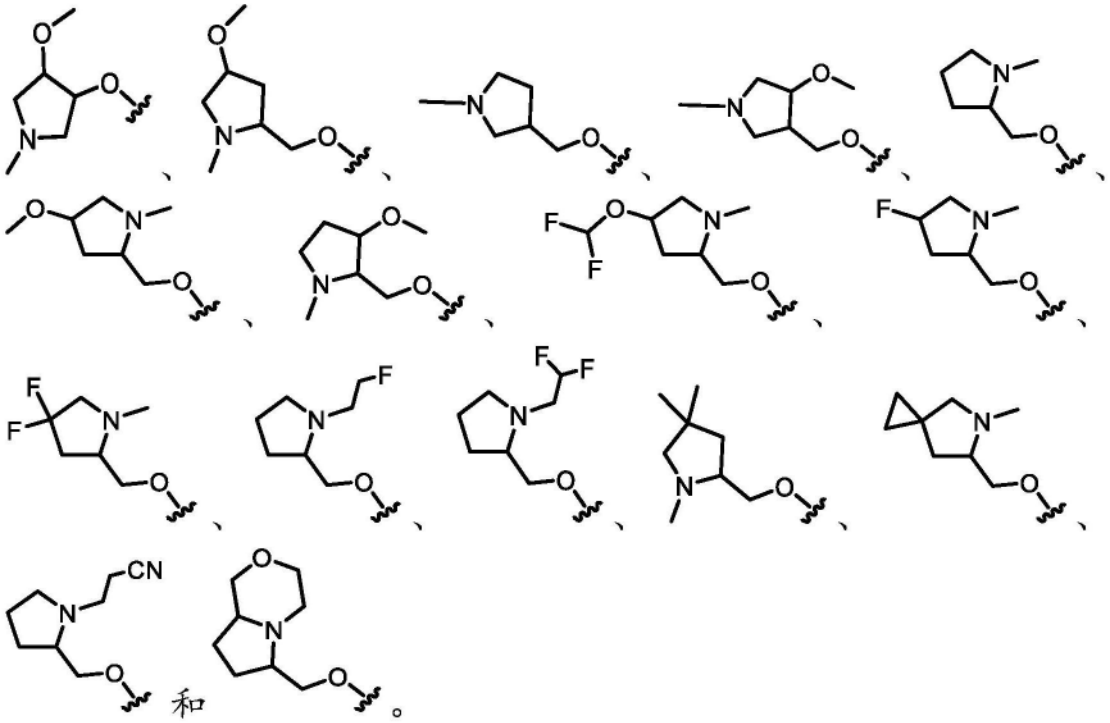
[2563] B368.如实施方案B367所述的化合物,其中R^1选自:、、、和。

[2564] B369.如实施方案B364所述的化合物,其中R^1选自:

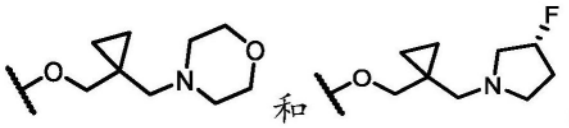
[2565] 、和,

[2566] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2567] B370.如实施方案B369所述的化合物,其中R^1选自:、



[2568] B371.如实施方案B348-B363中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[2569] B372.如实施方案B348-B371中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2570] B373.如实施方案B348-B371中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[2571] B374.如实施方案B373所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2572] B375.如实施方案B374所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

[2573] B376.如实施方案B375所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

[2574] B377.一种表5中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2575] B378.一种表6中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2576] B379.一种表7中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2577] B380.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),和药学上可接受的赋形剂。

[2578] B381.如实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用作药剂。

[2579] B382.如实施方案B381所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2580] B383.如实施方案B382所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制

野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2581] B384.如实施方案B382所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2582] B385.如实施方案B381-B384中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗癌症。

[2583] B386.如实施方案B385所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2584] B387.如实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于治疗疾病、病症或疾患。

[2585] B388.如实施方案B387所述的化合物,其中所述疾病、病症或疾患为癌症。

[2586] B389.如实施方案B388所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2587] B390.如实施方案B387-B389中任一项所述的化合物,其中所述化合物用于治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患。

[2588] B391.如实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于制造药剂。

[2589] B392.如实施方案B391所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2590] B393.如实施方案B392所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2591] B394.如实施方案B392所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2592] B395.如实施方案B391-B394中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于治疗癌症。

[2593] B396.如实施方案B395所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2594] B397.一种方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2595] B398.如实施方案B397所述的方法,其中所述受试者患有通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[2596] B399.如实施方案B398所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制野生型KRAS而得以改善。

[2597] B400.如实施方案B398所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而得以改善。

[2598] B401.如实施方案B397-B400中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[2599] B402.如实施方案B401所述的方法,其中所述受试者先前被诊断患有所述癌症。

[2600] B403.如实施方案B401所述的方法,其中所述受试者先前已经历针对所述癌症的

治疗方案。

[2601] B404.如实施方案B402或B403所述的方法,其中所述受试者先前已进入所述癌症的缓解期。

[2602] B405.如实施方案B401-B404中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2603] B406.如实施方案B397-B405中任一项所述的方法,其中所述化合物或其盐与额外治疗剂组合施用。

[2604] B407.如实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)用于制造用以治疗癌症的药剂的用途。

[2605] B408.如实施方案B407所述的用途,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2606] B409.一种方法,所述方法包括使KRAS蛋白与实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[2607] B410.如实施方案B409所述的方法,其中使所述KRAS蛋白与所述化合物接触可调节KRAS。

[2608] B411.如实施方案B409或B410所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[2609] B412.如实施方案B409或B410所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[2610] B413.如实施方案B409-B412中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[2611] B414.如实施方案B409-B412中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[2612] B415.如实施方案B409-B414中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[2613] B416.如实施方案B415所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[2614] B417.如实施方案B416所述的方法,其中所述受试者为人类。

[2615] B418.如实施方案B416或B417所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[2616] B419.如实施方案B418所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2617] B420.一种抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的功能的方法,所述方法包括使所述KRAS蛋白与实施方案B1-B379中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[2618] B421.如实施方案B420所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[2619] B422.如实施方案B420所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[2620] B423.如实施方案B422所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突变。

[2621] B424.如实施方案B420-B423中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[2622] B425.如实施方案B420-B423中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[2623] B426.如实施方案B420-B425中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[2624] B427.如实施方案B426所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[2625] B428.如实施方案B427所述的方法,其中所述受试者为人类。

[2626] B429.如实施方案B427或B428所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[2627] B430.如实施方案B429所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[2628] B431.一种能够抑制处于活性(GTP结合)和非活性(GDP结合)状态的野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的化合物。

[2629] B432.如实施方案B431所述的化合物,其中所述化合物:

[2630] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM、1μM<IC_{50}≤10μM或10μM<IC_{50};和/或

[2631] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM、0.1μM<IC_{50}≤1μM或IC_{50}>1μM。

[2632] B433.如实施方案B432所述的化合物,其中所述化合物:

[2633] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM;和/或

[2634] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,IC_{50}≤0.1μM或0.1μM<IC_{50}≤1μM。

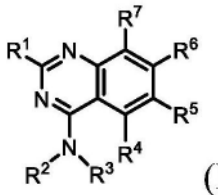
[2635] B434.如实施方案B431-B433中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够不可逆地结合所述KRAS蛋白。

[2636] B435.如实施方案B431-B433中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够可逆地结合所述KRAS蛋白。

[2637] B436.如实施方案B431-B435中任一项所述的化合物,其中所述化合物为如实施方案B1-B379中任一项所述的化合物。

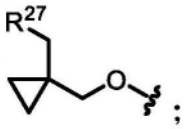
[2638] 以下编号实施方案尽管为非限制性的,但作为本公开的某些方面的范例:

[2639] C1.一种由式II'表示的化合物:

[2640] 

(II')

[2641] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2642] R^1选自-OR^8和

;

[2643] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2644] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环;

[2645] R^4为H;

[2646] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2647] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2648] R^7选自卤素;

[2649] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2650] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环;

[2651] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2652] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[2653] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[2654] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2655] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素;

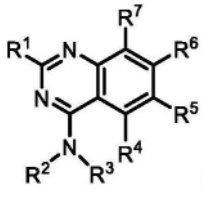
[2656] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[2657] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2658] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代

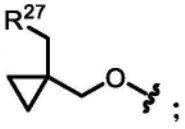
或被一个或多个R^{13}取代。

[2659] C2.一种由式II表示的化合物：

[2660] 

(II)

[2661] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

[2662] R^1选自-OR^8和；

[2663] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[2664] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的4-9元杂环,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分；

[2665] R^4为H；

[2666] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[2667] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代；

[2668] R^7选自卤素；

[2669] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基；

[2670] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代,并且其中两个R^{10}任选地连接在一起以与其所连接的原子一起形成3-6元碳环或杂环；

[2671] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[2672] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素；

[2673] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化；

[2674] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代；

[2675] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、苯基和卤素；

[2676] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代；

[2677] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2678] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2679] C3.如实施方案C1或C2所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环。

[2680] C4.如实施方案C3所述的化合物,其中R^3为包括1个选自O、S和N的杂原子的4-6元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{10}取代,条件是当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代。

[2681] C5.如实施方案C1-C4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的吡咯烷,条件是所述氮原子被R^{10}取代。

[2682] C6.如实施方案C1-C4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的氧杂环丁烷或硫杂环丁烷。

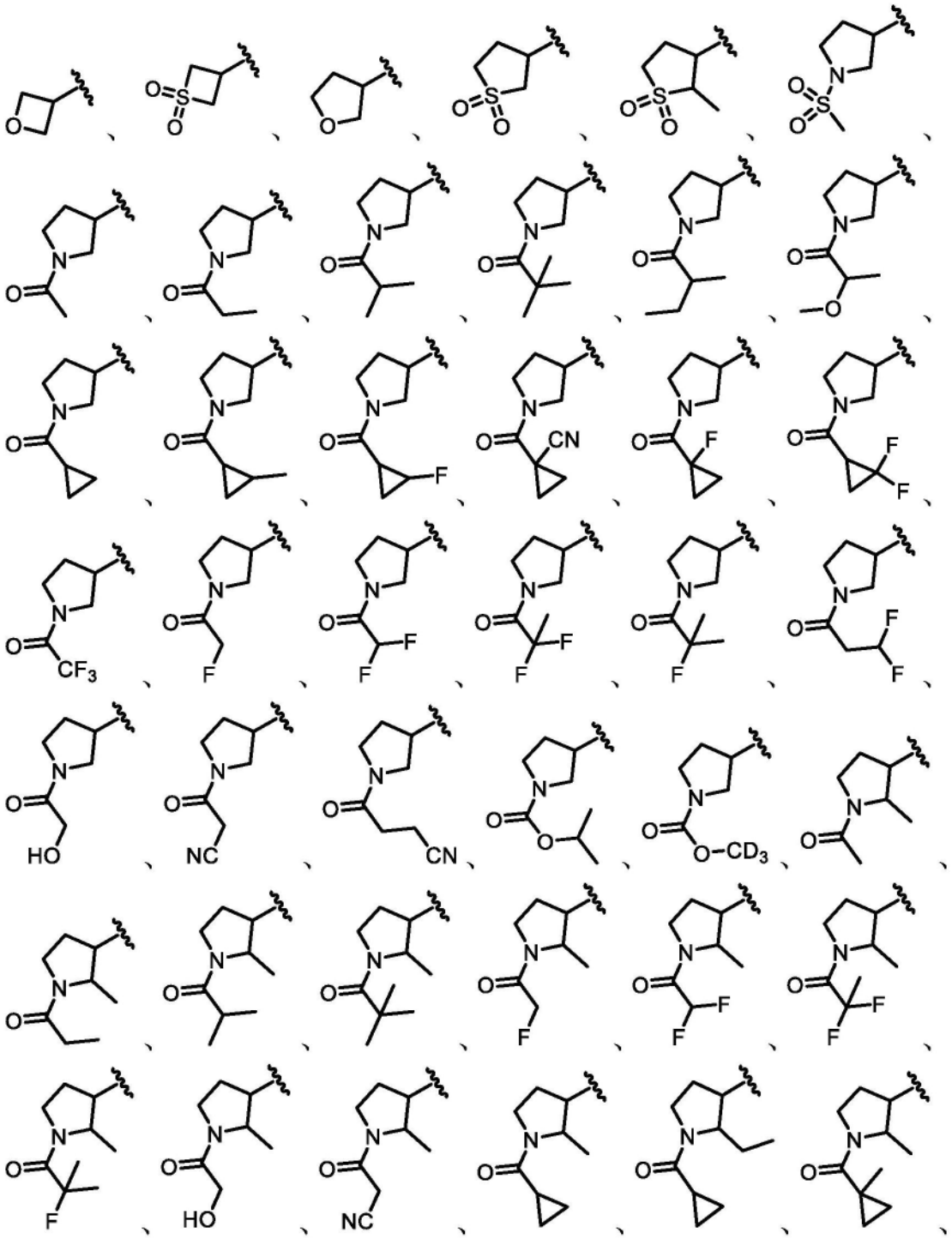
[2683] C7.如实施方案C1-C4中任一项所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的四氢呋喃或四氢噻吩。

[2684] C8.如实施方案C1-C4中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

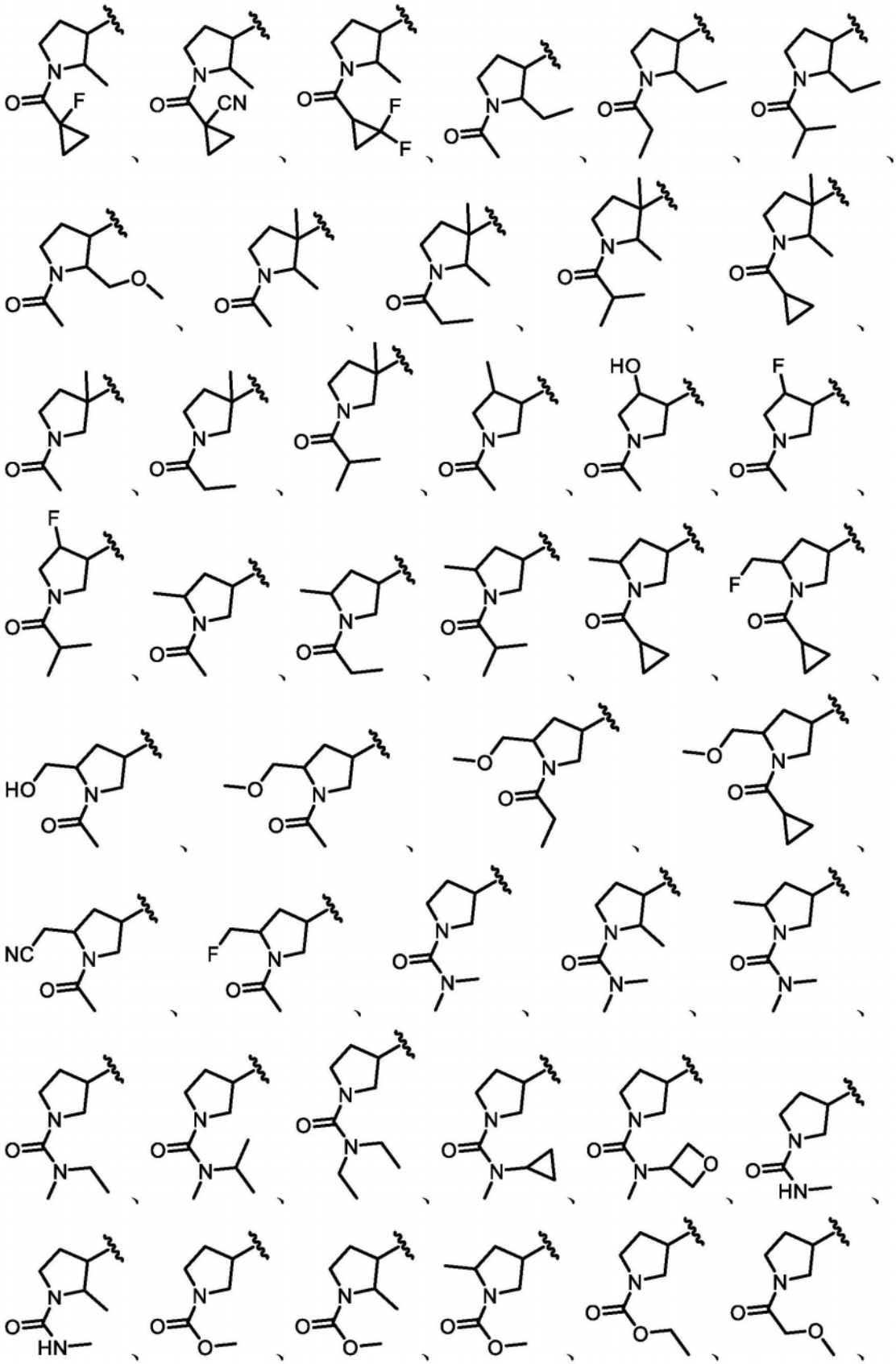
[2685] C9.如实施方案C1-C8中任一项所述的化合物,其中R^3为被一个或多个R^{10}取代的4-6元杂环,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2686] C10.如实施方案C1-C9中任一项所述的化合物,其中R^3选自:

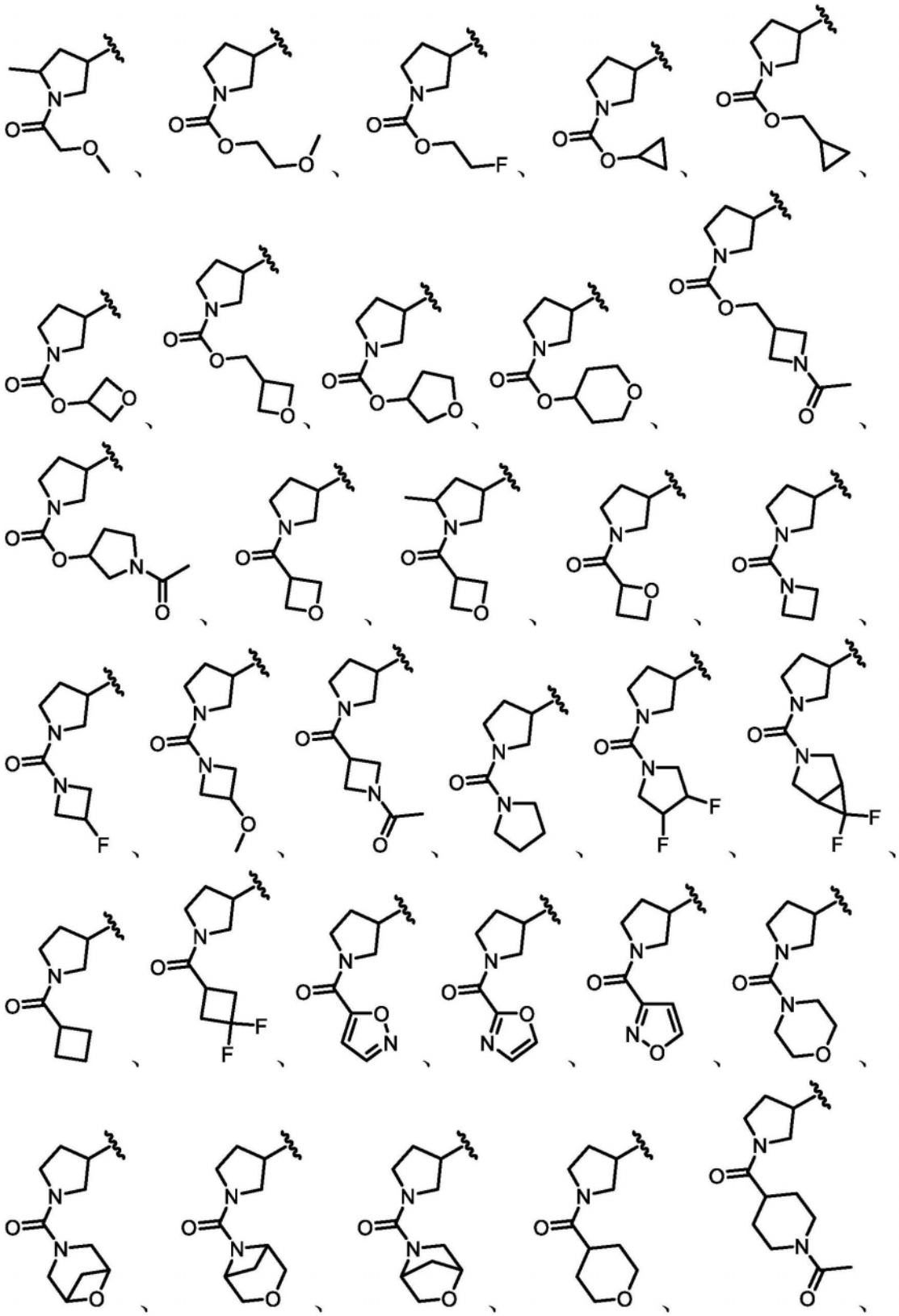
[2687]

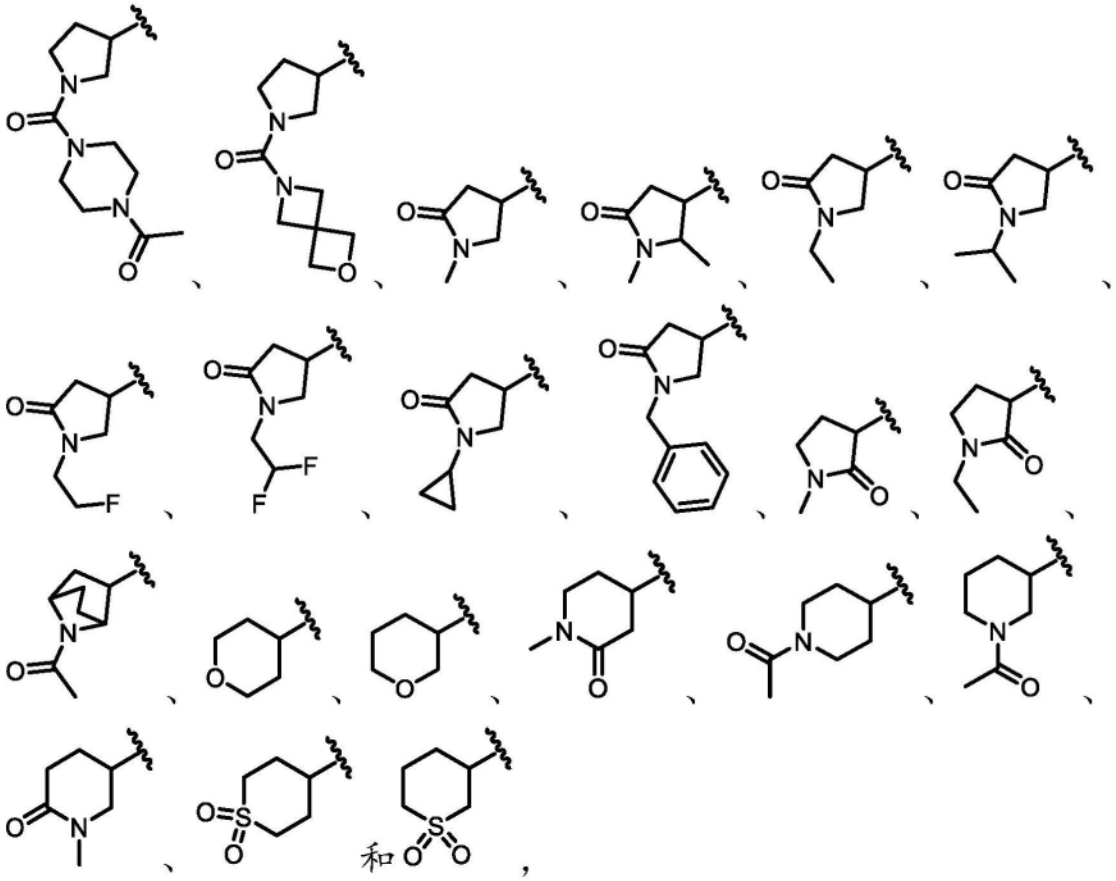


[2688]



[2689]



[2690] 

其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

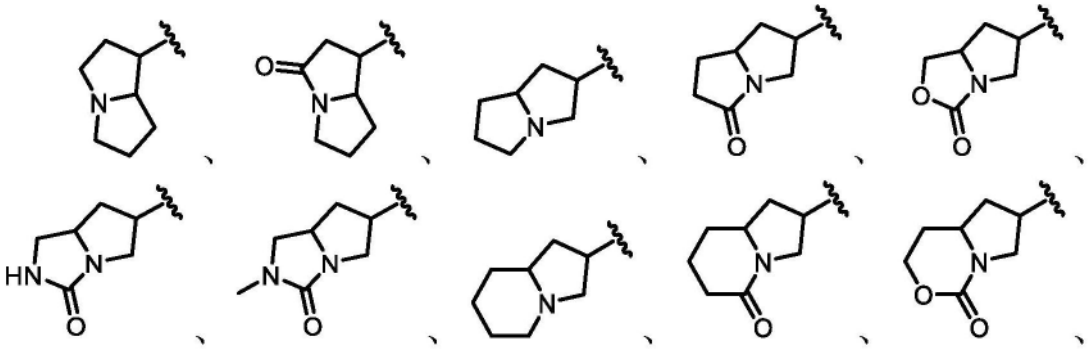
[2691] C11.如实施方案C1或C2所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

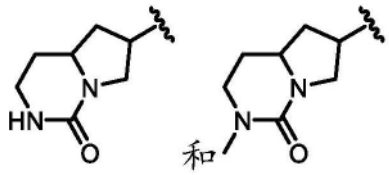
[2692] C12.如实施方案C11所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代,条件是(i)当所述杂环含有氮原子时,所述氮原子被R^{10}取代,或(ii)所述杂环不包含-NH-部分。

[2693] C13.如实施方案C11或C12所述的化合物,其中R^3为包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

[2694] C14.如实施方案C11或C12所述的化合物,其中R^3为包含包括一个或多个选自O、S和N的杂原子的稠环体系的7-9元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{10}取代。

[2695] C15.如实施方案C1、C2或C11-C14中任一项所述的化合物,其中R^3选自:

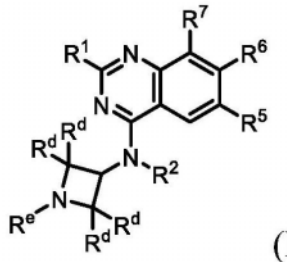
[2696] 



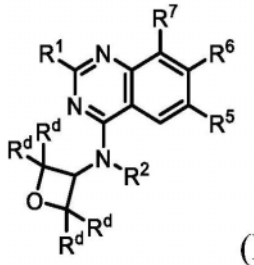
其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

[2697] C16.如实施方案C1-C15中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA、IIB、IIC、IID、IIE、IIF、IIG、IIH、IIJ、IIK、IIL、IIM、IIN、IIP、IIQ、IIR、IIS、IIT、IIU、IIV、IIW、IIX、IIY或IIZ的化合物:

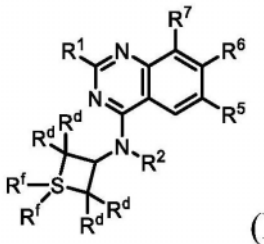
[2698]



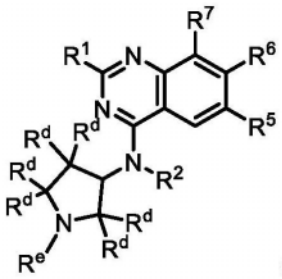
(IIA)、



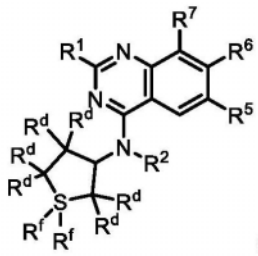
(IIB)、



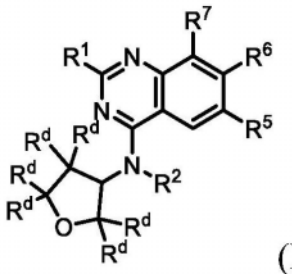
(IIC)、



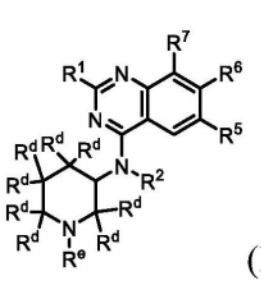
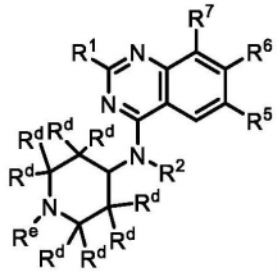
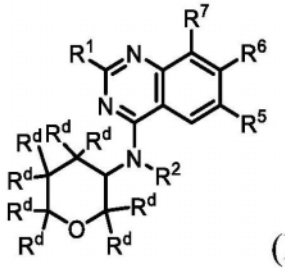
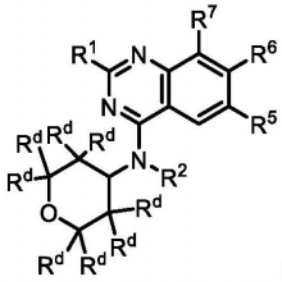
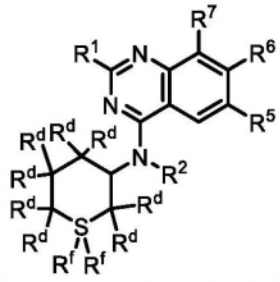
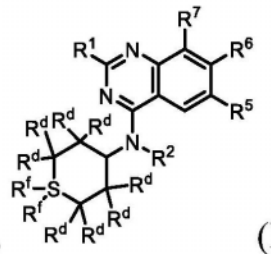
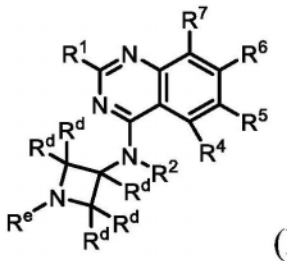
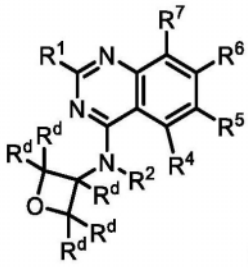
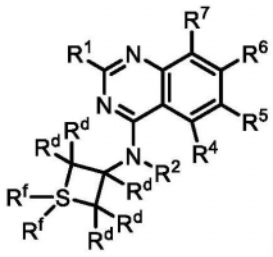
(IID)、



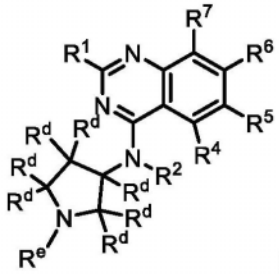
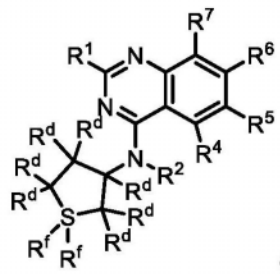
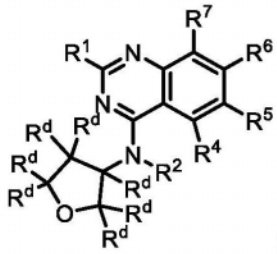
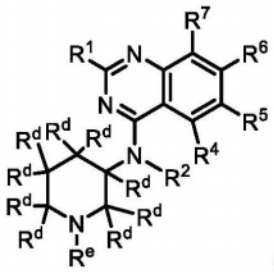
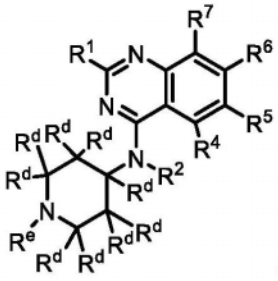
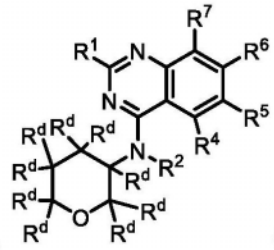
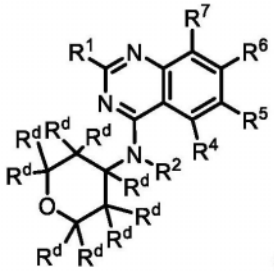
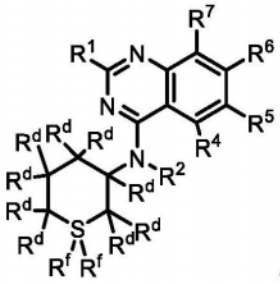
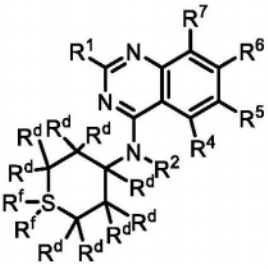
(IIE)、



(IIF)、


(IIG)、

(IIH)、

(IIJ)、

(IIK)、

(IIL)、

(IIM)、

(IIN)、

(IIP)、

(IIQ)、

[2699]


(IIR)、

(IIS)、

(IIT)、

(IIU)、

(IIV)、

(IIW)、

(IIX)、

(IIY)、

(IIZ),

[2700] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2701] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C

(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[2702] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

[2703] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

[2704] C17.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2705] C18.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2706] C19.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2707] C20.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2708] C21.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2709] C22.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2710] C23.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2711] C24.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2712] C25.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2713] C26.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2714] C27.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIL的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2715] C28.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIM的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2716] C29.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIN的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2717] C30.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIP的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2718] C31.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIQ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2719] C32.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIR的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2720] C33.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIS的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2721] C34.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIT的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2722] C35.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIU的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2723] C36.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIV的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

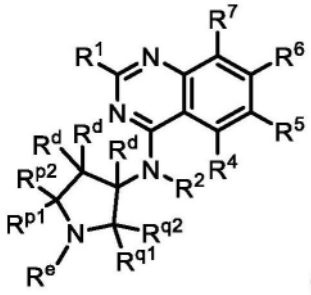
[2724] C37.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIW的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2725] C38.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIX的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2726] C39.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIY的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2727] C40.如实施方案C16所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIZ的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2728] C41.如实施方案C1-C15中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIAA的化合物:

[2729] 

(IIAA),

[2730] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

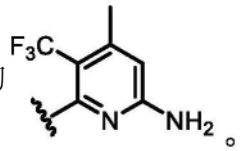
[2731] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;并且

[2732] (i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环;或

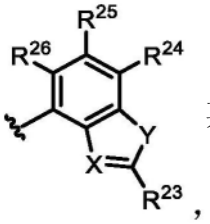
[2733] (ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。

[2734] C42.如实施方案C1-C41中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

[2735] C43.如实施方案C42所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

[2736] C44.如实施方案C43所述的化合物,其中R^6具有结构。

[2737] C45.如实施方案C1-C41中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[2738] C46.如实施方案C45所述的化合物,其中R^6选自:其中:

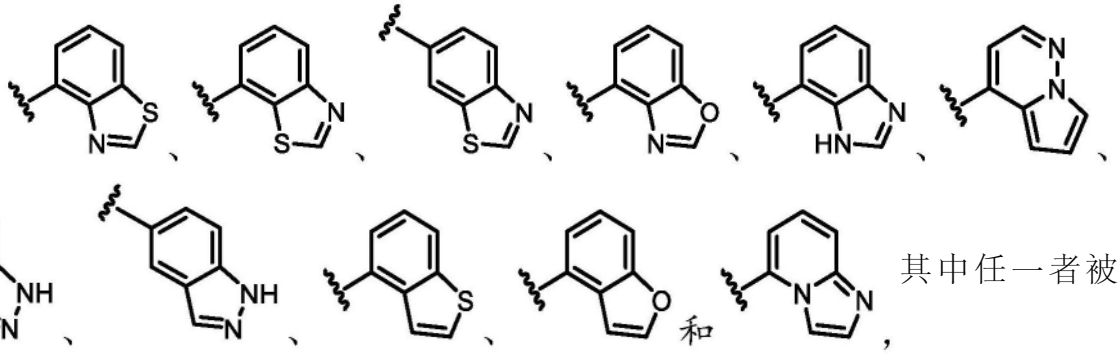
[2739] X选自N和C-CN;

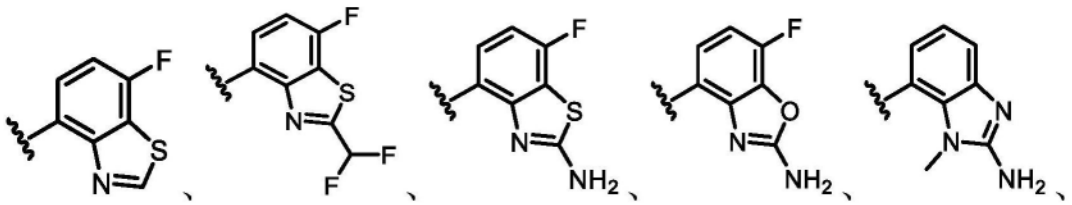
[2740] Y选自O和S;

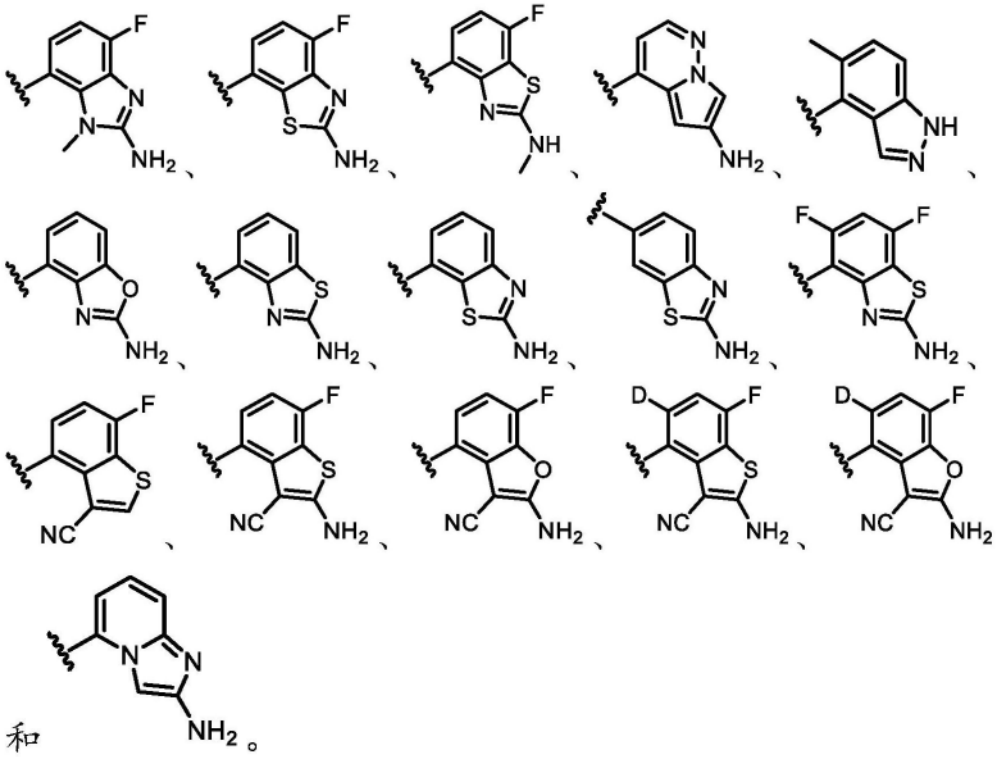
[2741] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2742] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2743] C47.如实施方案C45或C46所述的化合物,其中R^6选自:

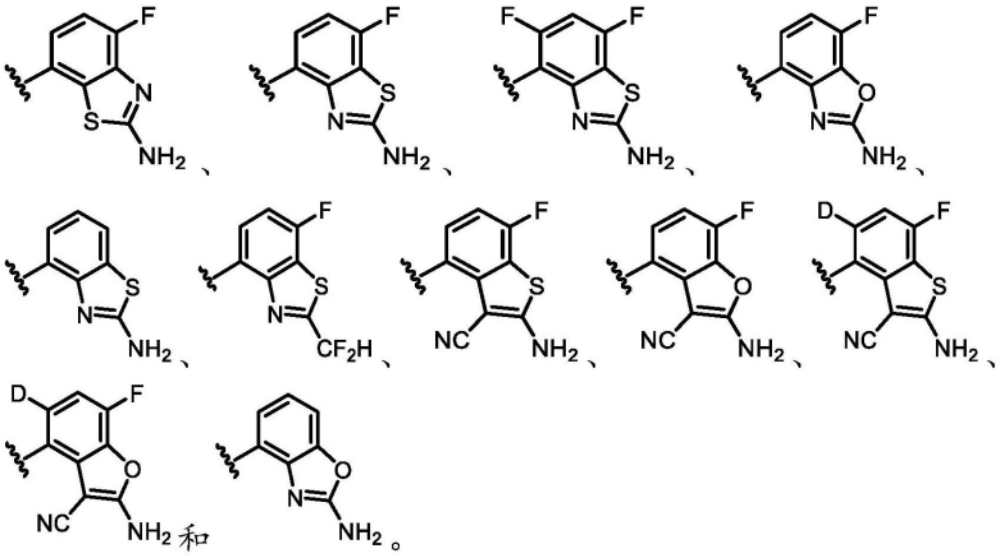
[2744] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[2745] C48.如实施方案C45-C47中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



和 。

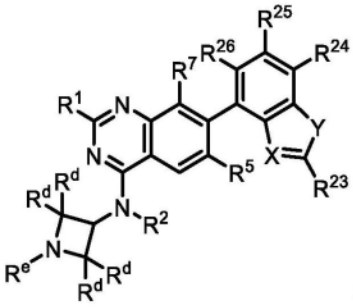
[2746] C49.如实施方案C45-C48中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



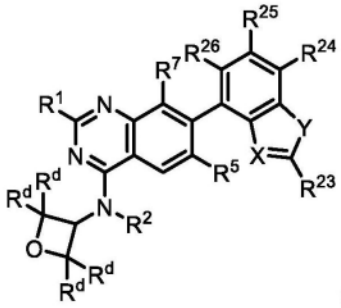
和 。

[2747] C50.如实施方案C1-C49中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1、IIB1、IIC1、IID1、IIE1、IIF1、IIG1、IIH1、IIJ1、IIK1、IIL1、IIM1、IIN1、IIP1、IIQ1、IIR1、IIS1、IIT1、IIU1、IIV1、IIW1、IIX1、IIY1或IIZ1的化合物:

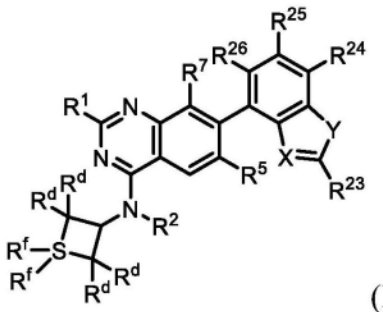
[2748]



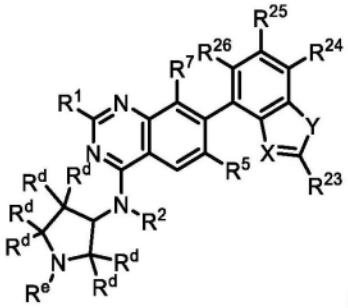
(IIA1)、



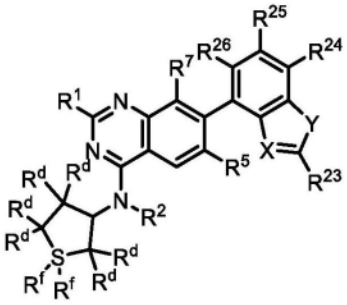
(IIB1)、



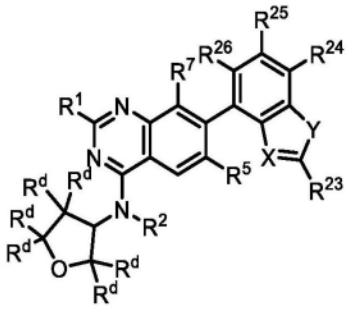
(IIC1)、



(IID1)、

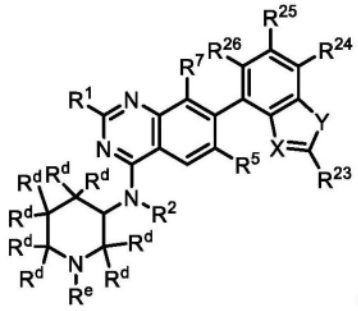


(IIE1)、

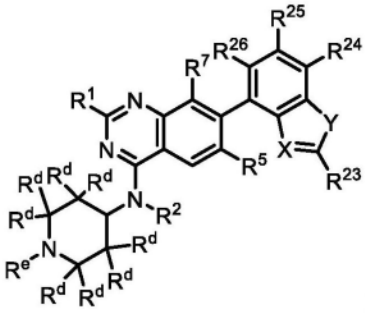


(IIF1)、

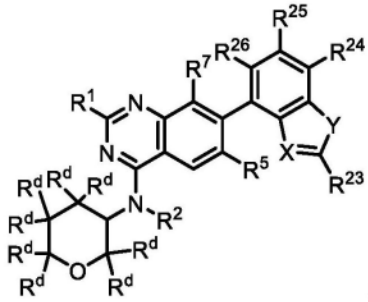
[2749]



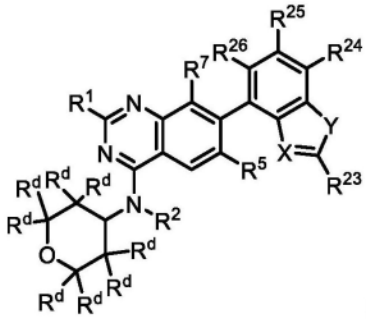
(IIG1)、



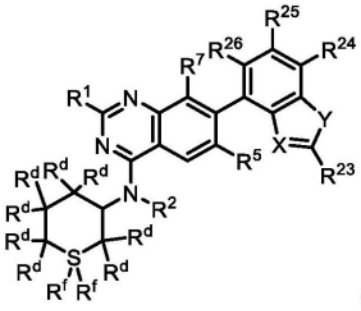
(IIH1)、



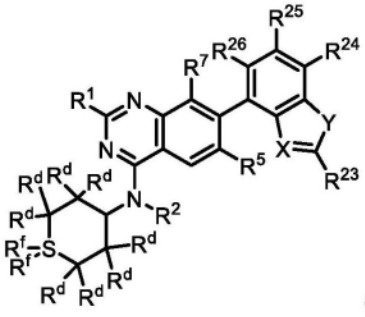
(IIJ1)、



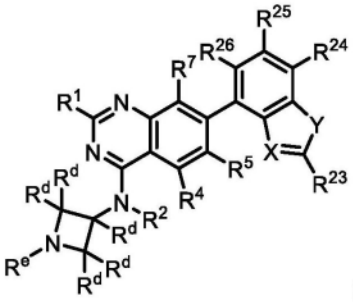
(IIK1)、



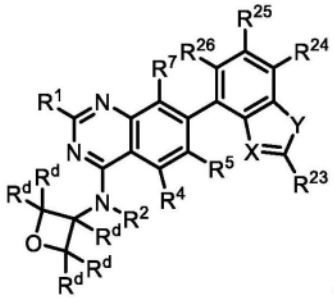
(IIL1)、



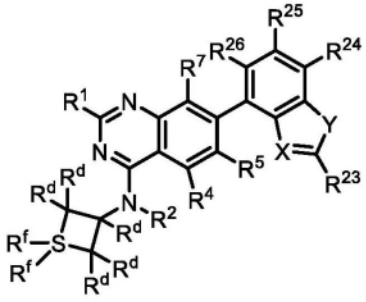
(IIM1)、



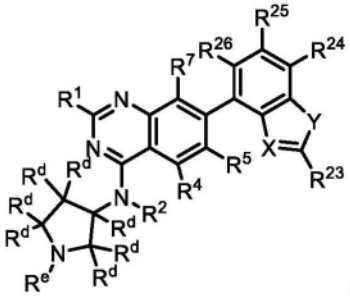
(IIN1)、



(IIP1)、

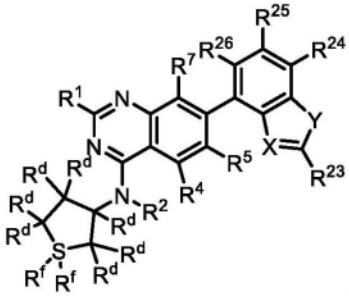


(IIQ1)、

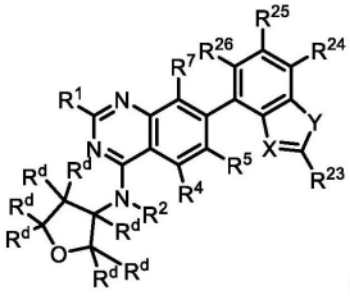


(IIR1)、

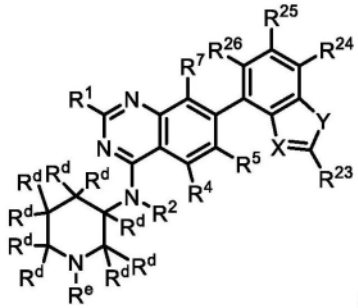
[2750]



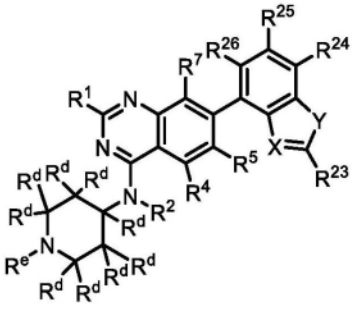
(IIS1)、



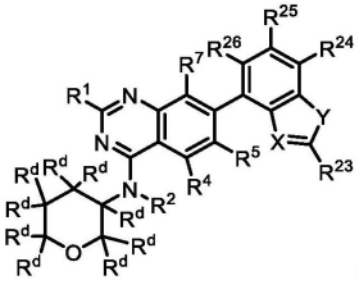
(IIT1)、



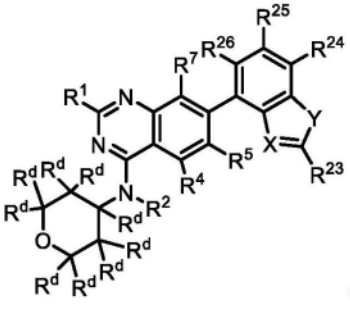
(IIU1)、



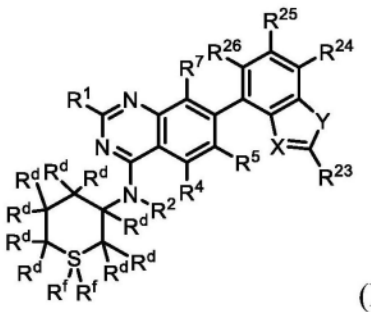
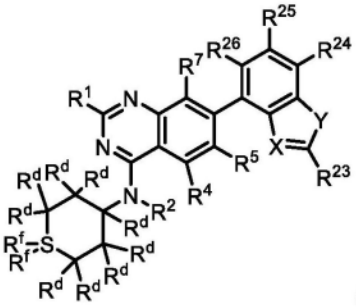
(IIV1)、



(IIW1)、



(IIX1)、

[2751]  (IIY1)、  (IIZ1),

[2752] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2753] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[2754] R^e在存在时选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)O(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)OR^{14}、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)(3-7元杂环)、-C(O)(5-6元杂芳基)、-C(O)O(3-6元杂环)、-C(O)O(C_{1-6}亚烷基)(3-6元杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环、5-6元杂芳基或3-6元杂环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[2755] 每个R^f任选地不存在并且在存在时选自=O、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-N(C_{1-6}烷基)$_2$;

[2756] X选自N和C-CN;

[2757] Y选自O和S;

[2758] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2759] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2760] C51.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2761] C52.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2762] C53.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIC1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2763] C54.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2764] C55.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2765] C56.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2766] C57.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIG1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2767] C58.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIH1的化合物或其

盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2768] C59.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIJ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2769] C60.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIK1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2770] C61.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIL1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2771] C62.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIM1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2772] C63.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIN1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2773] C64.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIP1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2774] C65.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIQ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2775] C66.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIR1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2776] C67.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIS1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2777] C68.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIT1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2778] C69.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIU1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2779] C70.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIV1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

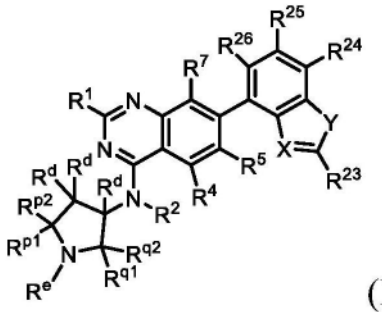
[2780] C71.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIW1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2781] C72.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIX1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2782] C73.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIY1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2783] C74.如实施方案C50所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIZ1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2784] C75.如实施方案C1-C49中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIAA1的化合物:

[2785] 

(IIAA1),

[2786] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2787] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)(3-6元碳环)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,并且其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}或R^{20}取代;

[2788] X选自N和C-CN;

[2789] Y选自O和S;

[2790] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2791] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[2792] (i)R^{q1}、R^{q2}和R^{p2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{p1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环;或

[2793] (ii)R^{p1}、R^{p2}和R^{q2}各自独立地选自R^d,并且R^e和R^{q1}与其所连接的原子一起形成未被取代或被一个或多个R^d取代的5-6元杂环。

[2794] C76.如实施方案C50-C75中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

[2795] C77.如实施方案C50-C76中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[2796] C78.如实施方案C19、C21、C27、C28、C31、C33、C39、C40、C53、C55、C61、C62、C65、C67、C73和C74中任一项所述的化合物,其中每个R^f为=O。

[2797] C79.如实施方案C19、C21、C27、C28、C31、C33、C39、C40、C53、C55、C61、C62、C65、C67、C73和C74中任一项所述的化合物,其中每个R^f不存在。

[2798] C80.如实施方案C17、C20、C23、C24、C32、C35、C36、C41、C51、C54、C57、C58、C63、C66、C69、C70和C75中任一项所述的化合物,其中R^e为未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2799] C81.如实施方案C17、C20、C23、C24、C32、C35、C36、C41、C51、C54、C57、C58、C63、C66、C69、C70和C75中任一项所述的化合物,其中R^e为-C(O)(3-6元碳环)。

[2800] C82.如实施方案C17-C81中任一项所述的化合物,其中每个R^d为H。

[2801] C83.如实施方案C17-C81中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2802] C84.如实施方案C1-C83中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

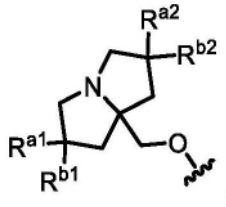
[2803] C85.如实施方案C1-C83中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或

多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

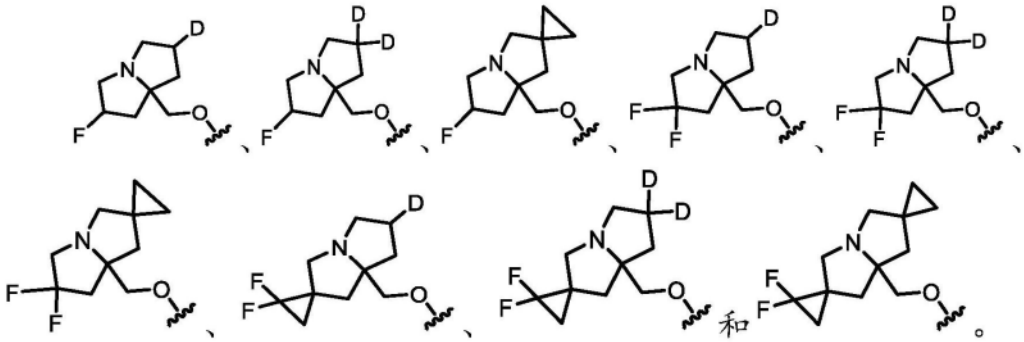
[2804] C86.如实施方案C85所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

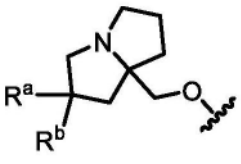
[2805] C87.如实施方案C1-C83中任一项所述的化合物,其中R^2选自3-6元碳环。

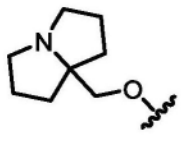
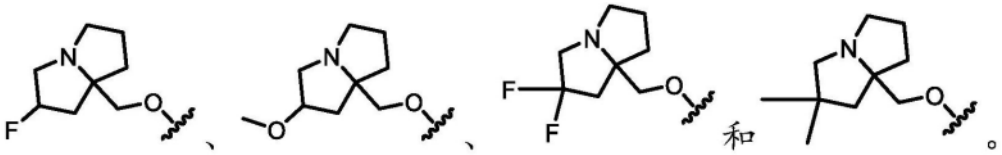
[2806] C88.如实施方案C1-C87中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

[2807] C89.如实施方案C88所述的化合物,其中R^1选自：其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

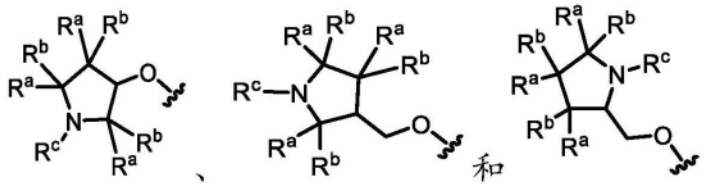
[2808] C90.如实施方案C89所述的化合物,其中R^1选自：

[2809] 

[2810] C91.如实施方案C88所述的化合物,其中R^1选自：其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

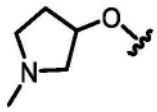
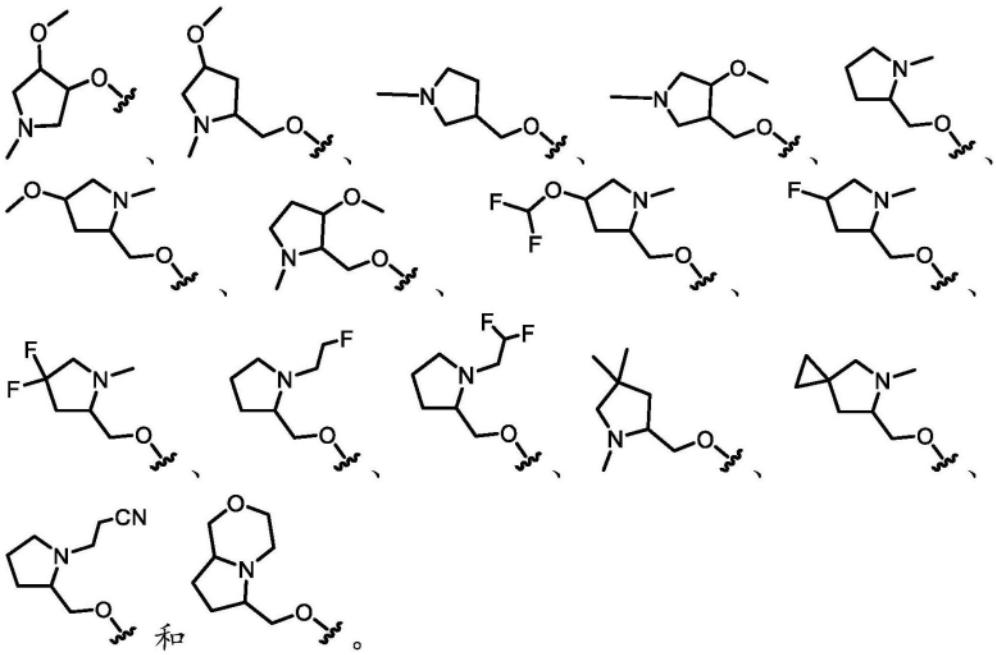
[2811] C92.如实施方案C91所述的化合物,其中R^1选自：、。

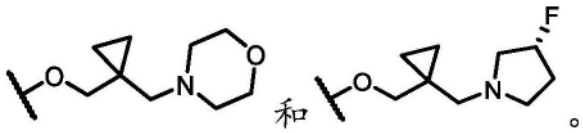
[2812] C93.如实施方案C88所述的化合物,其中R^1选自：

[2813] 

[2814] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或

杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2815] C94.如实施方案C93所述的化合物,其中R^1选自：、和。

[2816] C95.如实施方案C1-C87中任一项所述的化合物,其中R^1选自和。

[2817] C96.如实施方案C1-C95中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[2818] C97.如实施方案C1-C95中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[2819] C98.如实施方案C1-C95中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

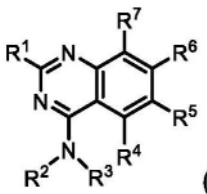
[2820] C99.如实施方案C98所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[2821] C100.如实施方案C99所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

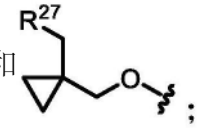
[2822] C101.如实施方案C100所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

[2823] C102.如实施方案C1-C101中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表1中所包括的化合物。

[2824] C103.一种由式III'表示的化合物：

[2825] 
(III')

[2826] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中：

[2827] R^1选自-OR^8和;

[2828] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环;

[2829] R^4为H;

[2830] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2831] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2832] R^7选自卤素;

[2833] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2834] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2835] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2836] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[2837] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2838] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

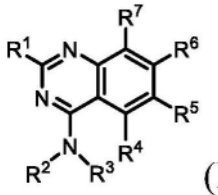
[2839] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2840] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

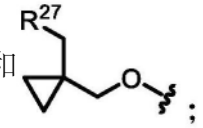
[2841] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2842] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2843] C104.一种由式III表示的化合物:

[2844] 
(III)

[2845] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2846] R^1选自-OR^8和;

[2847] R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,条件是当所述杂环含有额外氮原子时,所述额外氮原子被R^{11}取代;

[2848] R^4为H;

[2849] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2850] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[2851] R^7选自卤素;

[2852] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[2853] 每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-C(O)(3-6元碳环或杂环)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素、-CN、3-6元碳环或杂环和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基、碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[2854] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2855] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[2856] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[2857] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[2858] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[2859] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[2860] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[2861] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[2862] C105.如实施方案C103或C104所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成4-7元杂环。

[2863] C106.如实施方案C105所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环。

[2864] C107.如实施方案C106所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的4-7元杂环,其中所述杂环被1-4个R^{11}取代。

[2865] C108.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吡咯烷。

[2866] C109.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的氮杂环丁烷。

[2867] C110.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌啶。

[2868] C111.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的哌嗪。

[2869] C112.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的吗啉或硫代吗啉。

[2870] C113.如实施方案C103-C107中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1-3个选自O、S和N的杂原子的7元杂环。

[2871] C114.如实施方案C103-C113中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2872] C115.如实施方案C103-C114中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-7元杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2873] C116.如实施方案C103-C113中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的4-7元杂环。

[2874] C117.如实施方案C103或C104所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成桥联杂环。

[2875] C118.如实施方案C117所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环。

[2876] C119.如实施方案C118所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括1或2个选自O、S和N的杂原子的7-9元桥联杂环,其中所述桥联杂环被1-4个R^{11}取代。

[2877] C120.如实施方案C117-C119中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌啶。

[2878] C121.如实施方案C117-C119中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联哌嗪。

[2879] C122.如实施方案C117-C119中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被0-4个R^{11}取代的桥联吗啉或硫代吗啉。

[2880] C123.如实施方案C117-C122中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[2881] C124.如实施方案C117-C123中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的桥联杂环,其中至少一个R^{11}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[2882] C125.如实施方案C117-C122中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成未被取代的桥联杂环。

[2883] C126.如实施方案C103或C104所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成螺环。

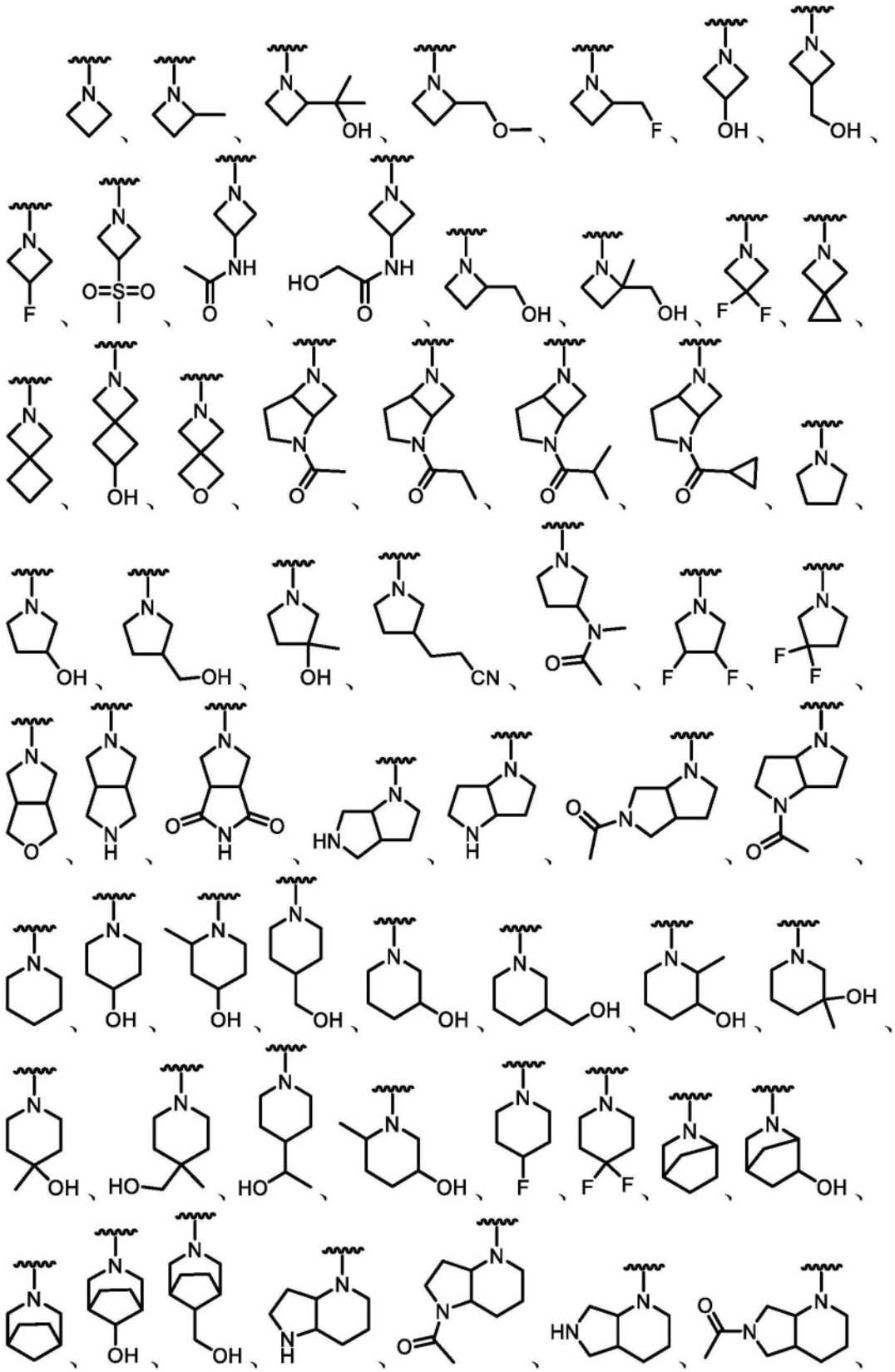
[2884] C127.如实施方案C103或C104所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成包括至少两个环的稠环体系。

[2885] C128.如实施方案C103-C115、C117-C124、C126和C127中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

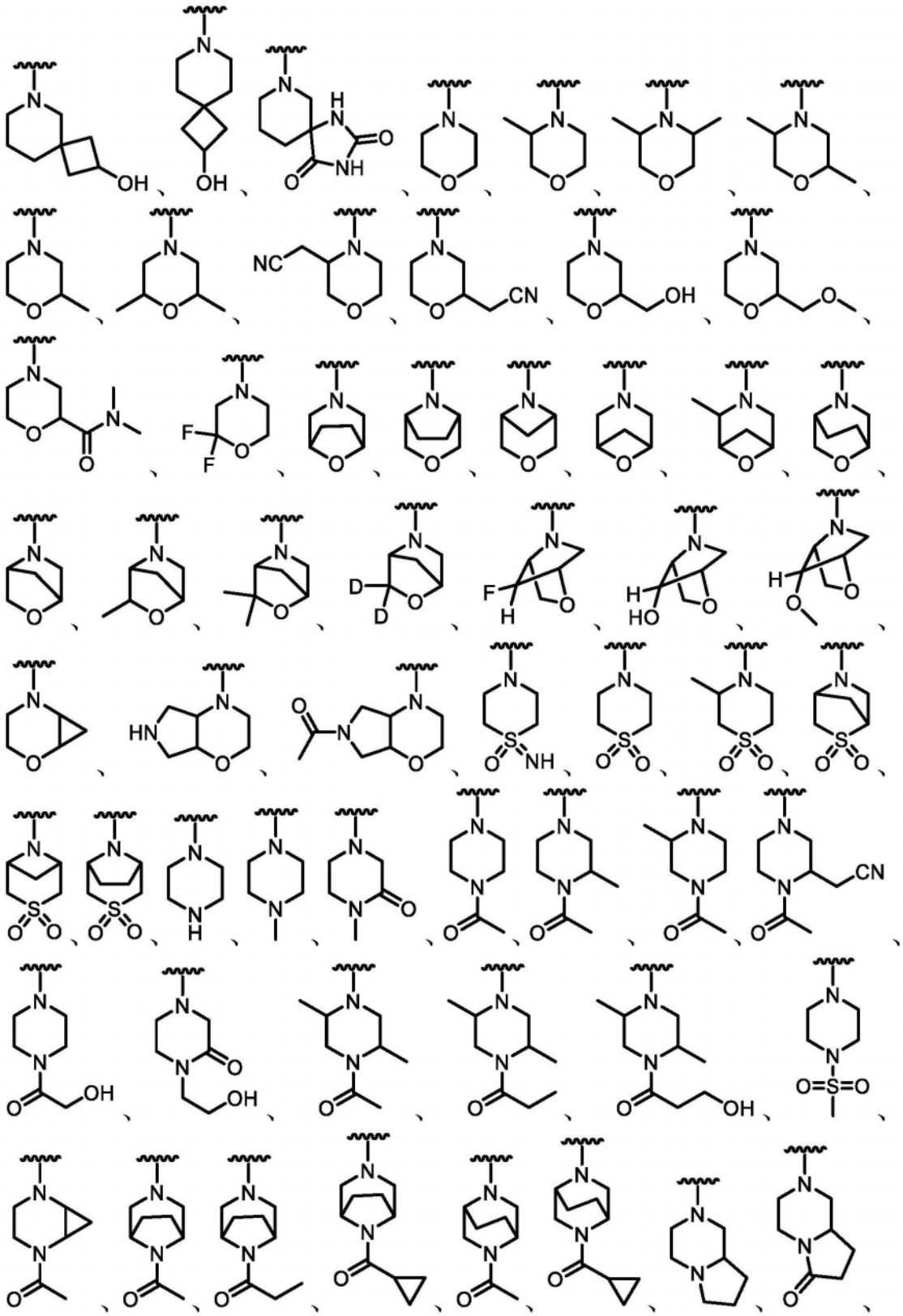
[2886] C129.如实施方案C128所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成被一个或多个R^{11}取代的4-10元杂环,其中所述一个或多个R^{11}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚

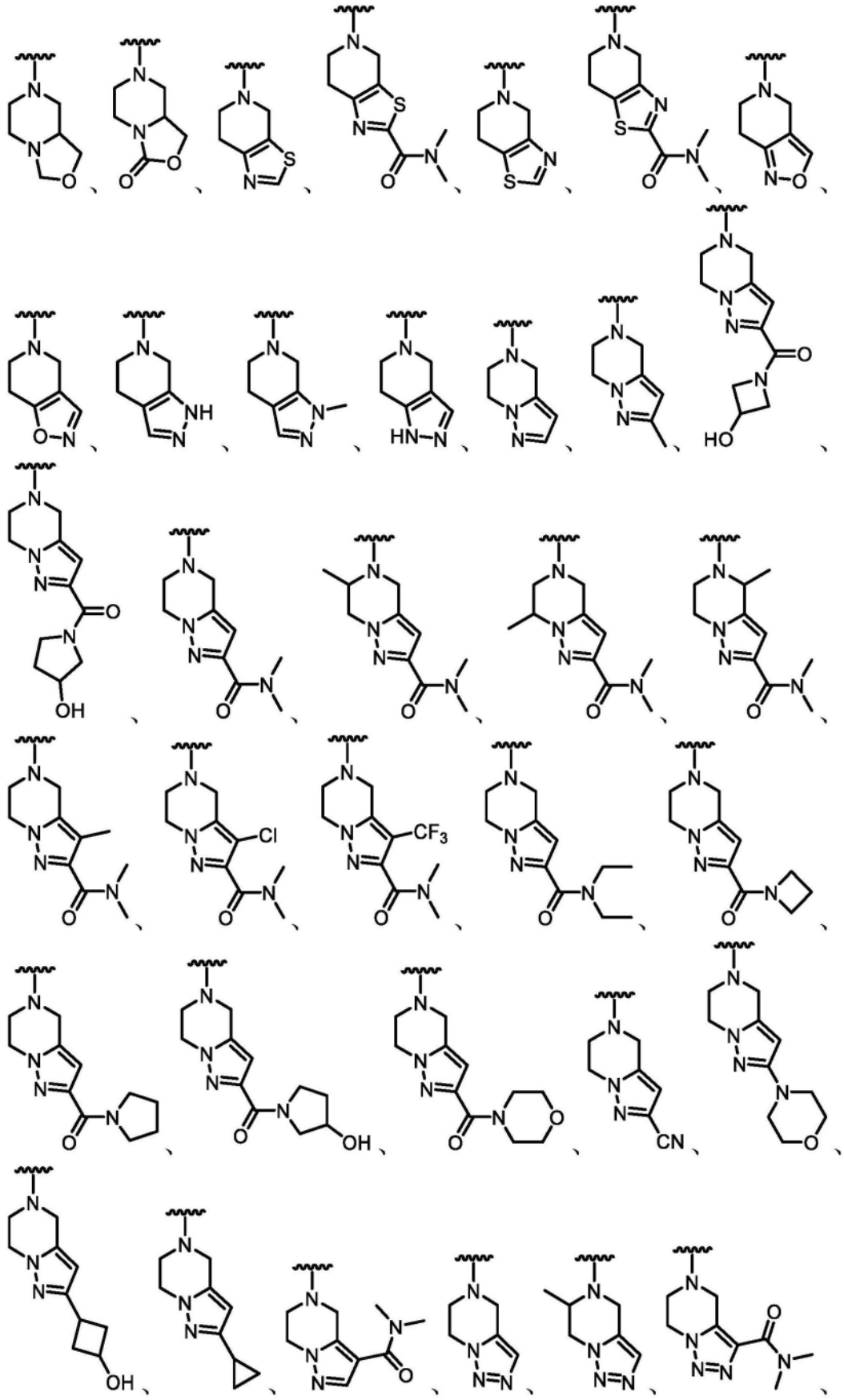
烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

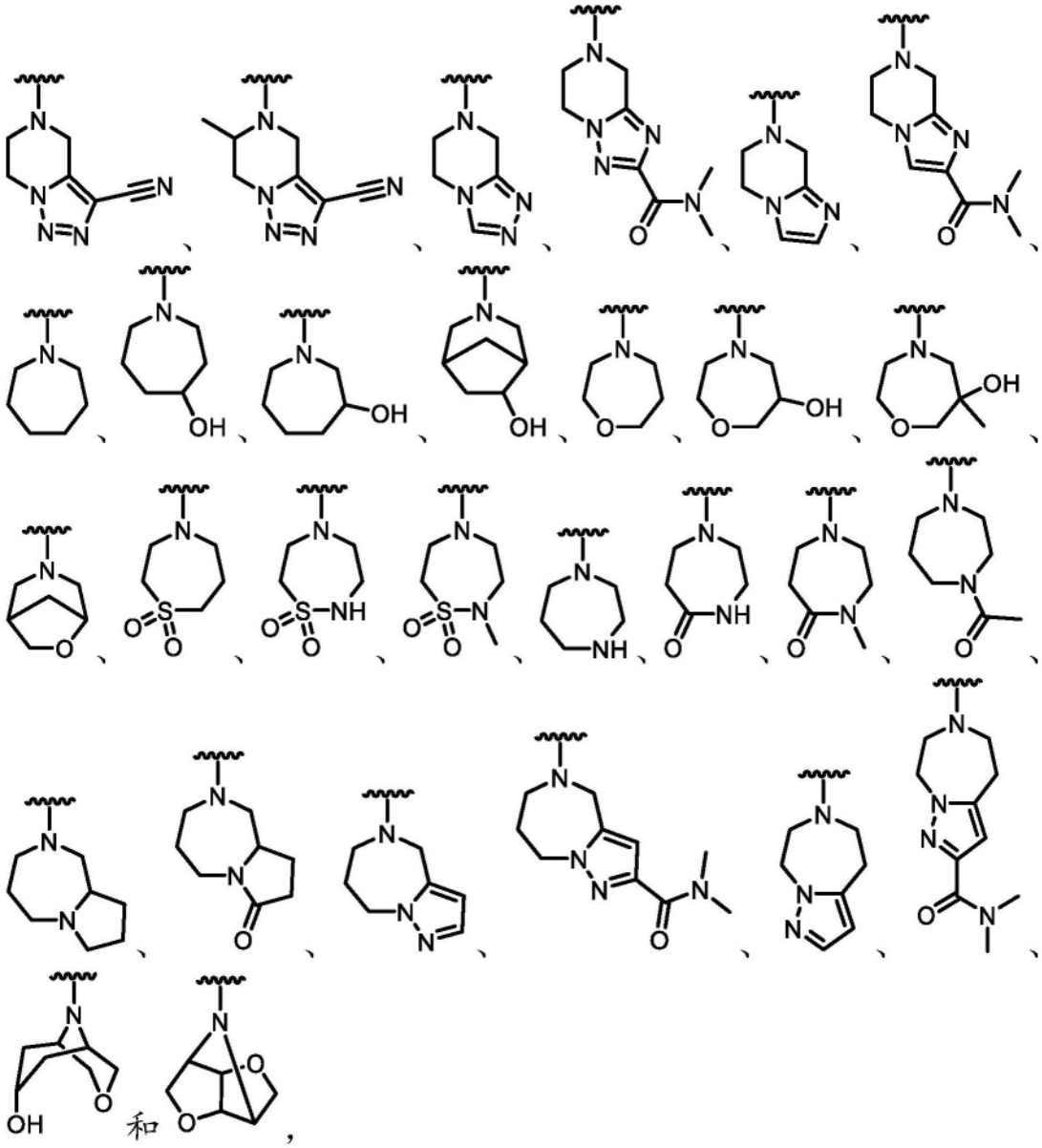
[2887] C130.如实施方案C103-C129中任一项所述的化合物,其中R^2和R^3与其所连接的氮原子一起形成选自以下的结构:

[2888] 

[2889]

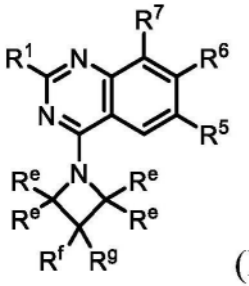


[2890] 

[2891] 

[2892] 其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{11}取代。

[2893] C131.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIA的化合物:

[2894] 

(IIIA),

[2895] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2896] 每个R^e独立地选自氘、氢、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}

取代;并且

[2897] R^f和R^g各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,或

[2898] R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2899] C132.如实施方案C131所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2900] C133.如实施方案C131所述的化合物,其中每个R^e、R^f和R^g独立地选自氢、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2901] C134.如实施方案C131-C133中任一项所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2902] C135.如实施方案C131-C134中任一项所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2903] C136.如实施方案C135所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代的3-6元碳环或杂环。

[2904] C137.如实施方案C135所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

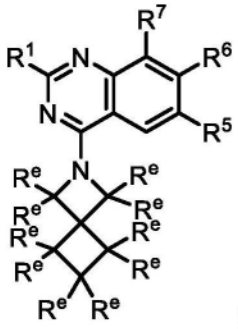
[2905] C138.如实施方案C135所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2906] C139.如实施方案C138所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的环丙烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2907] C140.如实施方案C135所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2908] C141.如实施方案C140所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的氧杂环丁烷:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2909] C142.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIB的化合物:

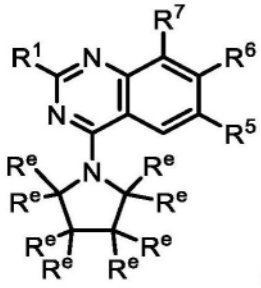
[2910] 
(IIIB),

[2911] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2912] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2913] C143.如实施方案C142所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2914] C144.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC的化合物:

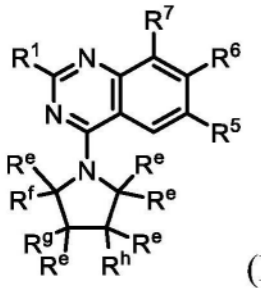
[2915] 
(IIIC),

[2916] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2917] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2918] C145.如实施方案C144所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2919] C146.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIC1的化合物:

[2920]  (IIIC1),

[2921] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2922] 每个R^e独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;并且

[2923] R^f、R^g和R^h各自独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任选地其中

[2924] (i)R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;或

[2925] (ii)R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2926] C147.如实施方案C146所述的化合物,其中每个R^e为氢。

[2927] C148.如实施方案C146或C147所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2928] C149.如实施方案C148所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2929] C150.如实施方案C148所述的化合物,其中R^f和R^g连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

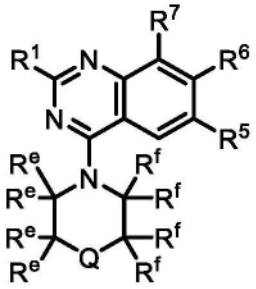
[2930] C151.如实施方案C146或C147所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷

基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2931] C152.如实施方案C151所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元碳环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2932] C153.如实施方案C151所述的化合物,其中R^g和R^h连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-6元杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2933] C154.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIID的化合物:

[2934] 
(IIID),

[2935] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2936] Q选自CR^hR^j、NR^g、O、S和SO_2;

[2937] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢,其中:

[2938] (i)R^e和R^f可任选地连接在一起以形成4-6元环;

[2939] (ii)连接至相邻原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环;

[2940] (iii)连接至相邻原子的第一个R^e和第二个R^e可任选地连接在一起以形成3-5元环;或

[2941] (iv)连接至同一原子的第一个R^f和第二个R^f可任选地连接在一起以形成3-5元环,

[2942] 其中由一个或多个R^e和/或一个或多个R^f形成的任何环未被取代或被一个或多个R^{11}取代;

[2943] R^g在存在时为R^{11};并且

[2944] R^h和R^j在存在时独立地选自R^{11}和氢,或者可任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、=$N(R^{14})$、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$C(O)N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})$C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2945] C155.如实施方案C154所述的化合物,其中Q为NR^g。

[2946] C156.如实施方案C155所述的化合物,其中R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取

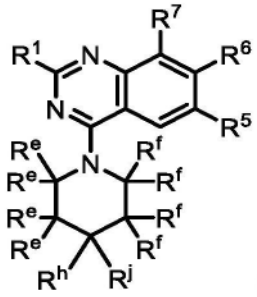
代或被一个或多个R^{20}取代。

[2947] C157.如实施方案C154所述的化合物,其中Q为O、S或SO_2。

[2948] C158.如实施方案C157所述的化合物,其中Q为O。

[2949] C159.如实施方案C154所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[2950] C160.如实施方案C159所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIE的化合物:

[2951]  (IIIE),

[2952] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2953] C161.如实施方案C160所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2954] C162.如实施方案C160或C161所述的化合物,其中R^h和R^j独立地选自R^{11}和氢。

[2955] C163.如实施方案C160-C162中任一项所述的化合物,其中R^h和/或R^j选自氘、-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2956] C164.如实施方案C160-C162中任一项所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

[2957] C165.如实施方案C160所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成3-4元碳环或杂环。

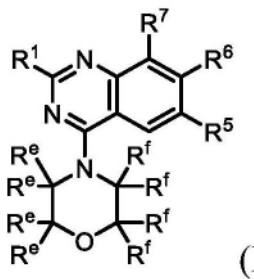
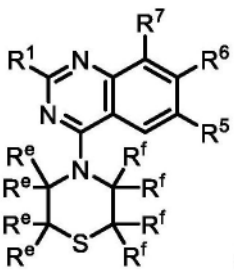
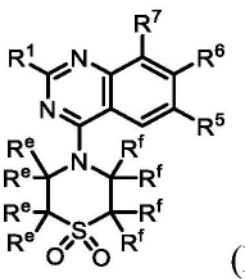
[2958] C166.如实施方案C165所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成未被取代的3-4元碳环或杂环。

[2959] C167.如实施方案C165所述的化合物,其中R^h和R^j连接在一起以形成被一个或多个选自以下的取代基取代的3-4元碳环或杂环:-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2960] C168.如实施方案C165-C167中任一项所述的化合物,其中并无一个或多个R^e和/或一个或多个R^f的组合连接在一起以形成环。

[2961] C169.如实施方案C165-C168中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

[2962] C170.如实施方案C154所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIF、IIIG或IIIH的化合物:

[2963]  (IIIF)、 (IIIG)或 (IIIH),

[2964] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2965] C171.如实施方案C170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIF化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

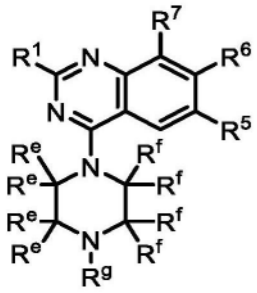
[2966] C172.如实施方案C170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIG化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2967] C173.如实施方案C170所述的化合物,其中所述化合物为式IIIH化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2968] C174.如实施方案C170-C173中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2969] C175.如实施方案C170-C173中任一项所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2970] C176.如实施方案C154所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIJ的化合物:

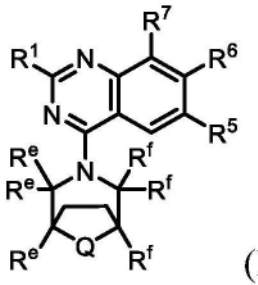
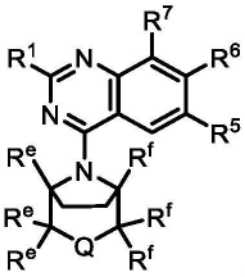
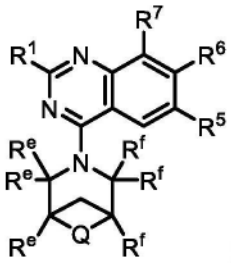
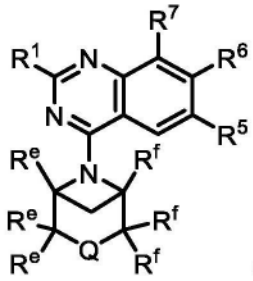
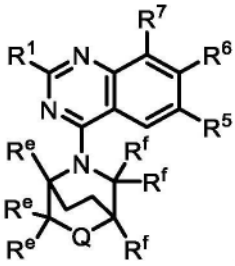
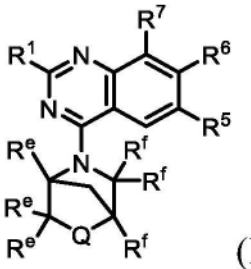
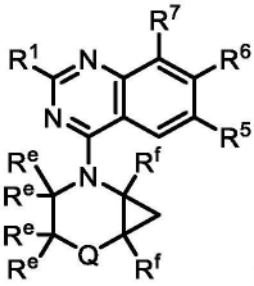
[2971]  (IIIJ),

[2972] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2973] C177.如实施方案C176所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2974] C178.如实施方案C176所述的化合物,其中R^e和R^f连接在一起以形成4-6元环。

[2975] C179.如实施方案C154-C178中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIK、IIIL、IIIM、IIIN、IIIP、IIIQ或IIIR的化合物:

[2976] 
(IIIK)、
(IIIL)、
(IIIM)、
(IIIN)、
(IIIP)、
(IIIQ)或
(IIIR),

[2977] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[2978] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;

[2979] R^g在存在时为R^{11};并且

[2980] R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢。

[2981] C180.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIK化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2982] C181.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIL化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2983] C182.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIM化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2984] C183.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIN化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2985] C184.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIP化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2986] C185.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIQ化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2987] C186.如实施方案C179所述的化合物,其中所述化合物为式IIIR化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[2988] C187.如实施方案C179-C186中任一项所述的化合物,其中Q选自CR^hR^j、NR^g和O。

[2989] C188.如实施方案C187所述的化合物,其中Q为CR^hR^j。

[2990] C189.如实施方案C188所述的化合物,其中R^h和R^j在存在时各自独立地选自R^{11}和氢。

[2991] C190.如实施方案C189所述的化合物,其中R^h和/或R^j在存在时各自独立地选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2992] C191.如实施方案C189所述的化合物,其中R^h和R^j各自为氢。

[2993] C192.如实施方案C187所述的化合物,其中Q为NR^g。

[2994] C193.如实施方案C192所述的化合物,其中R^g选自-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[2995] C194.如实施方案C187所述的化合物,其中Q为O。

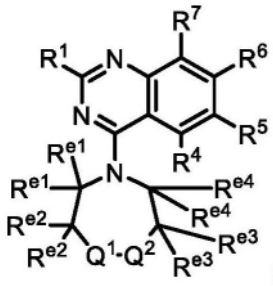
[2996] C195.如实施方案C179-C186中任一项所述的化合物,其中Q为S或SO_2。

[2997] C196.如实施方案C179-C195中任一项所述的化合物,其中每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢。

[2998] C197.如实施方案C196所述的化合物,其中R^e和/或R^f各自独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[2999] C198.如实施方案C197所述的化合物,其中每个R^e和R^f为氢。

[3000] C199.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIS的化合物:

[3001] 

(IIIS)

[3002] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3003] Q^1选自NR^{g1}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

[3004] Q^2选自NR^{g2}、O、SR^h_2和CR^iR^j;

[3005] R^{g1}和R^{g2}在存在时独立地选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[3006] 每个R^h不存在或在存在时独立地选自=O、=N(R^{14})和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[3007] 每个R^i和R^j在存在时独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被

一个或多个R^{20}取代;并且

[3008] 每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,

[3009] 其中

[3010] (i)R^{e2}和R^{e3}任选地连接在一起以形成5-6元环;或

[3011] (ii)当Q^2为NR^{g2}时,R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子任选地连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基,其中每个R^{11}独立地选自氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3012] C200.如实施方案C199所述的化合物,其中Q^1和Q^2各自为CR^iR^j。

[3013] C201.如实施方案C200所述的化合物,其中至少一个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}或R^{e4}选自-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3014] C202.如实施方案C201所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[3015] C203.如实施方案C200所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[3016] C204.如实施方案C199所述的化合物,其中Q^1为CR^iR^j并且Q^2为NR^{g2}。

[3017] C205.如实施方案C204所述的化合物,其中R^{g2}和R^{e3}与其所连接的原子连接在一起以形成未被取代或被一个或多个R^{11}取代的5元杂环或杂芳基。

[3018] C206.如实施方案C204所述的化合物,其中R^{g2}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3019] C207.如实施方案C199所述的化合物,其中Q^2为CR^iR^j并且Q^1为NR^{g1}。

[3020] C208.如实施方案C207所述的化合物,其中R^{g1}选自氢、-C(O)(C_{1-6}烷基)和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3021] C209.如实施方案C207或C208所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[3022] C210.如实施方案C199所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为O,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为O。

[3023] C211.如实施方案C210所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[3024] C212.如实施方案C210所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[3025] C213.如实施方案C199所述的化合物,其中(i)Q^1为CR^iR^j并且Q^2为SR^h_2,或(ii)Q^2为CR^iR^j并且Q^1为SR^h_2。

[3026] C214.如实施方案C213所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[3027] C215.如实施方案C213所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[3028] C216.如实施方案C213-C215中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

[3029] C217.如实施方案C200-C216中任一项所述的化合物,其中每个R^i和R^j独立地选自氢、氘、-OR^{12}、=O、=N(R^{14})、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷

基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3030] C218.如实施方案C217所述的化合物,其中每个R^i和R^j为氢。

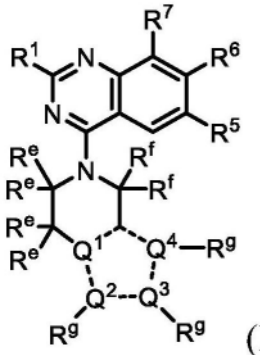
[3031] C219.如实施方案C199所述的化合物,其中(i)NR^{g1}和Q^2为SR^h_2,或(ii)NR^{g2}和Q^1为SR^h_2。

[3032] C220.如实施方案C219所述的化合物,其中每个R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}和R^{e4}为氢。

[3033] C221.如实施方案C219所述的化合物,其中R^{e2}和R^{e3}连接在一起以形成5-6元环。

[3034] C222.如实施方案C219-C221中任一项所述的化合物,其中每个R^h为=O。

[3035] C223.如实施方案C103-C130中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IIIT的化合物:

[3036] 
(IIIT),

[3037] 或盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3038] 虚线表示单键或双键,使得含有Q^1、Q^2、Q^3和Q^4的环为芳族;

[3039] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4独立地选自C、N、O和S,其中Q^1、Q^2、Q^3和Q^4中的至少一者为N;

[3040] 每个R^e和R^f独立地选自R^{11}和氢;并且

[3041] 每个R^g不存在或独立地选自R^{11}和氢。

[3042] C224.如实施方案C223所述的化合物,其中Q^1为C。

[3043] C225.如实施方案C224所述的化合物,其中Q^2为C,Q^3为N,并且Q^4为N。

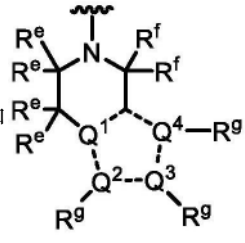
[3044] C226.如实施方案C223所述的化合物,其中Q^1为N。

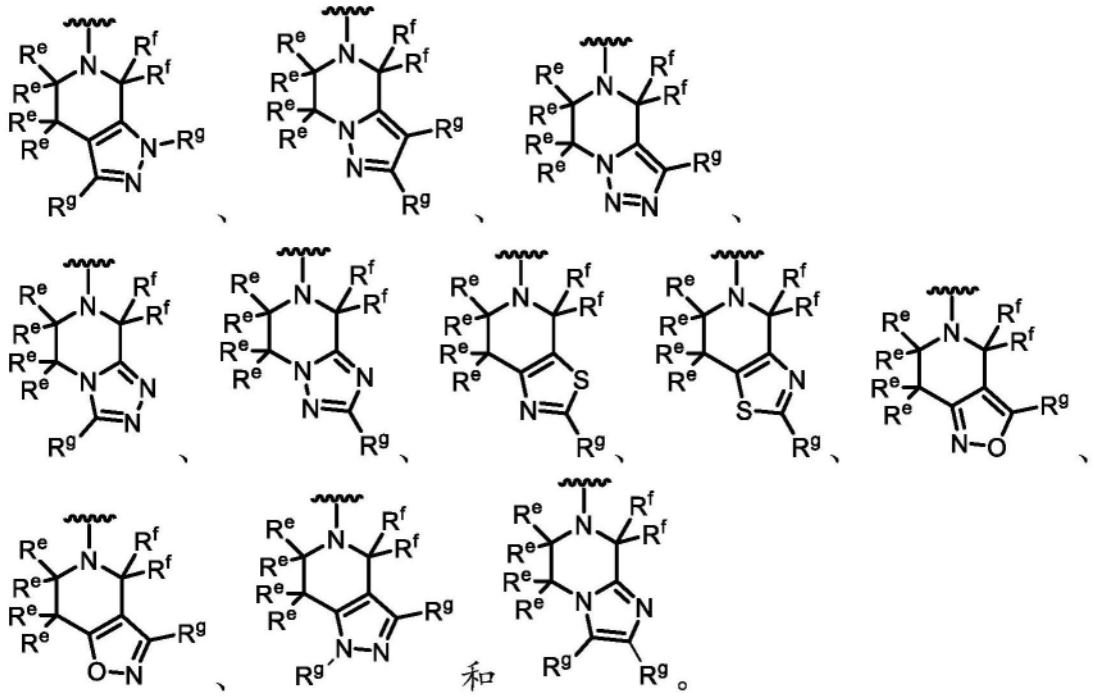
[3045] C227.如实施方案C226所述的化合物,其中Q^2为N,并且Q^3和Q^4为C。

[3046] C228.如实施方案C226所述的化合物,其中Q^2和Q^3为N,并且Q^4为C。

[3047] C229.如实施方案C226所述的化合物,其中Q^3和Q^4为N,并且Q^2为C。

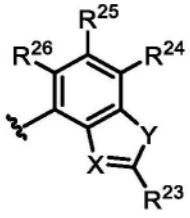
[3048] C230.如实施方案C226所述的化合物,其中Q^2和Q^4为N,并且Q^3为C。

[3049] C231.如实施方案C223所述的化合物,其中具有选自以下的结构:



[3050] C232.如实施方案C223-C231中任一项所述的化合物,其中每个R^g为氢或不存在。

[3051] C233.如实施方案C103-C232中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[3052] C234.如实施方案C233所述的化合物,其中R^6选自: 其中:

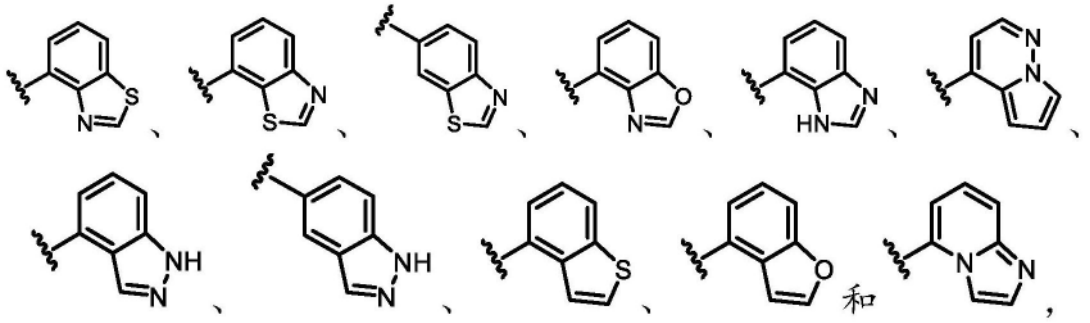
[3053] X选自N和C-CN;

[3054] Y选自O和S;

[3055] R^{23}选自-N$(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N$(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

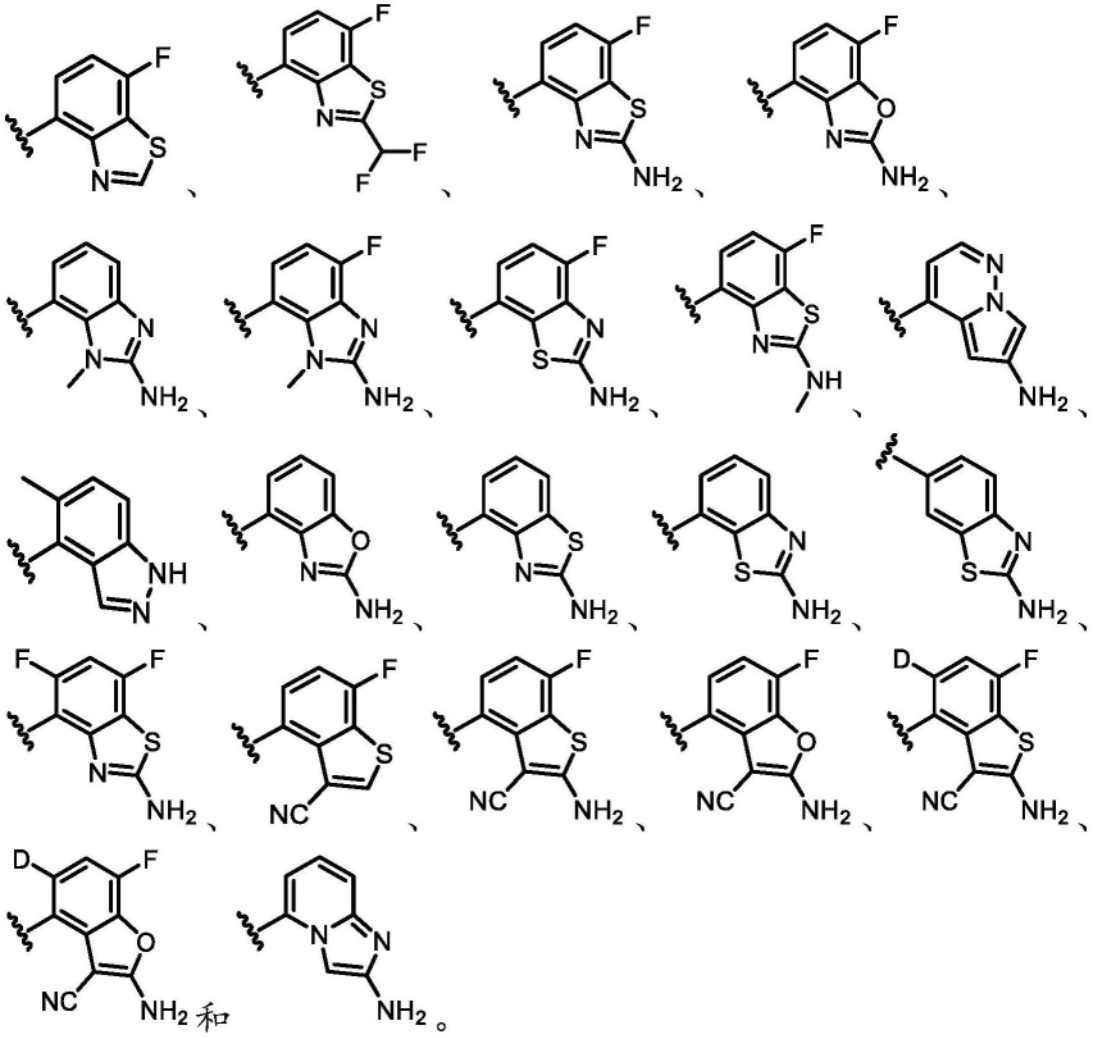
[3056] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3057] C235.如实施方案C233或C234所述的化合物,其中R^6选自:

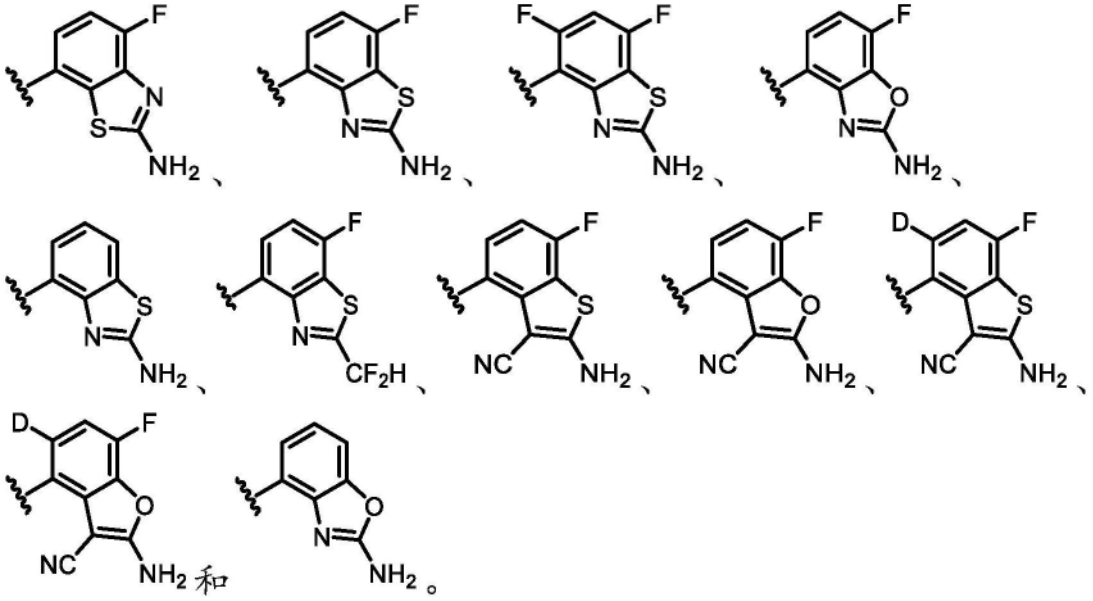
[3058] 

[3059] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[3060] C236.如实施方案C233-C235中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

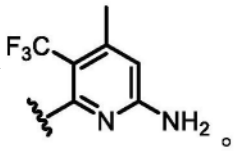


[3061] C237.如实施方案C233-C236中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

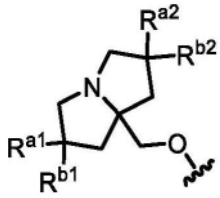


[3062] C238.如实施方案C103-C232中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

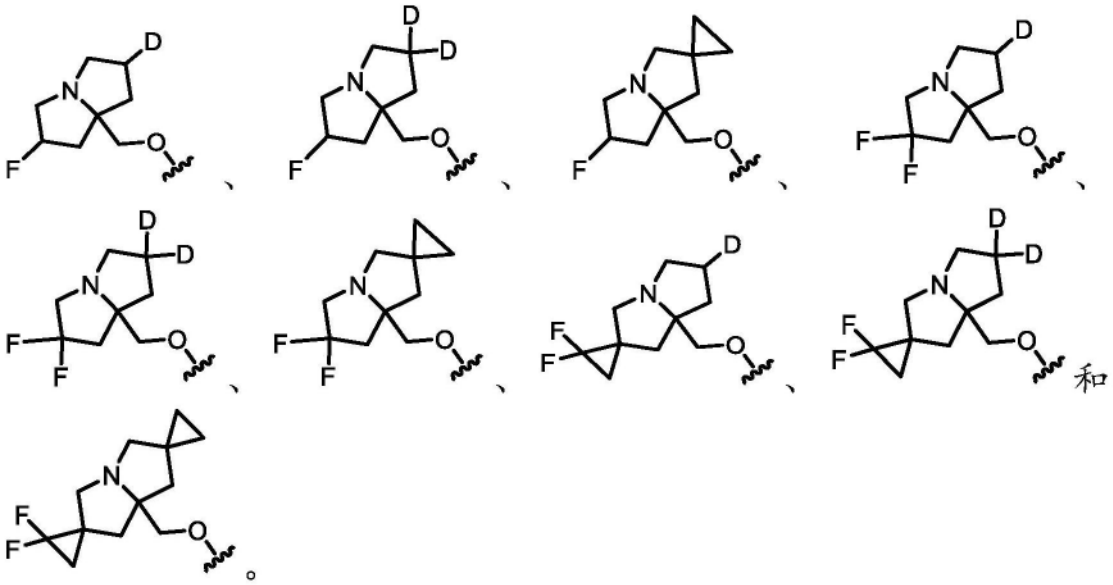
[3063] C239.如实施方案C238所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

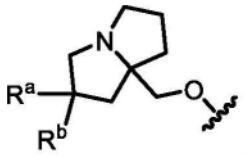
[3064] C240.如实施方案C239所述的化合物,其中R^6具有结构。

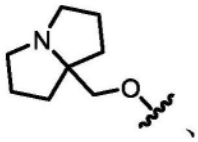
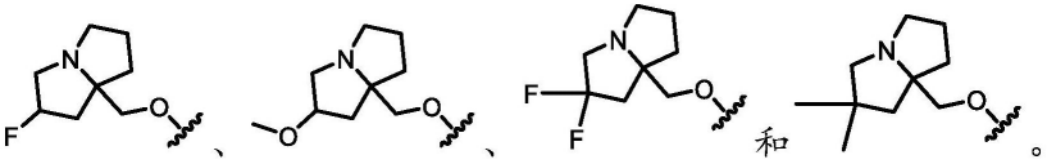
[3065] C241.如实施方案C103-C240中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

[3066] C242.如实施方案C241所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

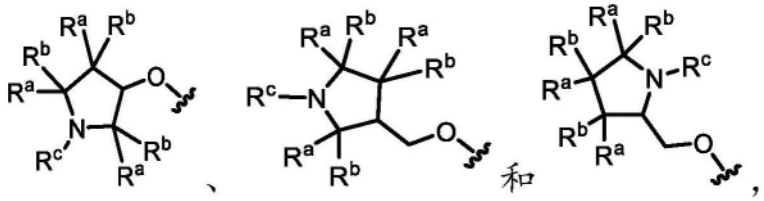
[3067] C243.如实施方案C242所述的化合物,其中R^1选自:

[3068] 和。

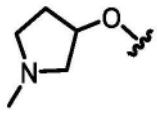
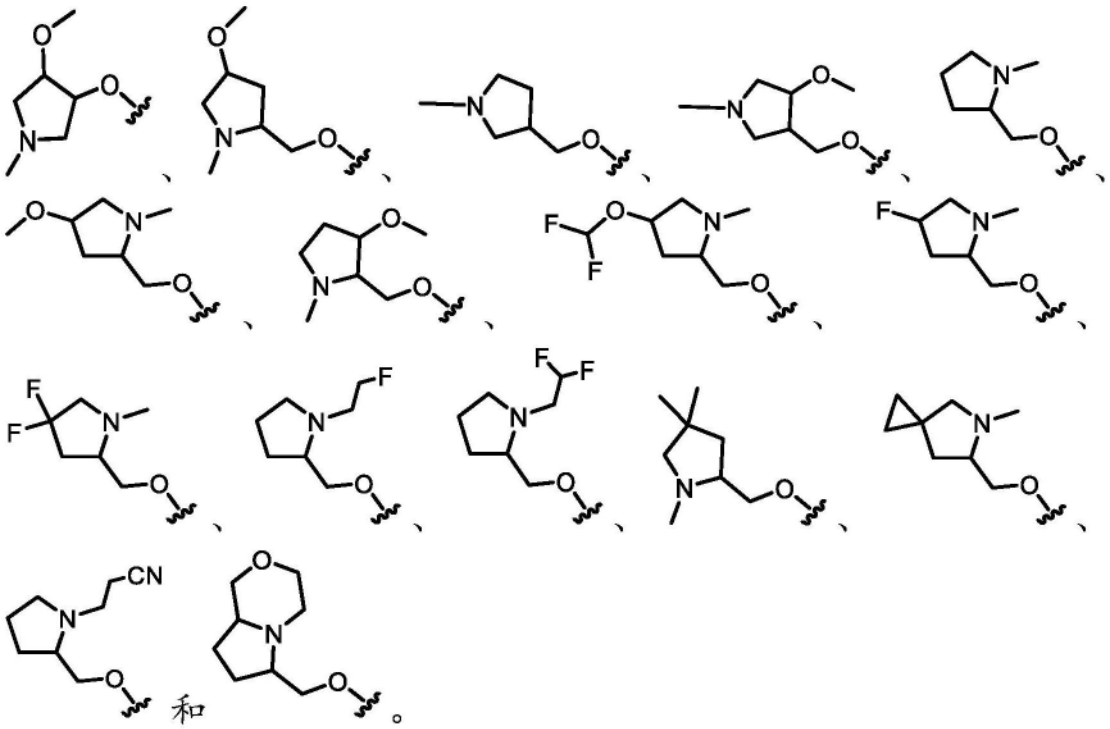
[3069] C244.如实施方案C241所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

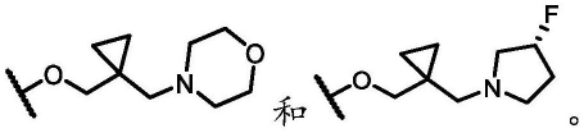
[3070] C245.如实施方案C244所述的化合物,其中R^1选自:、和。

[3071] C246.如实施方案C241所述的化合物,其中R^1选自:

[3072] 

[3073] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3074] C247.如实施方案C246所述的化合物,其中R^1选自:、。

[3075] C248.如实施方案C103-C240中任一项所述的化合物,其中R^1选自。

[3076] C249.如实施方案C103-C248中任一项所述的化合物,其中每个R^{11}独立地选自-OR^{12}、=O、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}烷基)、-N(R^{14})C(O)(C_{1-6}亚烷基)OR^{14}、卤素和未被取代或被一个或多个R^{20}取代的C_{1-6}烷基。

[3077] C250.如实施方案C103-C249中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[3078] C251.如实施方案C103-C249中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3079] C252.如实施方案C251所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的

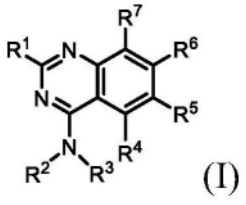
C_{1-6}烷基。

[3080] C253.如实施方案C252所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

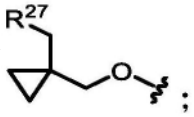
[3081] C254.如实施方案C253所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

[3082] C255.如实施方案C103-C254中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表2中所包括的化合物。

[3083] C256.一种由式I表示的化合物:

[3084] 
(I)

[3085] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3086] R^1选自-OR^8和;

[3087] R^2选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3088] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-11元碳环;

[3089] R^4为H;

[3090] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3091] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[3092] R^7选自卤素、-CN和H;

[3093] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[3094] 每个R^{10}独立地选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[3095] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3096] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-N(R^{14})$_2$和卤素;

[3097] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[3098] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-N(R^{12})$_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3099] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[3100] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[3101] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[3102] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3103] C257.如实施方案C256所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的3-6元碳环。

[3104] C258.如实施方案C257所述的化合物,其中R^3为被1-4个R^{10}取代的3-6元碳环。

[3105] C259.如实施方案C257所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丙烷。

[3106] C260.如实施方案C257所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环丁烷。

[3107] C261.如实施方案C257所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环戊烷。

[3108] C262.如实施方案C257所述的化合物,其中R^3为被0-4个R^{10}取代的环己烷。

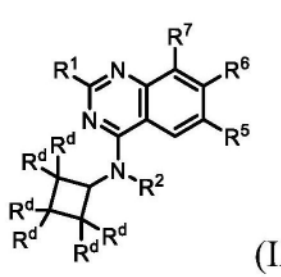
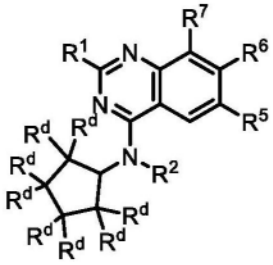
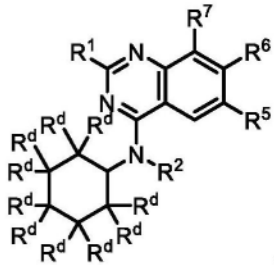
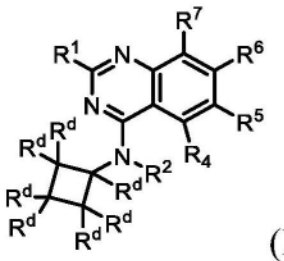
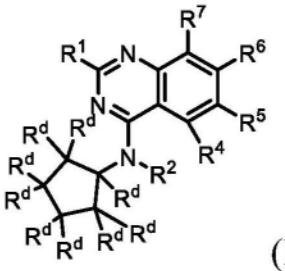
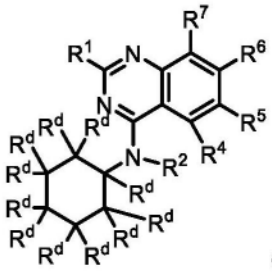
[3109] C263.如实施方案C256-C258中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的螺环。

[3110] C264.如实施方案C256-C258中任一项所述的化合物,其中R^3为未被取代或被一个或多个R^{10}取代的桥联碳环。

[3111] C265.如实施方案C256-C264中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}选自-OR^{12}和被-OH取代的C_{1-6}烷基。

[3112] C266.如实施方案C256-C265中任一项所述的化合物,其中R^3被一个或多个R^{10}取代,其中至少一个R^{10}为未被取代的C_{1-6}烷基。

[3113] C267.如实施方案C256-C266中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA、IB、IC、ID、IE或IF的化合物:

[3114] (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF),

[3115] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3116] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3117] C268.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3118] C269.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3119] C270.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

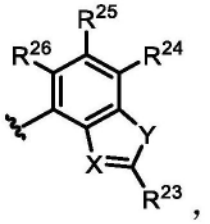
[3120] C271.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3121] C272.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3122] C273.如实施方案C267所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3123] C274.如实施方案C267-C273中任一项所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)$N(R^{14})_2$、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3124] C275.如实施方案C274所述的化合物,其中至少一个R^d选自-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3125] C276.如实施方案C256-C275中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

其中:

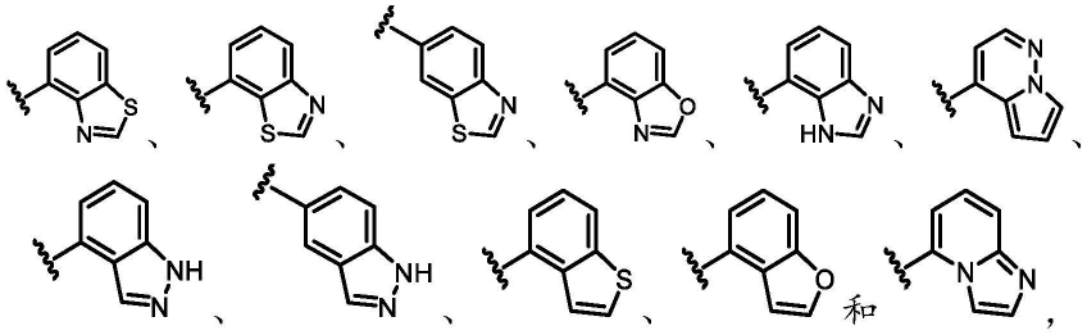
[3126] X选自N和C-CN;

[3127] Y选自O和S;

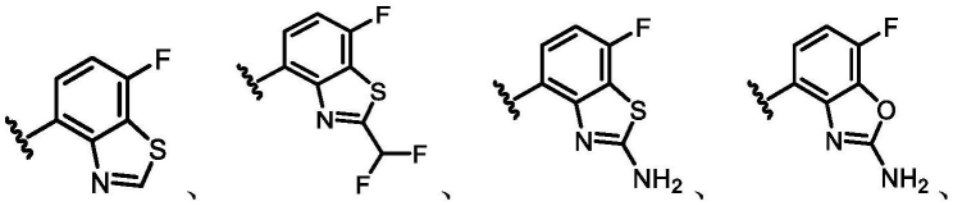
[3128] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

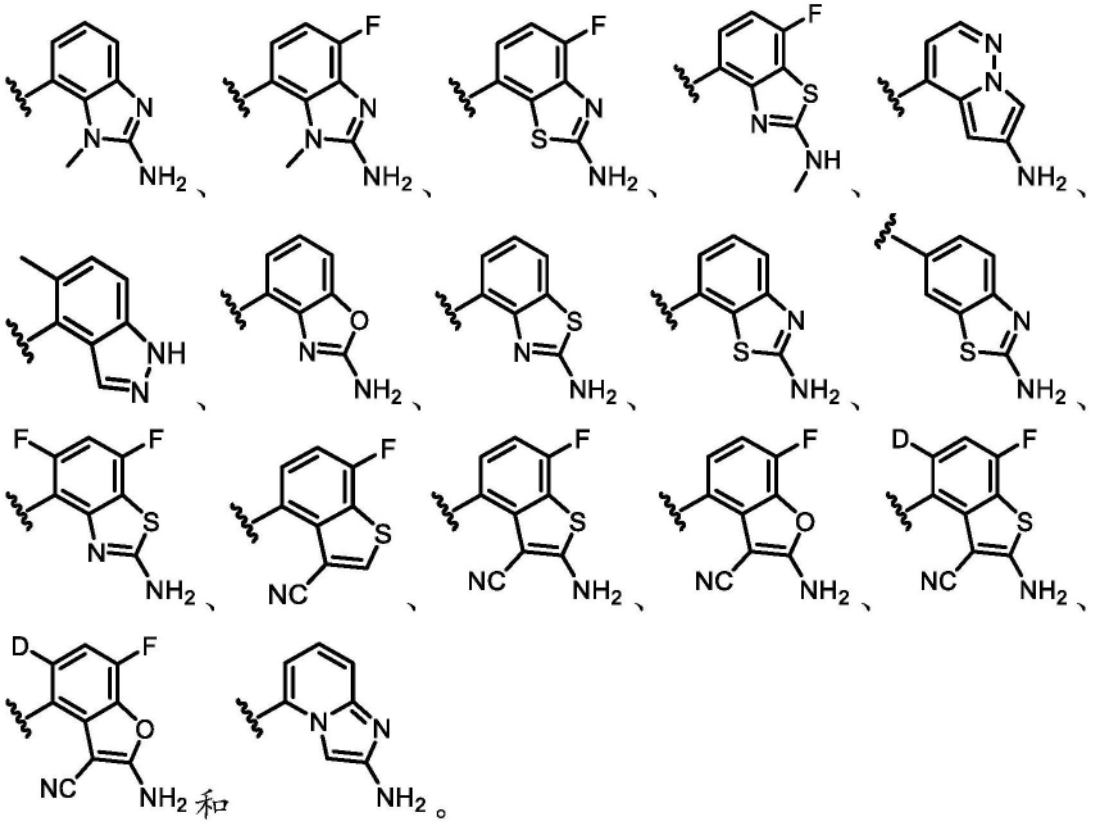
[3129] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3130] C277.如实施方案C256-C276中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

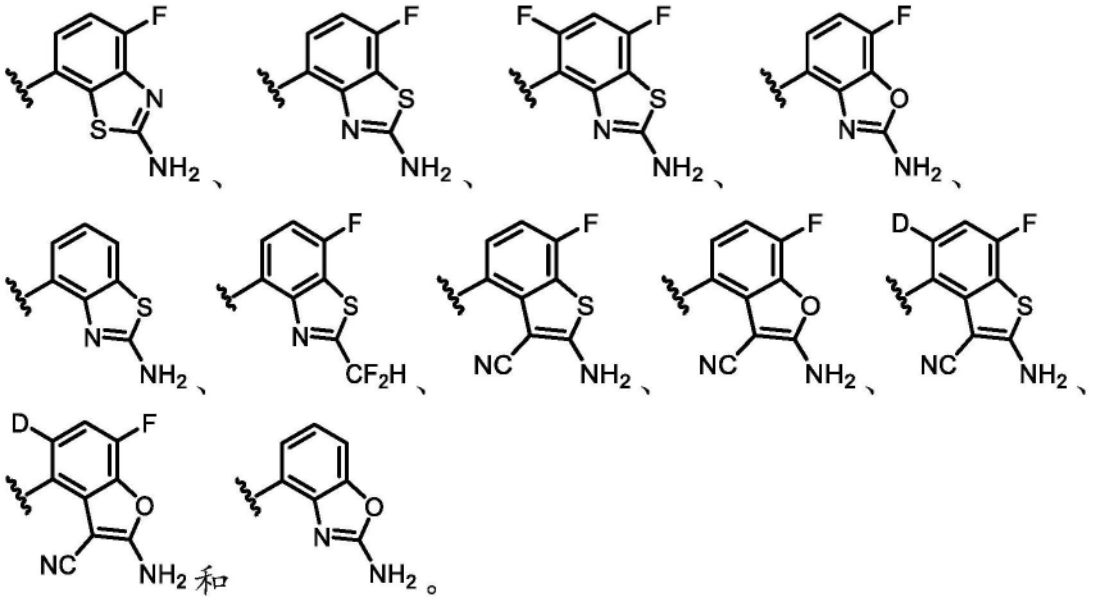
[3131] ,

[3132] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

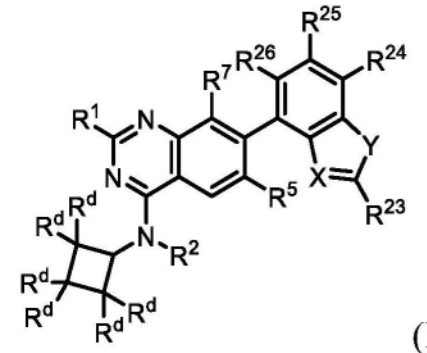
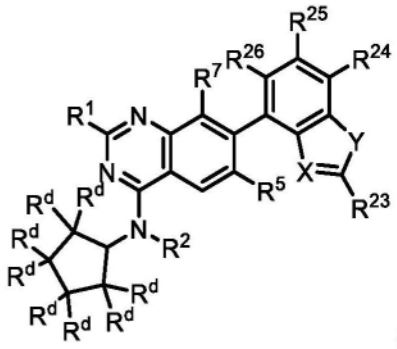
[3133] C278.如实施方案C256-C277中任一项所述的化合物,其中R^6选自:、

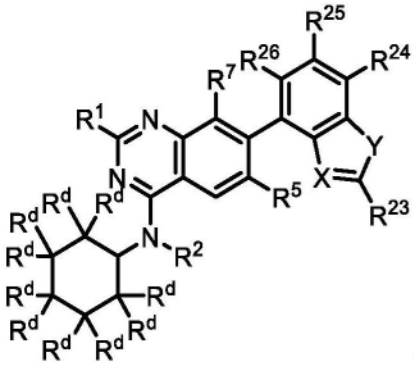
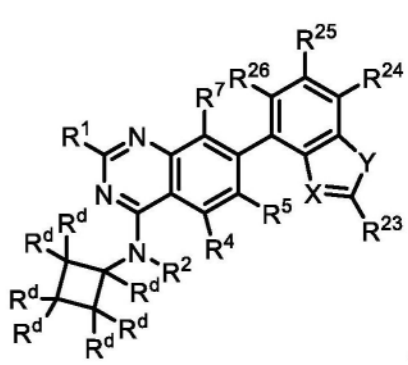


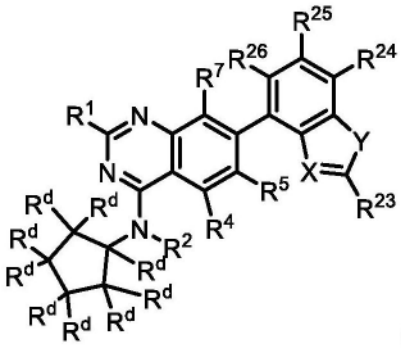
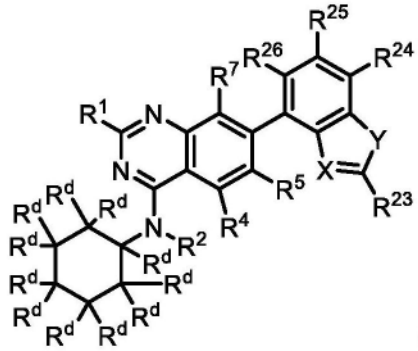
[3134] C279.如实施方案C256-C278中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[3135] C280.如实施方案C256-C279中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1、IB1、IC1、ID1、IE1或IF1的化合物:

[3136]  (IA1)、  (IB1)、

 (IC1)、  (ID1)、

[3137]  (IE1)、  (IF1),

[3138] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3139] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[3140] X选自N和C-CN;

[3141] Y选自O和S;

[3142] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[3143] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3144] C281.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3145] C282.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3146] C283.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC1的化合物或其

盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3147] C284.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

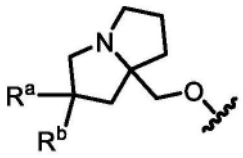
[3148] C285.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

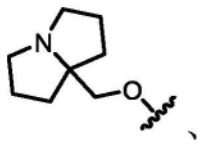
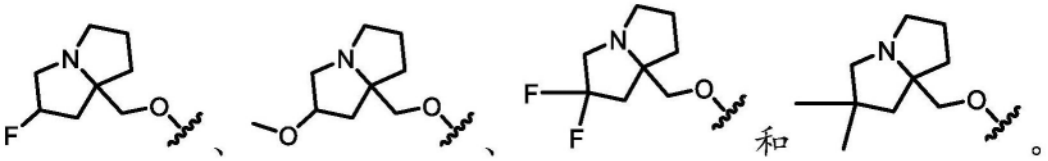
[3149] C286.如实施方案C280所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF1的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3150] C287.如实施方案C280-C286中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。

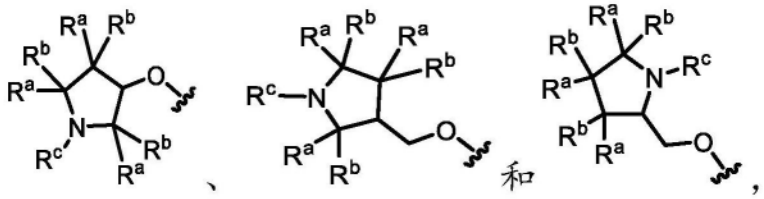
[3151] C288.如实施方案C280-C287中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[3152] C289.如实施方案C256-C288中任一项所述的化合物,其中R^1选自$-OR^8$。

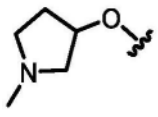
[3153] C290.如实施方案C289所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

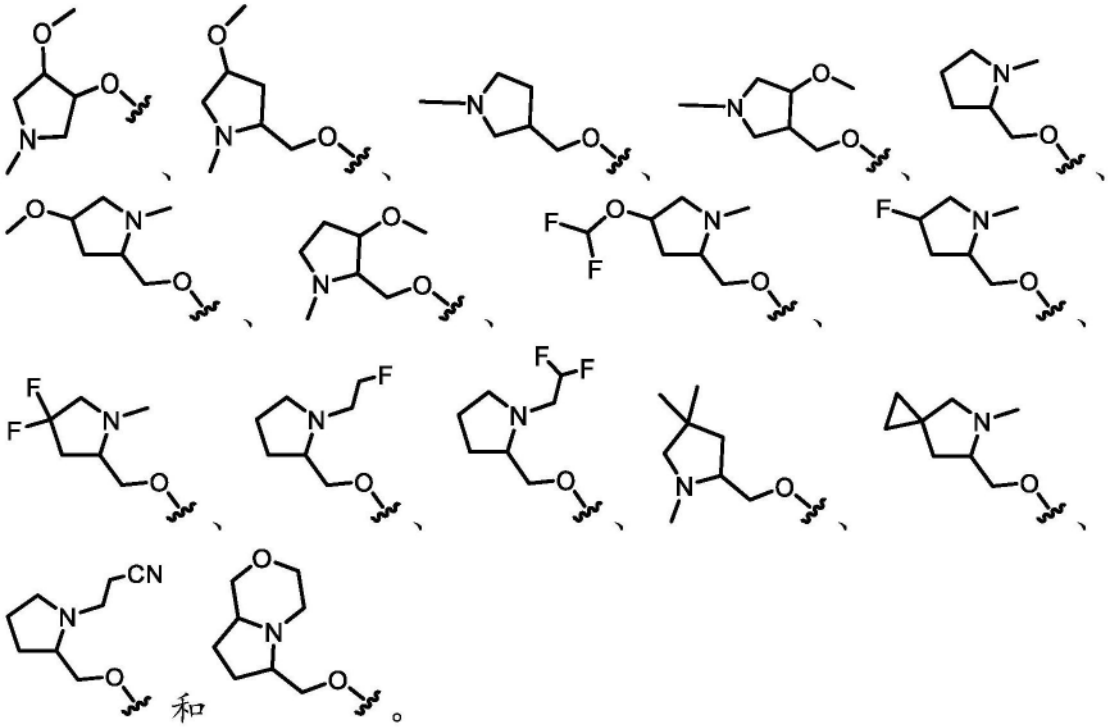
[3154] C291.如实施方案C290所述的化合物,其中R^1选自:、。

[3155] C292.如实施方案C289所述的化合物,其中R^1选自:

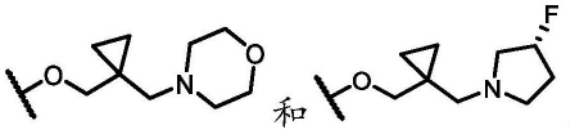
[3156] ,

[3157] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

[3158] C293.如实施方案C292所述的化合物,其中R^1选自:、

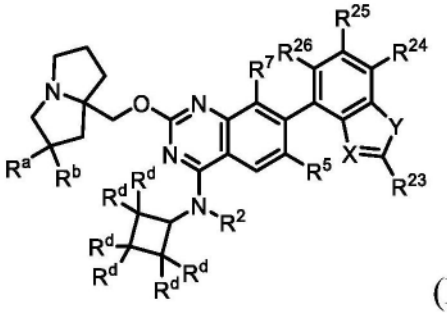


[3159] C294.如实施方案C256-C288中任一项所述的化合物,其中R^1选自

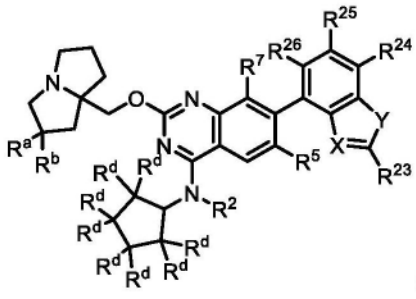


[3160] C295.如实施方案C256-C294中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2、IB2、IC2、ID2、IE2或IF2的化合物:

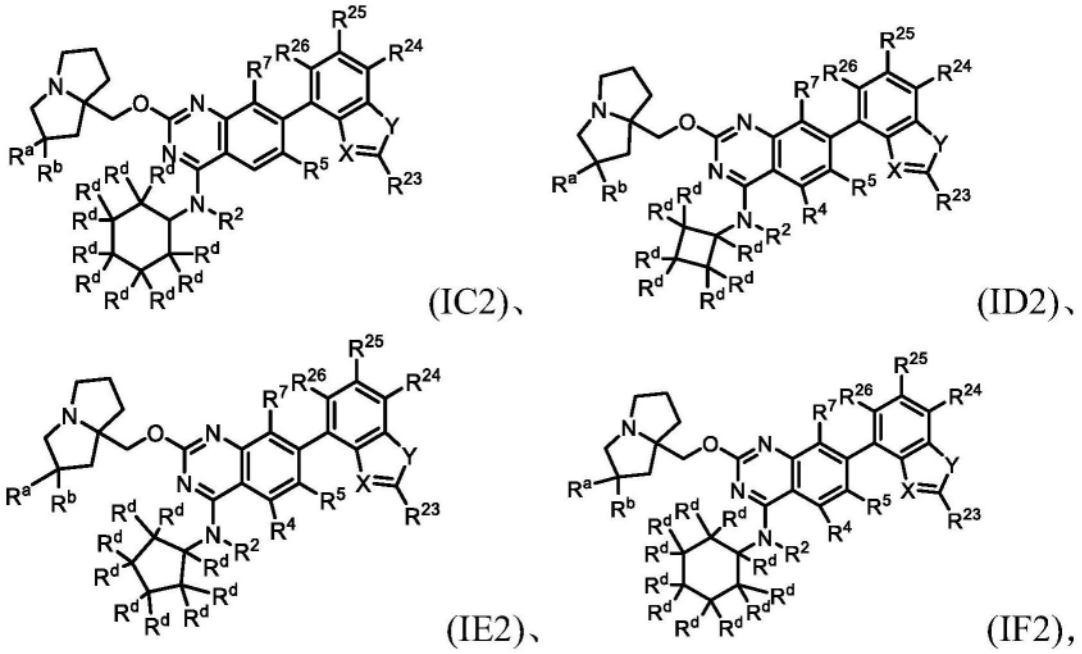
[3161]



(IA2)、



(IB2)、



(IC2)、 (ID2)、

(IE2)、 (IF2),

[3162] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3163] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3164] 每个R^d独立地选自H、-OR^{12}、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)CN、-C(O)(C_{1-6}亚烷基)OH、-C(O)(C_{1-6}烷基)、-C(O)N(R^{14})$_2$、-S(O)$_2$(C_{1-6}烷基)、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

[3165] X选自N和C-CN;

[3166] Y选自O和S;

[3167] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[3168] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3169] C296.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式IA2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3170] C297.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式IB2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3171] C298.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式IC2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3172] C299.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式ID2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3173] C300.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式IE2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3174] C301.如实施方案C295所述的化合物,其中所述化合物为根据式IF2的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3175] C302.如实施方案C295-C301中任一项所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[3176] C303.如实施方案C295-C302中任一项所述的化合物,其中R^b为H。

[3177] C304.如实施方案C295-C303中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}为$-N(R^{12})_2$。

[3178] C305.如实施方案C295-C304中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的一者或多者为卤素(例如,F)。

[3179] C306.如实施方案C256-C305中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[3180] C307.如实施方案C256-C305中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3181] C308.如实施方案C307所述的化合物,其中R^2选自C_{1-2}烷基。

[3182] C309.如实施方案C256-C308中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[3183] C310.如实施方案C256-C308中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[3184] C311.如实施方案C256-C308中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3185] C312.如实施方案C311所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[3186] C313.如实施方案C312所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

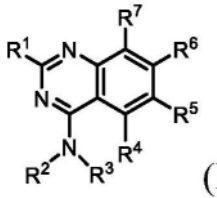
[3187] C314.如实施方案C313所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

[3188] C315.如实施方案C256-C314中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

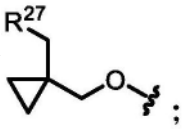
[3189] C316.如实施方案C256-C314中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

[3190] C317.如实施方案C256-C314中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

[3191] C318.一种由式IV表示的化合物:

[3192] 
(IV)

[3193] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3194] R^1选自$-OR^8$和;

[3195] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3196] R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-6}烷基;

[3197] R^4为H;

[3198] R^5选自H、卤素、-CN、$-OR^{12}$、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3199] R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基;

[3200] R^7选自卤素、-CN和H;

[3201] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[3202] 每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$N(R^{14})_2$、3-6元碳环、5-6元杂芳基、-$S(O)_2$(C_{1-6}烷基)、-$N(R^{14})C(O)$(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且任何5-6元杂芳基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3203] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3204] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[3205] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[3206] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

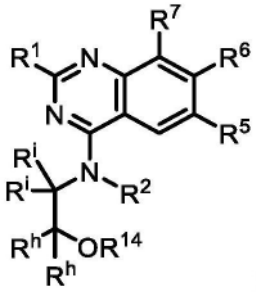
[3207] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和卤素;

[3208] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[3209] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[3210] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

[3211] C319.如实施方案C318所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVA的化合物:

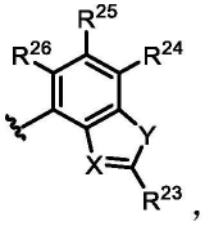
[3212] 
(IVA),

[3213] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3214] 每个R^i和R^h独立地选自H和R^{10}。

[3215] C320.如实施方案C319所述的化合物,其中每个R^i和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3216] C321.如实施方案C319或C320所述的化合物,其中R^{14}为H。

[3217] C322.如实施方案C318-C321中任一项所述的化合物,其中R^6选自:,

其中:

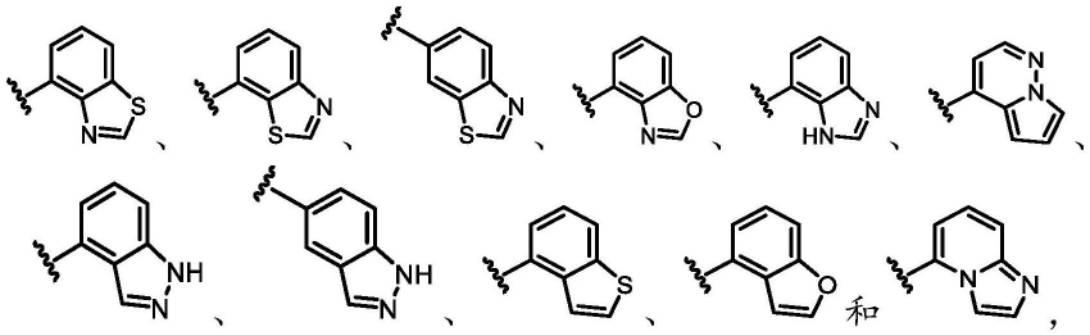
[3218] X选自N和C-CN;

[3219] Y选自O和S;

[3220] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

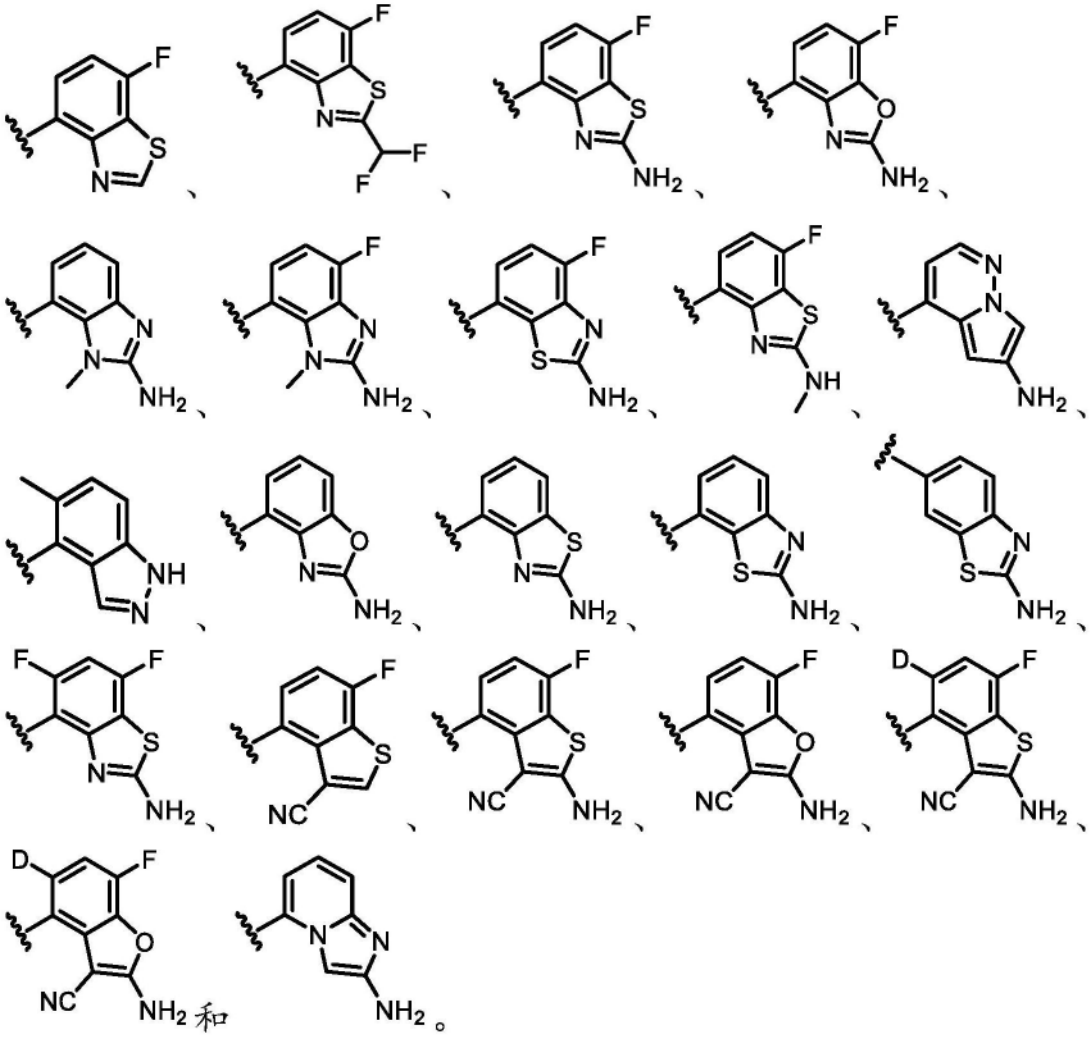
[3221] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3222] C323.如实施方案C318-C322中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

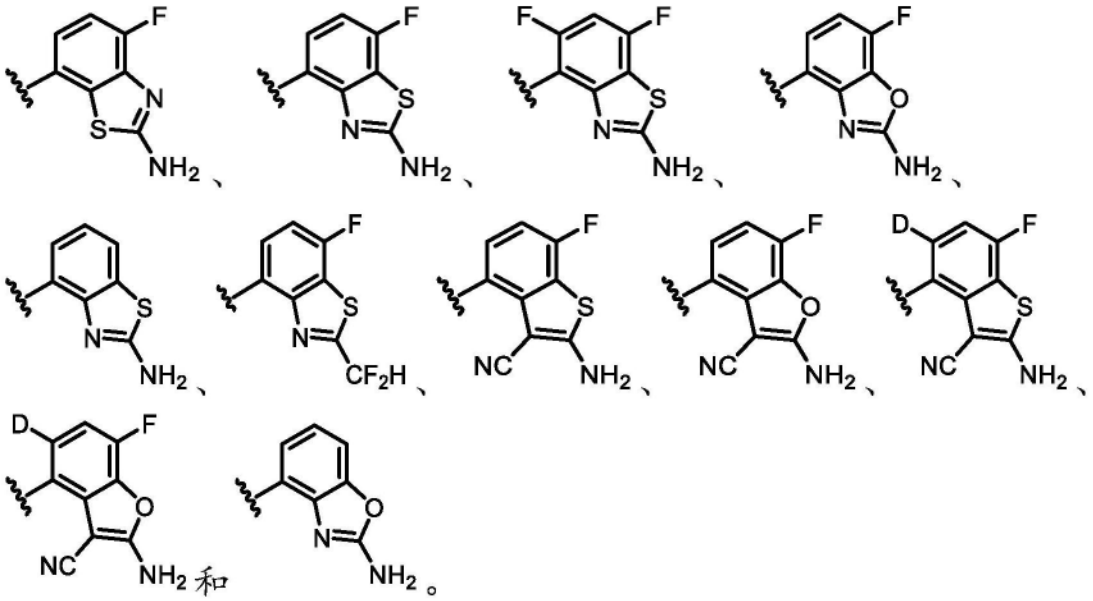
[3223] 

[3224] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

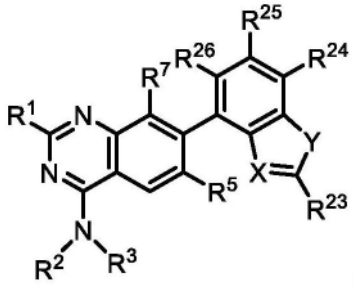
[3225] C324.如实施方案C318-C323中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[3226] C325.如实施方案C318-C324中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



[3227] C326.如实施方案C318所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVB的化合物:

[3228] 
(IVB),

[3229] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

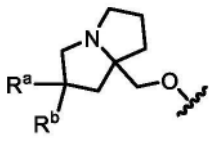
[3230] X选自N和C-CN;

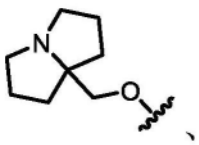
[3231] Y选自O和S;

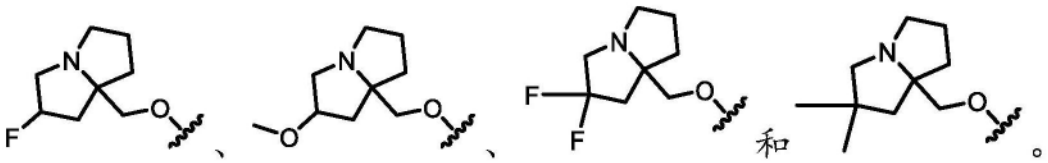
[3232] R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[3233] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

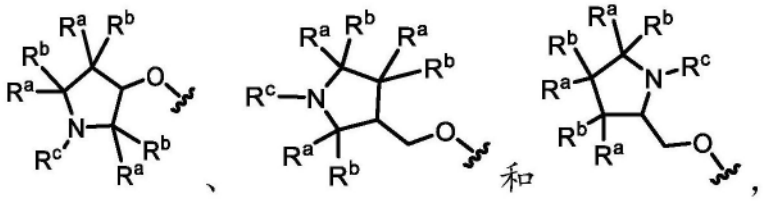
[3234] C327.如实施方案C318-C326中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

[3235] C328.如实施方案C327所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3236] C329.如实施方案C322所述的化合物,其中R^1选自:、

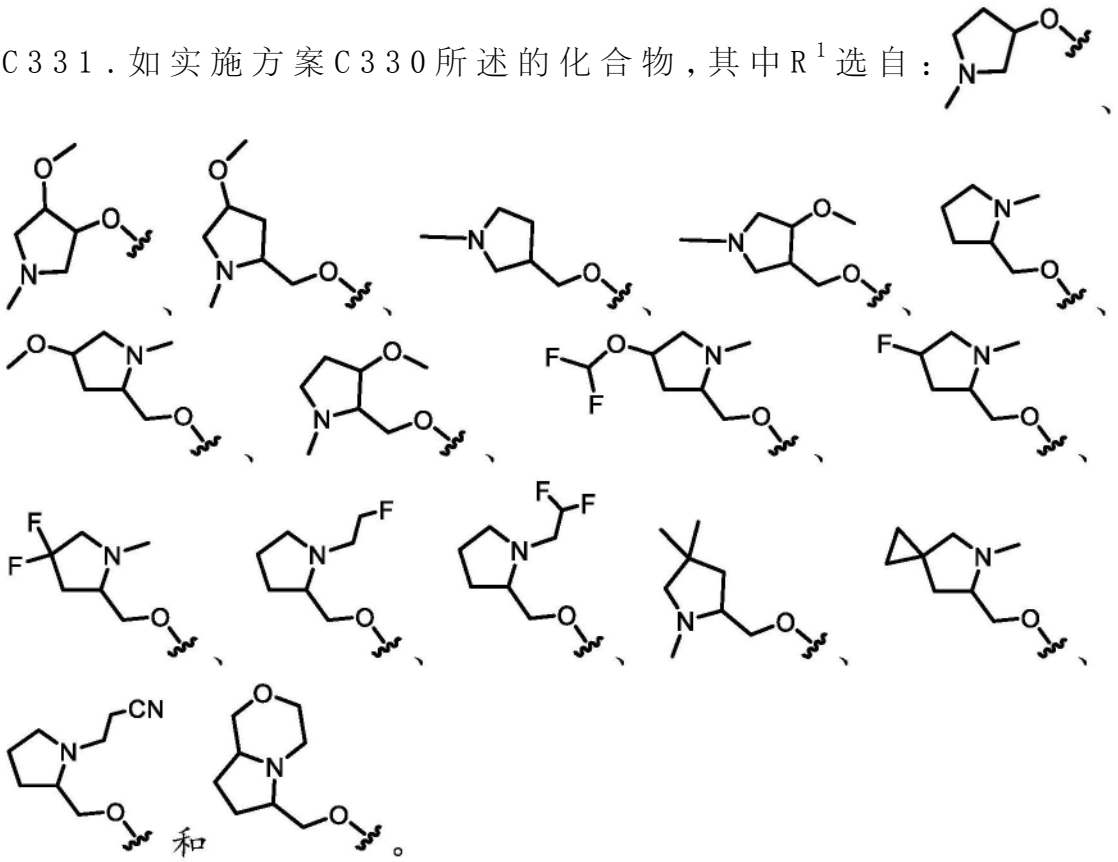


[3237] C330.如实施方案C327所述的化合物,其中R^1选自:

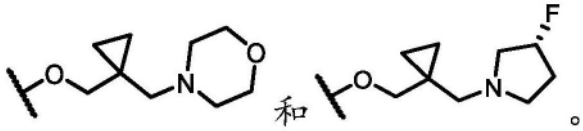
[3238] 

[3239] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代,并且其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环。

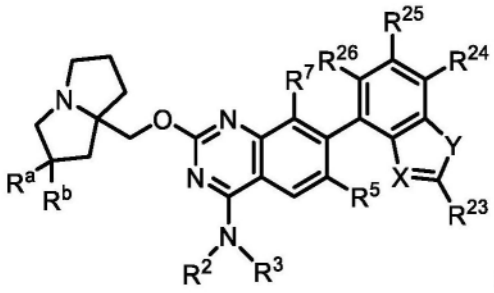
[3240] C331.如实施方案C330所述的化合物,其中R^1选自:



[3241] C332.如实施方案C318-C326中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[3242] C333.如实施方案C318-C332中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式IVC的化合物:

[3243] 
(IVC),

[3244] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3245] R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3246] X选自N和C-CN;

[3247] Y选自O和S;

[3248] R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[3249] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、-OR^{12}和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3250] C334.如实施方案C333所述的化合物,其中R^a为卤素(例如,F)。

[3251] C335.如实施方案C333或C334所述的化合物,其中R^b为H。

[3252] C336.如实施方案C326-C335中任一项所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自-$N(R^{12})_2$。

[3253] C337.如实施方案C326-C336中任一项所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素(例如,F)。

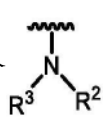
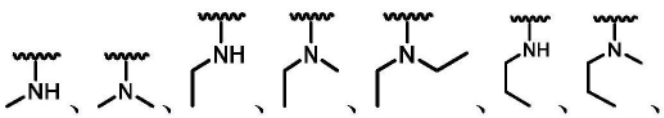
[3254] C338.如实施方案C318和C326-C337中任一项所述的化合物,其中R^3选自未被取代或被一个或多个R^{10}取代的C_{1-3}烷基。

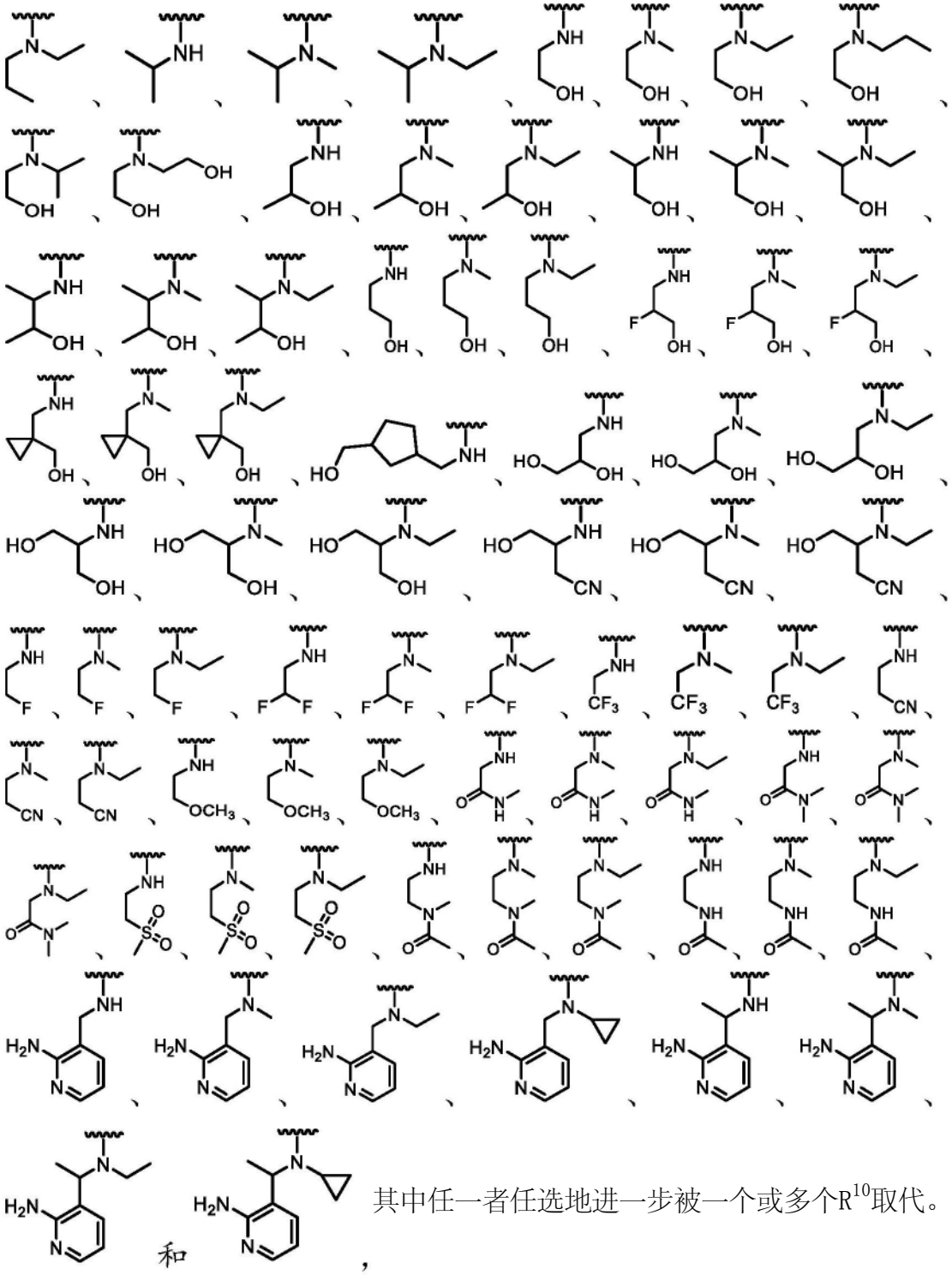
[3255] C339.如实施方案C338所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、=O、-CN、-$NH(R^{16})$、-$N(R^{16})_2$、3-6元碳环、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代,其中任何3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{12}取代,并且其中每个R^{16}独立地选自C_{1-6}烷基和C_{2-6}烯基。

[3256] C340.如实施方案C339所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自-OR^{14}、-CN、C_{1-6}烷基和卤素,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代。

[3257] C341.如实施方案C340所述的化合物,其中每个R^{10}独立地选自卤素。

[3258] C342.如实施方案C338所述的化合物,其中R^3选自未被取代的C_{1-3}烷基。

[3259] C343.如实施方案C318和C326-C337中任一项所述的化合物,其中所述部分  选自: 



其中任一者任选地进一步被一个或多个R^{10}取代。

[3260] C344.如实施方案C318-C343中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[3261] C345.如实施方案C318-C343中任一项所述的化合物,其中R^2选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3262] C346.如实施方案C345所述的化合物,其中R^2选自未被取代的C_{1-2}烷基。

[3263] C347.如实施方案C318-C343中任一项所述的化合物,其中R^2为3-6元碳环。

[3264] C348.如实施方案C318-C346中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

[3265] C349.如实施方案C318-C346中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或

Cl)。

[3266] C350.如实施方案C318-C346中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3267] C351.如实施方案C350所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[3268] C352.如实施方案C351所述的化合物,其中R^5选自$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CN$和$-CH_2CH_3$。

[3269] C353.如实施方案C352所述的化合物,其中R^5为$-CF_3$。

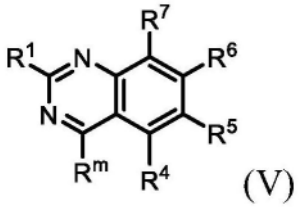
[3270] C354.如实施方案C318-C353中任一项所述的化合物,其中R^7为H。

[3271] C355.如实施方案C318-C353中任一项所述的化合物,其中R^7为卤素(例如,F或Cl)。

[3272] C356.如实施方案C318-C353中任一项所述的化合物,其中R^7为-CN。

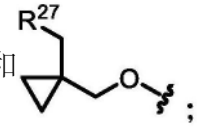
[3273] C357.如实施方案C318-C356中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表3中所包括的化合物。

[3274] C358.一种由式V表示的化合物:

[3275] 

(V)

[3276] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3277] R^1选自$-OR^8$和

;

[3278] R^m选自氢和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3279] R^4为H;

[3280] R^5选自卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3281] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[3282] R^7选自卤素;

[3283] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[3284] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3285] 每个R^{13}独立地选自$-OR^{14}$、-CN、$-N(R^{14})_2$和卤素;

[3286] 每个R^{14}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H;

[3287] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、$-N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

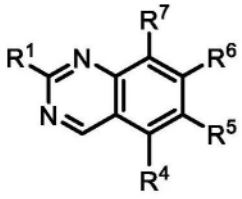
[3288] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[3289] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;并且

[3290] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、3-6元碳环、-OR^{12}和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

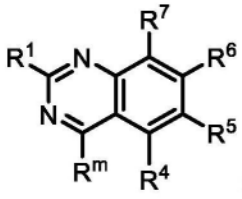
[3291] C359.如实施方案C358所述的化合物,其中R^m为氢。

[3292] C360.如实施方案C358或C359所述的化合物,其中所述化合物为根据式VA的化合物:

[3293] 
(VA),

[3294] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3295] C361.如实施方案C358所述的化合物,其中所述化合物为根据式VB的化合物:

[3296] 
(VB)

[3297] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

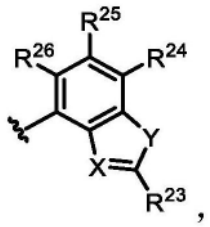
[3298] R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3299] C362.如实施方案C358或C361所述的化合物,其中R^m为未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3300] C363.如实施方案C362所述的化合物,其中R^m为未被取代的C_{1-6}烷基。

[3301] C364.如实施方案C358-C363中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[3302] C365.如实施方案C364所述的化合物,其中R^6选自:

[3303] 
,

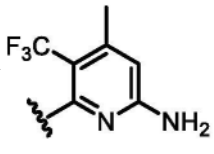
[3304] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-$N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-$N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3305] C366.如实施方案C365所述的化合物,其中X为C-CN;Y为S;并且R^{23}为-$N(R^{12})_2$。

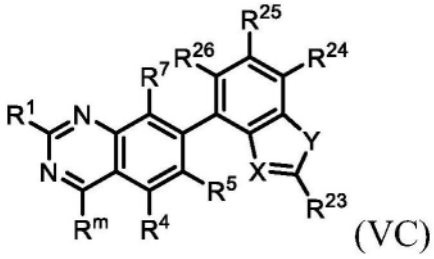
[3306] C367.如实施方案C365或C366所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素。

[3307] C368.如实施方案C358-C363中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

[3308] C369.如实施方案C368所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

[3309] C370.如实施方案C369所述的化合物,其中R^6具有结构。

[3310] C371.如实施方案C358-C370中任一项所述的化合物,其中所述化合物为根据式VC的化合物:

[3311] (VC)

[3312] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3313] X选自N和C-CN;

[3314] Y选自O和S;

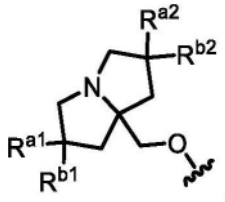
[3315] R^{23}选自$-N(R^{12})_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基$-N(R^{14})_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且

[3316] R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素、$-OR^{12}$和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

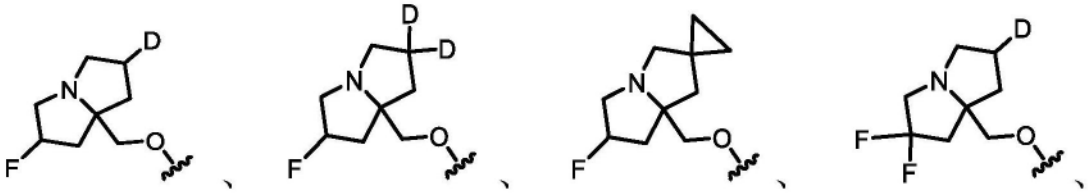
[3317] C372.如实施方案C371所述的化合物,其中X为C-CN,Y为S,并且R^{23}选自$-N(R^{12})_2$。

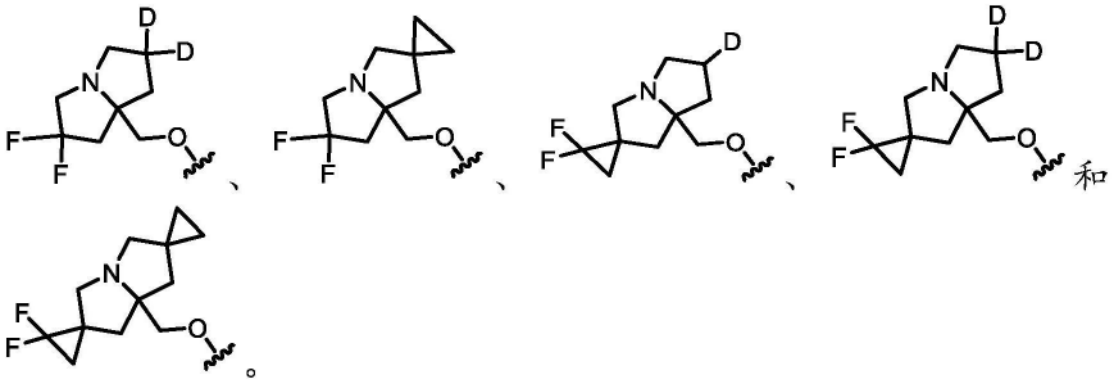
[3318] C373.如实施方案C371或C372所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素。

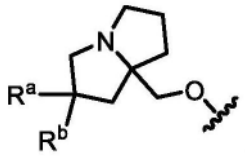
[3319] C374.如实施方案C358-C373中任一项所述的化合物,其中R^1选自$-OR^8$。

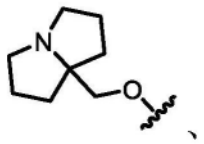
[3320] C375.如实施方案C374所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、$-OR^{12}$和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

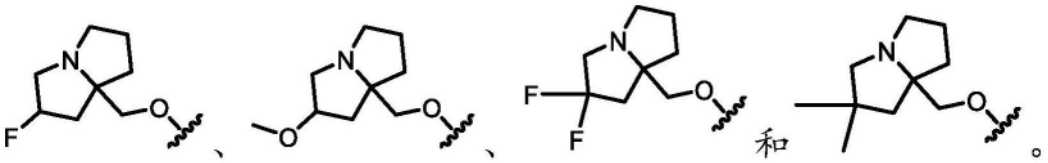
[3321] C376.如实施方案C375所述的化合物,其中R^1选自:

[3322] 

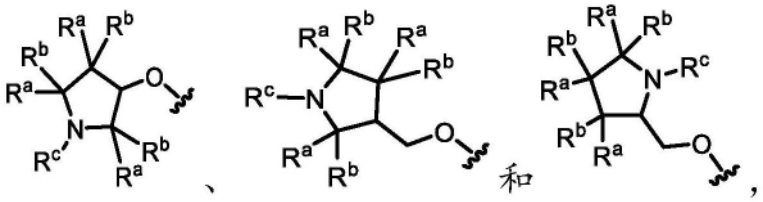


[3323] C377.如实施方案C374所述的化合物,其中R^1选自: 其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

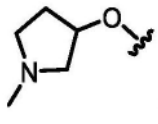
[3324] C378.如实施方案C377所述的化合物,其中R^1选自:

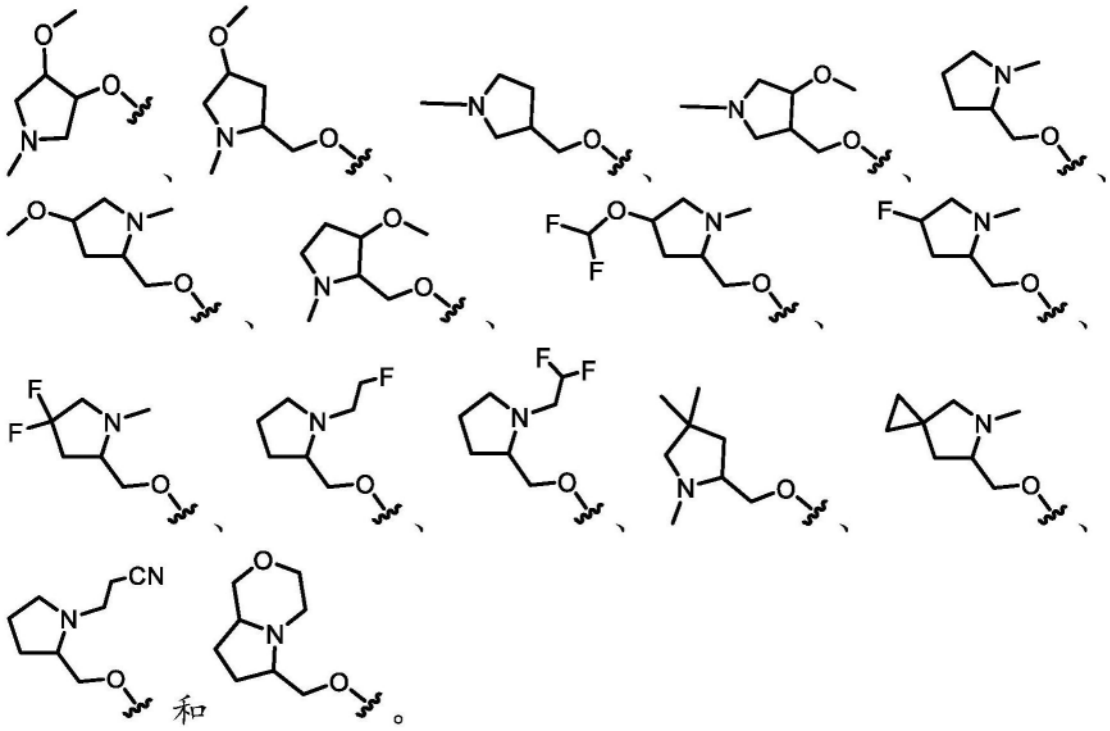


[3325] C379.如实施方案C374所述的化合物,其中R^1选自:

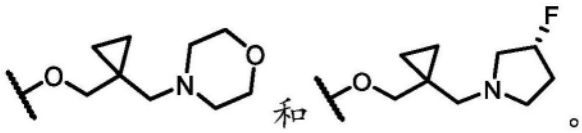
[3326] 

[3327] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3328] C380如实施方案C379所述的化合物,其中R^1选自:



[3329] C381.如实施方案C358-C373中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[3330] C382.如实施方案C358-C381中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[3331] C383.如实施方案C358-C381中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

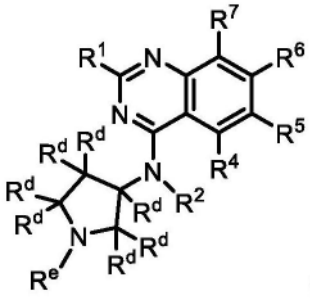
[3332] C384.如实施方案C383所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[3333] C385.如实施方案C384所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

[3334] C386.如实施方案C385所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

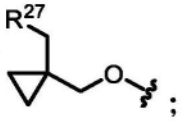
[3335] C387.一种由式VI表示的化合物:

[3336]



(VI)

[3337] 或其盐(例如,药学上可接受的盐),其中:

[3338] R^1选自-OR^8和;

[3339] R^2选自H、C_{1-6}烷基和3-6元碳环,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3340] R^4为H;

[3341] R^5选自H、卤素、-CN、-OR^{12}、3-6元杂环、5-6元杂芳基和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3342] R^6为单环或双环杂芳基,其中所述杂芳基被一个或多个R^{15}取代;

[3343] R^7选自H和卤素;

[3344] R^8选自杂环和烷基杂环,其中任何杂环包含4-8个成员并且未被取代或被一个或多个R^a或R^b取代,并且其中任何烷基杂环的烷基部分选自C_{1-6}烷基;

[3345] 每个R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

[3346] 每个R^{13}独立地选自-OR^{14}、-CN、-$N(R^{14})_2$和卤素;

[3347] 每个R^{14}独立地选自3-6元碳环、3-6元杂环、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和H,其中任何C_{1-6}烷基任选地被氘化;

[3348] 每个R^{15}独立地选自氘、卤素、-$N(R^{12})_2$、-CN和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

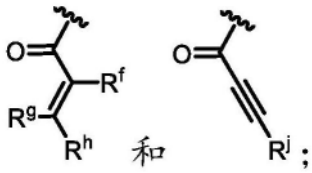
[3349] 每个R^{20}独立地选自-OH、-OC_{1-6}烷基、=O、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-C(O)(C_{1-6}烷基)、3-6元碳环、5-6元芳基和卤素;

[3350] R^{27}为包括一个或多个选自N、O和S的杂原子的3-6元杂环,其中所述杂环未被取代或被一个或多个R^{28}取代;

[3351] 每个R^{28}独立地选自C_{1-6}烷基和卤素;

[3352] R^a和R^b各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}、3-6元碳环和H,其中R^a和R^b任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代;

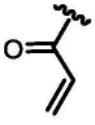
[3353] 每个R^d独立地选自H、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{20}取代;

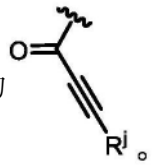
[3354] R^e选自和;

[3355] R^f选自H、卤素和C_{1-6}烷基;

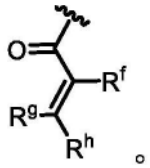
[3356] R^g和R^h独立地选自H和C_{1-6}烷基;并且

[3357] R^j选自C_{1-6}烷基,

[3358] 条件是R^e不为。

[3359] C388.如实施方案C387所述的化合物,其中R^e为。

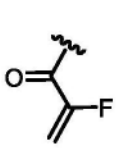
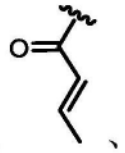
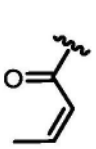
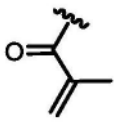
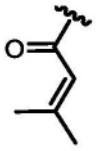
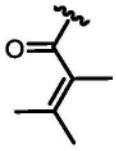
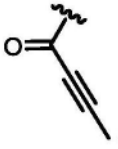
[3360] C389.如实施方案C388所述的化合物,其中R^j为C_{1-3}烷基。

[3361] C390.如实施方案C387所述的化合物,其中R^e选自。

[3362] C391.如实施方案C390所述的化合物,其中R^g和R^h为H,并且R^f不为H。

[3363] C392.如实施方案C390所述的化合物,其中R^g为H,并且R^h和R^f中的至少一者不为H。

[3364] C393.如实施方案C390所述的化合物,其中R^f为H,并且R^g和R^h中的至少一者不为H。

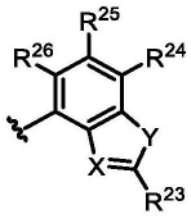
[3365] C394.如实施方案C390所述的化合物,其中R^e为、、、、、或。

[3366] C395.如实施方案C387-C394中任一项所述的化合物,其中每个R^d为H。

[3367] C396.如实施方案C387-C394中任一项所述的化合物,其中一个R^d选自C_{1-6}烷基并且每个其他R^d为H。

[3368] C397.如实施方案C387-C396中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的双环杂芳基。

[3369] C398.如实施方案C397所述的化合物,其中R^6选自:

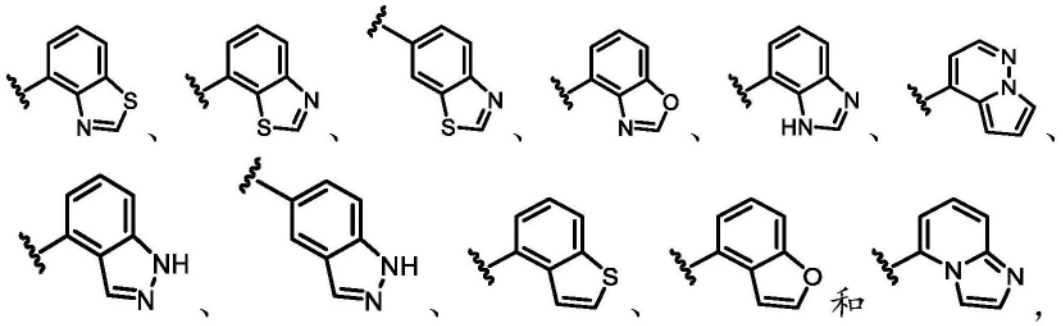
[3370] ,

[3371] 其中X选自N和C-CN;Y选自O和S;R^{23}选自-N(R^{12})$_2$、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基-N(R^{14})$_2$,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代;并且R^{24}、R^{25}和R^{26}独立地选自H、氘、卤素和C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3372] C399.如实施方案C398所述的化合物,其中X为C-CN;Y为S;并且R^{23}为-N(R^{12})$_2$。

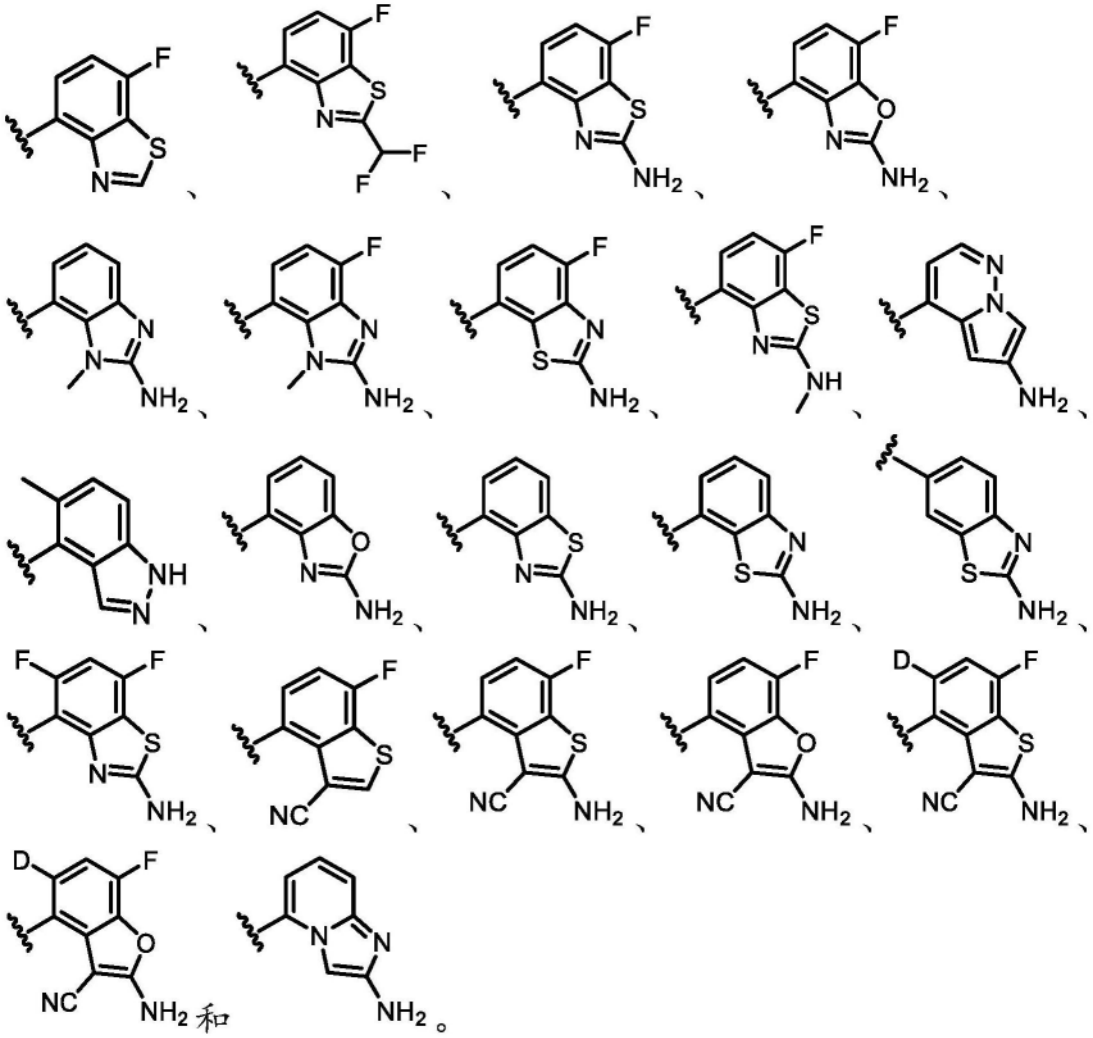
[3373] C400.如实施方案C398或C399所述的化合物,其中R^{24}、R^{25}和R^{26}中的至少一者为卤素。

[3374] C401.如实施方案C387-C400中任一项所述的化合物,其中R^6选自:

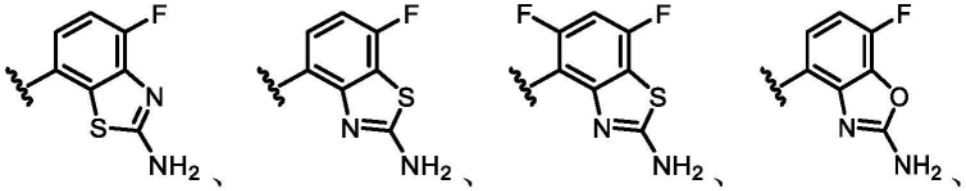
[3375] 

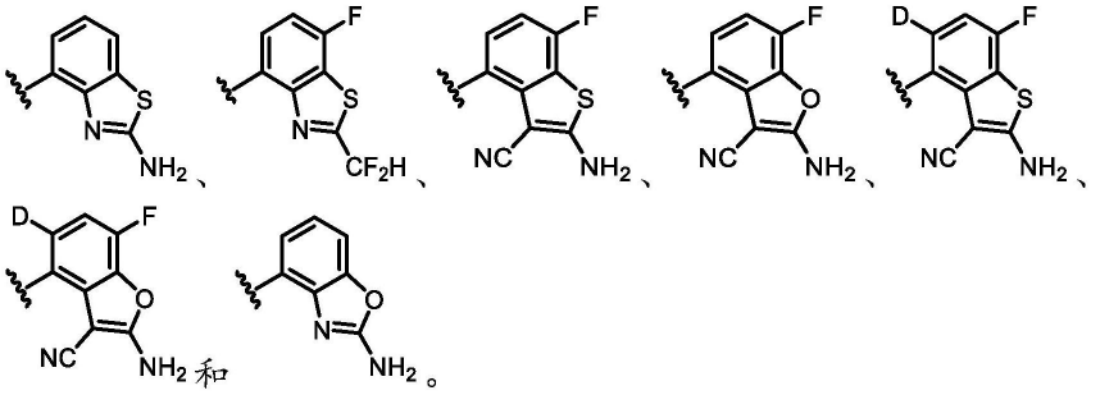
[3376] 其中任一者被一个或多个R^{15}取代。

[3377] C402.如实施方案C387-C401中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



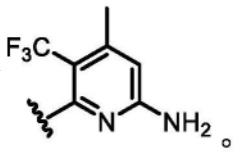
[3378] C403.如实施方案C387-C402中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



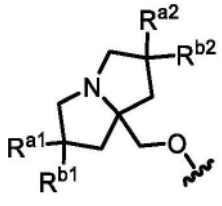


[3379] C404.如实施方案C387-C396中任一项所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的单环杂芳基。

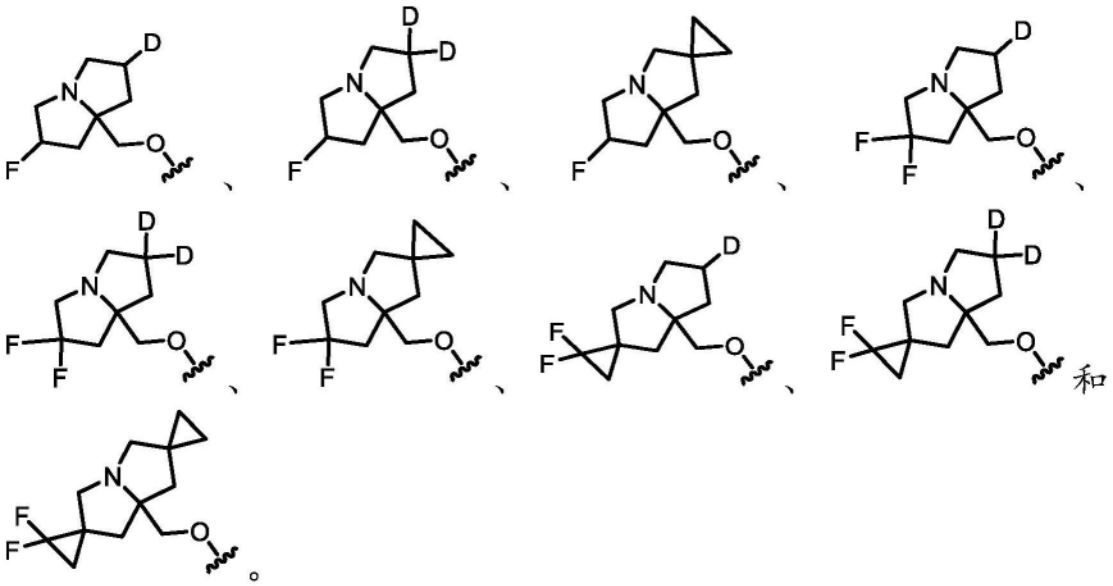
[3380] C405.如实施方案C404所述的化合物,其中R^6为被一个或多个R^{15}取代的吡啶。

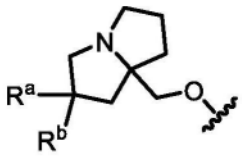
[3381] C406.如实施方案C405所述的化合物,其中R^6具有结构。

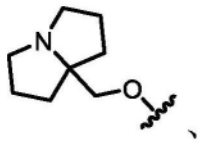
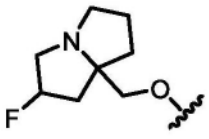
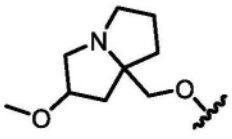
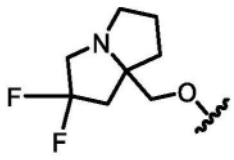
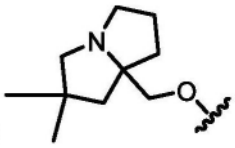
[3382] C407.如实施方案C387-C406中任一项所述的化合物,其中R^1选自-OR^8。

[3383] C408.如实施方案C407所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中R^{a2}和R^{b2}可任选地连接在一起以形成3-6元碳环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

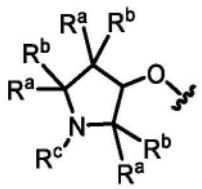
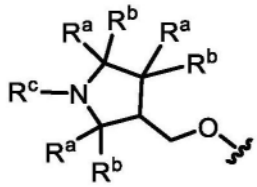
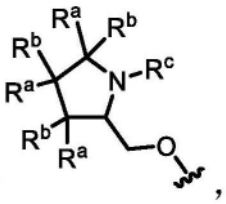
[3384] C409.如实施方案C408所述的化合物,其中R^1选自:

[3385] 

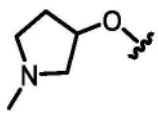
[3386] C410.如实施方案C407所述的化合物,其中R^1选自:,其中R^a和R^b各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

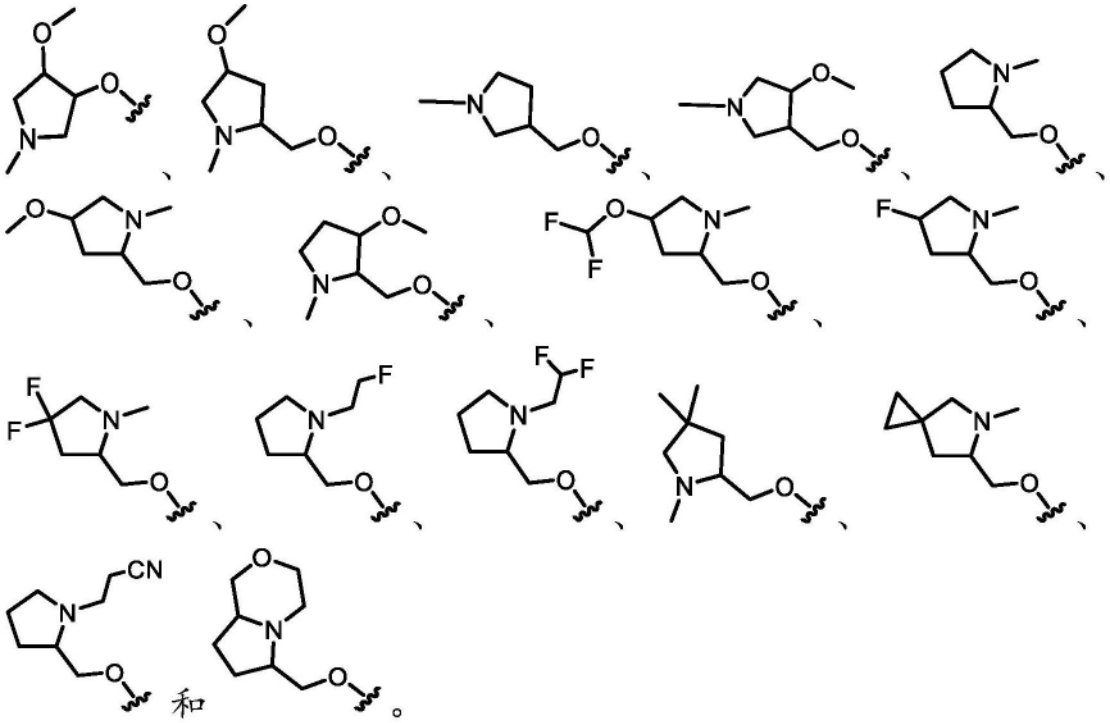
[3387] C411.如实施方案C410所述的化合物,其中R^1选自:、、、和。

[3388] C412.如实施方案C407所述的化合物,其中R^1选自:

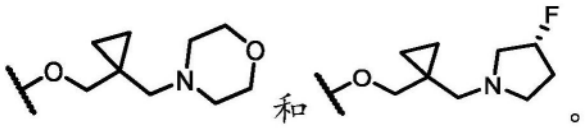
[3389] 、和,

[3390] 其中每个R^a和R^b独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{12}和H;并且R^c选自C_{1-6}烷基,其中R^a和R^b或R^c任选地连接在一起以形成3-6元碳环或杂环,并且其中任何C_{1-6}烷基或3-6元碳环或杂环未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3391] C413.如实施方案C412所述的化合物,其中R^1选自:、



[3392] C414.如实施方案C387-C406中任一项所述的化合物,其中R^1选自



[3393] C415.如实施方案C387-C414中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

[3394] C416.如实施方案C387-C414中任一项所述的化合物,其中R^2为C_{1-6}烷基,其中任何C_{1-6}烷基未被取代或被一个或多个R^{13}取代。

[3395] C417.如实施方案C387-C414中任一项所述的化合物,其中R^2为3-6元碳环。

[3396] C418.如实施方案C387-C417中任一项所述的化合物,其中R^5为卤素(例如,F或Cl)。

[3397] C419.如实施方案C387-C417中任一项所述的化合物,其中R^5选自未被取代或被一个或多个R^{13}取代的C_{1-6}烷基。

[3398] C420.如实施方案C419所述的化合物,其中R^5选自被一个或多个卤素或-CN取代的C_{1-6}烷基。

[3399] C421.如实施方案C420所述的化合物,其中R^5选自-CF_2H、-CF_3、-CH_2CN和-CH_2CH_3。

[3400] C422.如实施方案C421所述的化合物,其中R^5为-CF_3。

[3401] C423.如实施方案C387-C422中任一项所述的化合物,其中所述化合物不为表4中所包括的化合物。

[3402] C424.一种表5中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3403] C425.一种表6中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3404] C426.一种表7中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3405] C427.一种表8中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3406] C428.一种表9中所示的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3407] C429.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),和药学上可接受的赋形剂。

[3408] C430.如实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用作药剂。

[3409] C431.如实施方案C430所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3410] C432.如实施方案C431所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3411] C433.如实施方案C431所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3412] C434.如实施方案C430-C432中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗癌症。

[3413] C435.如实施方案C434所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3414] C436.如实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于治疗疾病、病症或疾患。

[3415] C437.如实施方案C436所述的化合物,其中所述疾病、病症或疾患为癌症。

[3416] C438.如实施方案C437所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3417] C439.如实施方案C436-C438中任一项所述的化合物,其中所述化合物用于治疗有需要的受试者的疾病、病症或疾患。

[3418] C440.如实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐),其用于制造药剂。

[3419] C441.如实施方案C440所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3420] C442.如实施方案C441所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制野生型KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3421] C443.如实施方案C441所述的化合物,其中所述药剂可用于预防或治疗通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而改善的疾病、病症或疾患。

[3422] C444.如实施方案C440-C443中任一项所述的化合物,其中所述药剂可用于治疗癌症。

[3423] C445.如实施方案C444所述的化合物,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3424] C446.一种方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[3425] C447.如实施方案C446所述的方法,其中所述受试者患有通过抑制具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS或野生型KRAS而改善的疾病、病症或

疾患。

[3426] C448.如实施方案C447所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制野生型KRAS而得以改善。

[3427] C449.如实施方案C447所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是通过抑制具有G12D、G12R或G12V突变的KRAS而得以改善。

[3428] C450.如实施方案C446-C449中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[3429] C451.如实施方案C450所述的方法,其中所述受试者先前经诊断患有所述癌症。

[3430] C452.如实施方案C450所述的方法,其中所述受试者先前已经历针对所述癌症的治疗方案。

[3431] C453.如实施方案C451或C452所述的方法,其中所述受试者先前已进入所述癌症的缓解期。

[3432] C454.如实施方案C450-C453中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3433] C455.如实施方案C446-C454中任一项所述的方法,其中所述化合物或其盐与额外治疗剂组合施用。

[3434] C456.如实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)用于制造用以治疗癌症的药剂的用途。

[3435] C457.如实施方案C456所述的用途,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3436] C458.一种方法,所述方法包括使KRAS蛋白与实施方案C1-C428中任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[3437] C459.如实施方案C458所述的方法,其中使所述KRAS蛋白与所述化合物接触可调节KRAS。

[3438] C460.如实施方案C458或C459所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[3439] C461.如实施方案C458或C459所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[3440] C462.如实施方案C458-C461中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[3441] C463.如实施方案C458-C461中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[3442] C464.如实施方案C458-C463中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[3443] C465.如实施方案C464所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[3444] C466.如实施方案C465所述的方法,其中所述受试者为人类。

[3445] C467.如实施方案C465或C466所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[3446] C468.如实施方案C467所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3447] C469.一种抑制野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的功能的方法,所述方法包括使所述KRAS蛋白与实施方案C1-C428中

任一项所述的化合物或其盐(例如,药学上可接受的盐)接触。

[3448] C470.如实施方案C469所述的方法,其中所述KRAS蛋白为野生型KRAS蛋白。

[3449] C471.如实施方案C469所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变。

[3450] C472.如实施方案C471所述的方法,其中所述KRAS蛋白具有G12D、G12V或G12R突变。

[3451] C473.如实施方案C469-C472中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于活性(GTP结合)状态。

[3452] C474.如实施方案C469-C472中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白处于非活性(GDP结合)状态。

[3453] C475.如实施方案C469-C474中任一项所述的方法,其中所述KRAS蛋白位于细胞内。

[3454] C476.如实施方案C475所述的方法,其中所述细胞位于受试者体内。

[3455] C477.如实施方案C476所述的方法,其中所述受试者为人类。

[3456] C478.如实施方案C476或C477所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[3457] C479.如实施方案C478所述的方法,其中所述癌症选自由胰腺癌、结直肠癌和肺癌组成的组。

[3458] C480.一种能够抑制处于活性(GTP结合)和非活性(GDP结合)状态的野生型KRAS蛋白或具有Q61H、G13D、G12D、G12V、G12C、G12S、G12A或G12R突变的KRAS蛋白的化合物。

[3459] C481.如实施方案C480所述的化合物,其中所述化合物:

[3460] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,$IC_{50}\leq 0.1\mu M$、$0.1\mu M<IC_{50}\leq 1\mu M$、$1\mu M<IC_{50}\leq 10\mu M$或$10\mu M<IC_{50}$;和/或

[3461] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,$IC_{50}\leq 0.1\mu M$、$0.1\mu M<IC_{50}\leq 1\mu M$或$IC_{50}>1\mu M$。

[3462] C482.如实施方案C481所述的化合物,其中所述化合物:

[3463] (i)在生物实施例1的测定(例如,50nM Avi-KRAS G12D(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12R(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS G12V(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);50nM Avi-KRAS WT(氨基酸1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和/或75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG的蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)分析)中,$IC_{50}\leq 0.1\mu M$或$0.1\mu M<IC_{50}\leq 1\mu M$;和/或

[3464] (ii)在生物实施例2的测定(例如,GP2d(G12D)和SW620(G12V)细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定)中,$IC_{50}\leq 0.1\mu M$或$0.1\mu M<IC_{50}\leq 1\mu M$。

[3465] C483.如实施方案C480-C482中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够不可逆地结合所述KRAS蛋白。

[3466] C484.如实施方案C480-C482中任一项所述的化合物,其中所述化合物能够可逆地结合所述KRAS蛋白。

[3467] C485.如实施方案C480-C484中任一项所述的化合物,其中所述化合物为实施方案C1-C428中任一项所述的化合物。

[3468] 实施例

[3469] 前述章节和实施例中使用的所选缩写汇总于表A-1中。

[3470] 表A-1.缩写。

[3471]

缩写	术语
MeCN	乙腈
cm	厘米
°C	摄氏度
°K	开氏温度
BINAP	[1,1'-联萘]-2,2'-二基)双(二苯基磷烷)
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二异丙基乙胺(休尼格碱(Hünig's base))
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
eq	当量
ESI	电喷雾离子-质谱法
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
Hz	赫兹
HATU	六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脲鎓

[3472]

缩写	术语
HPLC	高效液相色谱法
HTRF	均相时间分辨荧光
h	小时
kDa	千道尔顿
LC	液相色谱法
LCMS	液相色谱-质谱法
L	升
MS	质谱
MHz	兆赫
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
μg	微克
μL	微升
μM	微摩尔浓度
μm	微米
μs	微秒
mg	毫克
mL	毫升
mm	毫米
mM	毫摩尔浓度
mmol	毫摩尔
min	分钟
M	摩尔浓度
nL	纳升
nm	纳米
NCS	N-氯丁二酰亚胺
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
PE:EA	石油醚:乙酸乙酯
ppm	百万分率
PTLC	制备型薄层色谱法
^{1}HNMR	质子核磁共振
RBD	受体结合结构域
RP	反相
rpm	每分钟转数
SPR	表面等离子体共振
THF	四氢呋喃

[3473]

缩写	术语
TMS	四甲基硅烷
TLC	薄层色谱法
$SOCl_2$	亚硫酰氯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TCEP	三(2-羧乙基)膦
UV	紫外
UV/Vis	紫外/可见

[3474] 材料和方法

[3475] 本文所述的制备型薄层色谱法(PTLC)分离典型地在20x20cm板(500-μm厚硅胶)上进行。

[3476] 色谱纯化典型地使用运行Biotage Isolera One 2.0.6软件(Biotag e LLC,Charlotte,NC)的Biotage Isolera One自动化系统进行。流动速率为针对所使用的柱指定的默认值。使用水和乙腈的洗脱梯度在各种尺寸的KP-C18-HS Flash+柱(Biotage LLC)上进行反相色谱法。典型负载量为1:50至1:1000粗样品:RP SiO_2(按重量计)。使用各种溶剂(例如,己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、丙酮、氯仿、MTBE等)的洗脱梯度进行正相色谱法。柱为含有各种尺寸的KP-SIL或SNAP Ultra(25pm球形粒子)的SNAP筒(Biotage LLC)。典型负载量为1:10至1:150粗样品:SiO_2(按重量计)。或者,在Biotage Horizon快速色谱系统上进行硅胶色谱法。

[3477] 中间体和示例化合物的^{1}HNMR分析典型地在298°K下在Bruker Ascend TM 400光谱仪(在400MHz下操作)、Bruker Ascend 700MHz Advance Neo光谱仪(Bruker-Biospin)或Bruker Advance ultrashield300/54(在300MHz下操作)上遵循制造商建议的标准操作程序进行。使用TMS作为内标来设置参考频率。化学位移值(δ)以百万分率(ppm)为单位报告,分裂模式缩写为:s(单峰)、br.s(宽单峰)、d(二重峰)、dd(双二重峰)、t(三重峰)和m(多重峰)。偶合常数(J)以Hz为单位给出。如个别实施例中所指示,利用典型氘化溶剂。

[3478] LCMS分析典型地使用以下条件中的一者进行:

[3479] (1)在Agilent Technologies 6120B四极光谱仪上采集LCMS光谱。LC的流动相为含0.1%甲酸的乙腈(A)和含0.1%甲酸的水(B),并且洗脱液梯度为在6.0分钟内5-95% A、在6.0分钟内5%-40% A、在6.0分钟内80-100% A,使用poroshell 120EC-C18 50mmx3.0mmx2.7μm毛细柱;流动速率:0.7mL/min。通过电喷雾离子-质谱法(ESI)测量质谱(MS)。除非另有注释,否则所有温度都以摄氏度(℃)为单位。

[3480] (2)在Agilent Technologies 1290-6420三重四极光谱仪上采集LCMS光谱:LC的流动相为含0.05%甲酸的乙腈(A)和含0.05%甲酸的水(B),并且洗脱液梯度为在5.0分钟内5-95% A,使用ZORBAX SB-C18 50mmx2.1mmx1.8μm毛细柱;流动速率:0.3mL/min。通过电喷雾离子-质谱法(ESI)测量质谱(MS)。除非另有注释,否则所有温度都以摄氏度为单位。

[3481] (3)使用具有Agilent 1260infinity II色谱分离模块和由Agilent Chemstation软件控制的Agilent 1260infinity II光二极管阵列检测器的Agilent 6120b单四极质谱仪进行LC-MS分析。所用的HPLC柱为Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6mmx150mmx3.5μ

m RapidResol柱,其中流动相为水(0.1%甲酸)/MeCN(0.1%甲酸)并且在1mL/min的流动速率下梯度为在10分钟内5-95% MeCN。使用Thermo Fisher萃取加EMR轨道阱LCMS系统获得准确质量数据。通过ChemCalc计算精确质量值。

[3482] (4)在与双吸收检测器waters 2487和waters micro mass ZQ-2000单四极光谱仪耦合的alliance Waters 2695上采集LCMS光谱。LC的流动相为乙腈(A)和含0.01%甲酸的水(B),并且洗脱液梯度为在10.0分钟内5-100% A,使用Kromasil 100-5-C18 150mmx4.6mmx5μm柱。通过电喷雾离子-质谱法(ESI)测量质谱(MS)。除非另有注释,否则所有温度都以摄氏度为单位。

[3483] 典型地,分析型HPLC质谱条件如下:

[3484] LC1:耦合的Agilent Technologies 1260Infinity,柱:poroshell 120EC-C18 150mmx4.6mmx4μm;温度:40℃;洗脱液:在20分钟内5:95v/v乙腈/水+0.02%三氟乙酸;流动速率:1.2mL/min;检测:VWD,190-600nm。

[3485] LC2:使用具有2489UV/Vis检测器、2545梯度模块和由Water s Chromescope v1.6控制的级分收集器III的Waters纯化系统进行C18反相制备型HPLC。所用的制备型HPLC柱为Waters XBridge®Prep C18 5μm OBD™19x250mm柱,其中流动相为水/MeCN或水(0.1% TFA)/MeCN(0.1% TFA)。

[3486] 制备型HPLC在以下两种条件中的一者下进行:

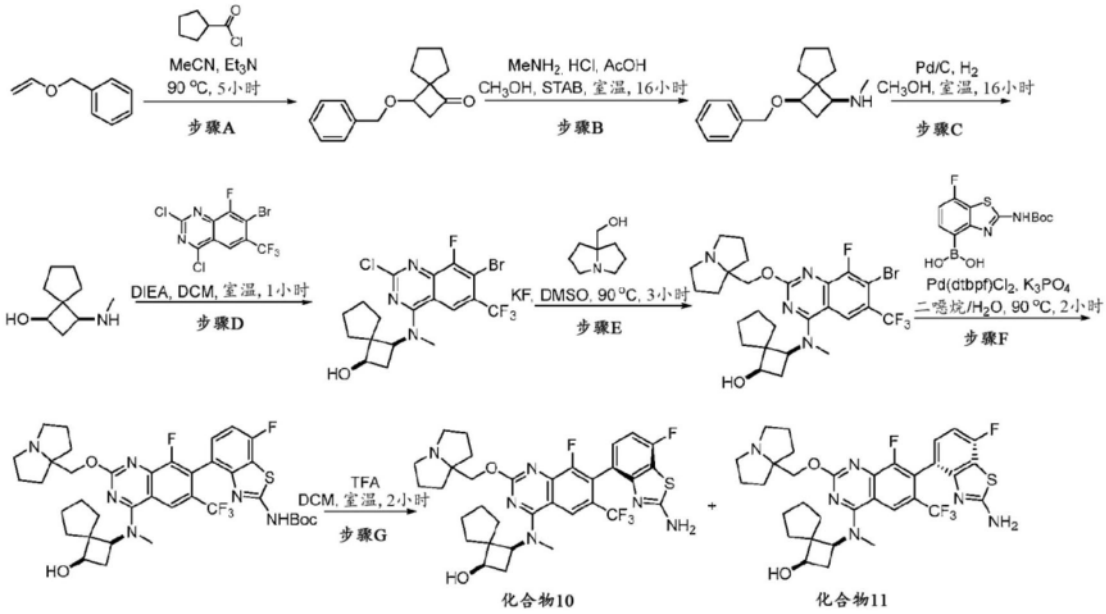
[3487] 条件1:GILSON制备型HPLC系统;柱:Ultimate XB-C18,21.2mmx250mm,5μm;流动相:含0.1%三氟乙酸的水;含0.1%三氟乙酸的MeCN;方法:15分钟梯度洗脱;初始有机物:10%至30%;最终有机物:60%至80%;UV1:240;UV2:230;流速:15mL/min。

[3488] 条件2:使用具有2489UV/Vis检测器、2545梯度模块和由Waters Chromescope v1.6控制的级分收集器III的Waters纯化系统进行C18反相制备型HPLC。所用的制备型HPLC柱为Waters XBridge®Prep C18 5μm OBD™19x250mm柱,其中流动相为水/MeCN或水(0.1%TFA)/MeCN(0.1% TFA)。

[3489] 使用ChemDraw Professional生成化合物名称。

[3490] 可根据各种方法,包括以下实施例中所阐述的那些方法制备本文所提供的化合物,包括各种形式,例如盐、酯、互变异构体、前药、两性离子形式、立体异构体等。

[3491] 合成实施例1:合成(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(化合物10)和(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(化合物11)

[3492] 

[3493] 步骤A:制备1-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮:向乙烯氧基甲基苯(4.05g,30.2mmol,2.00当量)于MeCN(10mL)中的混合物中添加DI EA(3.2mL,18.1mmol,1.20当量)并搅拌10分钟。然后添加含环戊烷羰基氯(2.00g,15.1mmol,1.00当量)的MeCN(5.0mL)。添加后,在90℃下搅拌反应物3小时。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc(50mLx2)中。用水(30mLx2)和盐水(30mLx2)洗涤有机层,并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干。然后通过快速柱色谱法(用10% EtOAc/已烷洗脱)纯化粗物质。收集所需级分并浓缩,得到1-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮(800mg,3.47mmol,23%产率)。LCMS:(ES+):m/z 231,[M+H]。

[3494] 步骤B:制备(1,3-顺)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺:向1-苯甲氧基螺[3.4]辛-3-酮(300mg,1.30mmol,1.00当量)于DCM(5.0mL)中的混合物中添加$MeNH_2 \cdot HCl$(176mg,2.61mmol,1.00当量),接着添加NaOAc(214mg,2.61mmol,2.00当量)和AcOH(156mg,2.61mmol,2.00当量)。在室温下在N_2下搅拌反应物16小时。向混合物中添加STAB(552mg,2.61mmol,2.00当量)并搅拌30分钟。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc(30mLx2)中,并且用水(30mLx2)和盐水(30mLx2)洗涤有机层,并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干。然后通过快速柱色谱法(用5% MeOH/DCM洗脱)纯化粗物质。收集所需级分并浓缩,得到(1,3-顺)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺(169mg,0.689mmol,53%产率)。LCMS:(ES+):m/z 246,[M+H]。

[3495] 步骤C:制备(1,3-顺)-1-(甲基氨基)螺[3.4]辛-3-醇:向(1,3-顺)-3-苯甲氧基-N-甲基-螺[3.4]辛-1-胺(150mg,0.477mmol,1.00当量)于甲醇(5.0mL)中的混合物中添加Pd/C(10%,40mg)并在室温下在N_2下搅拌16小时;TLC和LCMS显示反应完成。过滤反应混合物并浓缩,得到呈黄色油状的(1,3-顺)-1-(甲基氨基)螺[3.4]辛-3-醇(104mg,0.670mmol,140%产率)。LCMS:(ES+):m/z 156.2,[M+H]。

[3496] 步骤D:制备(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇:在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(100mg,0.275mmol,1.00当量)于DCM(2.0mL)中的混合物中添加(1,3-顺)-1-(甲基氨基)螺[3.4]辛-3-醇(64mg,0.412mmol,1.50当量)和DIEA(0.20mL,1.10mmol,4.00当量)。在室温下搅拌反应物1小时。LCMS显示起始物质完全消耗。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc

(30mLx2)中。用水(30mLx2)和盐水(30mL)洗涤有机层,并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干。然后通过制备型TLC(用25% EtOAc/己烷洗脱)纯化粗物质,得到(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(70mg,0.145mmol,53%产率)。LCMS:(ES+):m/z 482.0,[M+H]。

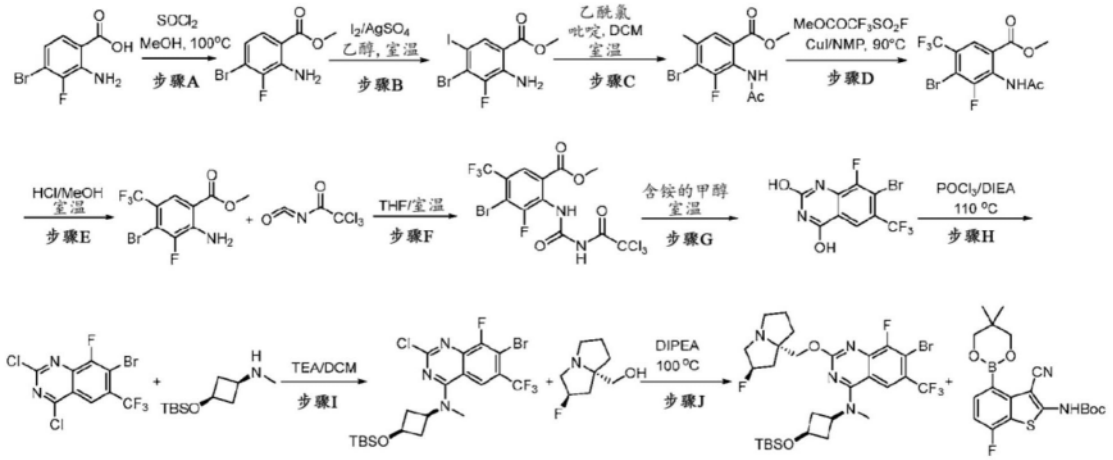
[3497] 步骤E:制备(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇:在90℃下在Ar下将1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基甲醇(106mg,0.749mmol,1.20当量)、(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(70mg,0.145mmol,1.00当量)和KF(179mg,8.00当量,3.08mmol)于DMSO(1.5mL)中的混合物搅拌3小时。用水淬灭反应物并溶于EtOAc(30mLx3)中。用水(20mLx2)和盐水(20mLx1)洗涤有机层,并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干。然后通过制备型TLC(EtOAc)纯化残余物,得到(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(35mg,0.0597mmol,41%产率)。

[3498] 步骤F:制备(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-顺)-3-羟基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)氨基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在90℃下在Ar下将(1,3-顺)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(30mg,1.00当量,0.0511mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸(19mg,1.20当量,0.0596mmol)、Pd(dtppf)Cl_2(3.1mg,0.0800当量,0.00477mmol)和K_3PO_4(51mg,4.00当量,0.238mmol)于1,4-二噁烷/H_2O((1.0mL/0.30mL)中的混合物搅拌2小时。将反应物浓缩至干并且通过制备型TLC(50% EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化残余物,得到(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-顺)-3-羟基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)氨基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33mg,0.0425mmol,83%产率)。

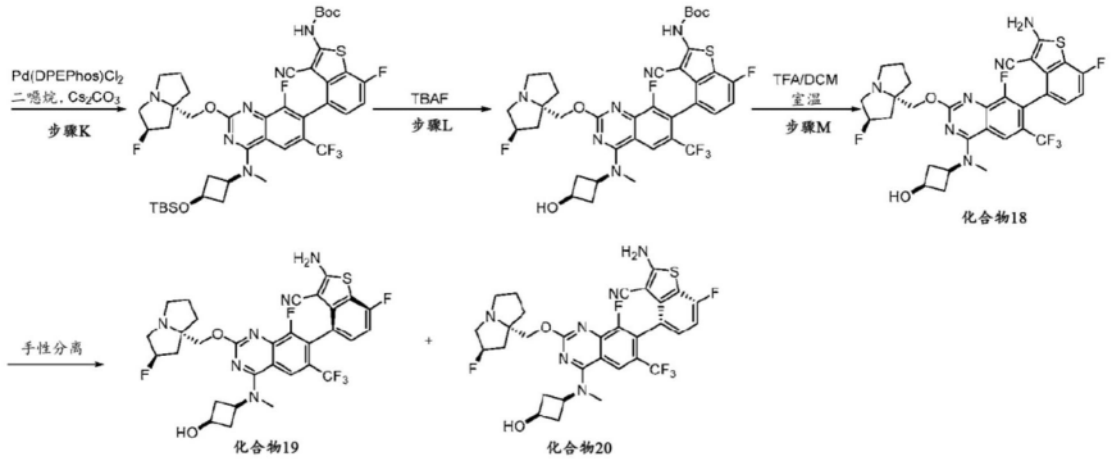
[3499] 步骤G:制备(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇和(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇:在25℃下向(7-氟-4-(8-氟-4-(((1,3-顺)-3-羟基螺[3.4]辛-1-基)(甲基)氨基)-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.0mg,0.0118mmol,1.00当量)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.50mL)。在室温下搅拌混合物2小时。浓缩混合物并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到(1R,3S)-3-(((S)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(2.41mg,0.00357mmol,30%产率),作为第一峰:LCMS:(ES+):m/z 675.3,[M+H]。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.35(s,1H),7.25-7.20(m,1H),7.00(t,J=8.8Hz,1H),4.80-4.70(m,1H),4.63-4.58(m,1H),4.55-4.46(m,1H),3.90-3.85(m,1H),3.70-3.60(m,2H),3.55(s,3H),3.30-3.25(m,2H),2.75-2.68(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.40-2.00(m,8H),1.81-1.71(m,1H),1.70-1.20(m,7H);和(1R,3S)-3-(((R)-7-(2-氨基-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)螺[3.4]辛-1-醇(2.17mg,0.00322mmol,27%产率),作为第二峰:LCMS:(ES+):m/z 675.3,[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.34(s,1H),

7.25-7.20(m,1H),7.00(t,J=8.8Hz,1H),4.80-4.70(m,1H),4.63-4.58(m,1H),4.55-4.46(m,1H),3.90-3.85(m,1H),3.70-3.60(m,2H),3.55(s,3H),3.30-3.25(m,2H),2.75-2.68(m,1H),2.66-2.58(m,1H),2.40-2.00(m,8H),1.81-1.71(m,1H),1.70-1.20(m,7H)。

[3500] 合成实施例2:合成2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物18)、2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物19)和2-氨基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物20)



[3501]



[3502] 步骤A:制备2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯:在0℃下在氩气下向2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸(5.0g,21.4mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中滴加亚硫酰氯(15.6mL,21mmol)。将所得混合物加热至100℃持续16小时。蒸发溶剂,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤有机层,然后经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法使用EtOAc/己烷(0%至20%)作为洗脱液纯化所得粗物质,得到呈固体状的2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0g,94%)。LCMS ESI(+)m/z 249(M+H)。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ 7.53(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),6.78(dd,J=8.8,6.3Hz,1H),5.93(s,1H),3.90(s,1H)。

[3503] 步骤B:制备2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯:向碘(7.16g,28mmol)和硫酸银

(5.3g,17mmol)于EtOH(200mL)中的混合物中添加2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(5.0g,20mmol)并且在周围温度下搅拌所得混合物45分钟。滤出固体并用DCM洗涤,并且在真空下浓缩滤液。将残余物溶解于DCM中并用10%硫代硫酸钠溶液洗涤,接着用盐水洗涤,并且经Na_2SO_4干燥所得有机溶液,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色固体状的2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(6.66g,88%产率)。LCMS ESI(+)m/z 373(M+H)。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,J=1.9Hz,1H),5.94(s,2H),3.91(s,3H)。

[3504] 步骤C:制备2-乙酰胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯:在0℃下将2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(3.50g,9.4mmol)和吡啶(2.3ml,28mmol)溶解于DCM中。添加乙酰氯(0.79ml,11mmol)并且将反应物升温至周围温度并在此温度下搅拌16小时。在真空下浓缩反应混合物并且通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯/己烷(0%至30%)作为洗脱液纯化所获得的残余物,得到呈固体状的2-乙酰胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(2.7g,69%)。LCMS ESI(+)m/z 417(M+H)。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.87(s,1H),8.25(s,1H),3.95(s,3H),2.26(s,3H)。

[3505] 步骤D:制备2-乙酰胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯:在周围温度下向4-溴-2-乙酰胺基-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(1.0g,2.4mmol)和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(0.92g,0.72mmol)于NMP(22.0mL)中的经搅拌溶液中添加CuI(0.14g,0.73mmol)并且在80℃下搅拌所得混合物16小时。一旦冷却至周围温度,就用水淬灭混合物并用乙酸乙酯萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤,并浓缩,并且通过硅胶柱色谱法使用乙酸乙酯/己烷(0%至20%)作为洗脱液纯化粗物质,得到呈固体状的2-乙酰胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.64g,74%)。LCMS ESI(+)m/z 358(M+H)。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.23(s,1H),8.10(s,1H),3.93(s,3H),2.28(s,3H)。

[3506] 步骤E:制备2-氨基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸酯:在60℃下将2-乙酰胺基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.20g,3.35mmol)于含3M HCl的MeOH中的混合物加热2小时。一旦冷却至周围温度,就蒸发溶剂,并且将粗产物分配于EtOAc与饱和$NaHCO_3$之间。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发,得到呈油状的2-氨基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸酯(1.00g,94%)。LCMS ESI(+)m/z 316.9(M+H)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),6.28(s,2H),3.94(s,3H)。

[3507] 步骤F:制备4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯:在周围温度下向2-氨基-4-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.80g,2.53mmol)于THF(4.2mL)中的混合物中添加三氯乙烷羰基异氰酸酯(0.45mL,3.79mmol)。15分钟后,蒸发反应混合物,接着添加MTBE并且收集所形成的固体并用MTBE洗涤,得到4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.71g,56%)。LCMS ESI(+)m/z 529.99(M+Na)。^{1}H NMR(300MH z,$CDCl_3$)δ10.91(s,1H),8.65(s,1H),8.23(s,1H),4.03(s,3H)。

[3508] 步骤G:制备7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇:在周围温度下向4-溴-3-氟-2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.71g,1.40mmol)于甲醇(7.0mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(0.46mL,3.23mmol)并在周围温度下搅拌1小时。在减压下浓缩混合物,得到固体,将其与乙醚共蒸发,得到呈固体状的7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(0.60g,100%)。LCMS ESI(+)m/z 260.0(M+H)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),8.28(s,1H),7.99(s,1H)。

[3509] 步骤H:制备7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉:在0℃下向氧氯化磷(0.97mL,10.5mmol)和休尼格碱(0.40mL,2.29mmol)的搅拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-2,4-二醇(0.15g,0.46mmol)。添加后,在110℃下搅拌所得混合物1小时。一旦冷却降至周围温度,就蒸发混合物并与氯仿共蒸发,得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉,其按原样用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H)。

[3510] 步骤I:制备7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,6g,16.57mmol)于DCM(60mL)中的混合物中添加TEA(3.00当量,5.02g,49.72mmol),接着添加(1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基环丁-1-胺(1.00当量,3.56g,16.57mmol)。用DCM(40mLx3)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法用PE/EA(100:1至50:1)洗脱纯化粗物质,获得呈黄色油状的7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(6g,11.09mmol,66.93%产率)。LCMS ESI(+)m/z 542.1(M+H)。

[3511] 步骤J:制备7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在周围温度下7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,6g,11.09mmol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(2.00当量,3.53g,22.18mmol)于DIPEA(50mL)中的混合物。在100℃下搅拌反应混合物6小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。用盐水(50mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法用PE/EA(10:1→3:1)洗脱纯化粗产物,获得呈黄色油状的7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(4g,6.02mmol,54.30%产率)。LCMS ESI(+)m/z 665.3(M+H)。

[3512] 步骤K:制备(4-(4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,2.00g,3.01mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌悬浮液中添加Cs_2CO_3(3.00当量,2.94g,9.03mmol)、(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,1.83g,4.51mmol)和双(二苯基膦基苯基)醚二氯化钯(II)(0.15当量,350.1mg,0.45mmol)。在90℃下在N_2下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(20mLx3)萃取。用盐水(30mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法用PE/EA(5:1至2:1)洗脱纯化粗产物,获得呈黄色固体状的(4-(4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1000mg,1.14mmol,37.91%产率)。LCMS ESI(+)m/z 877.2(M+H)。

[3513] 步骤L:制备(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向(4-(4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,1000mg,1.14mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加1M TBAF(5.00当量,5.7mL,5.70mmol)并且在室温下搅拌反应物2小时。在0℃下用水(20mL)稀释反应混合物并用EA(20mLx3)萃取。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,0.787mmol,69.05%产率)。LCMS ESI(+)m/z 673.1(M+1)。

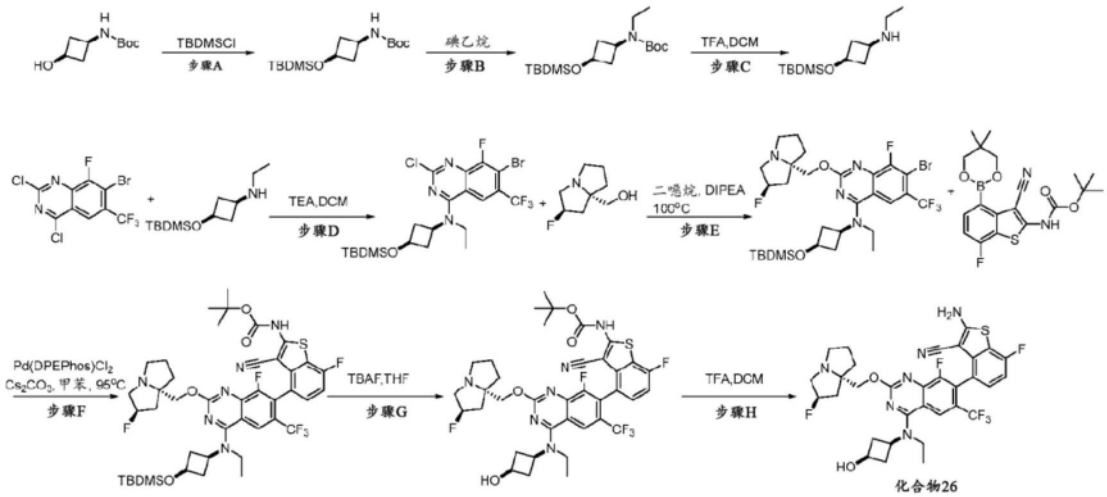
[3514] 步骤M:制备2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物18)、2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物19)和2-氨基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物20):向(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,600mg,0.787mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(34.05当量,2.0mL,26.8mmol)并且在室温下搅拌反应物2小时。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH=8并用DCM(3x5mL)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并通过冻干进行干燥,得到2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物18)。LCMS m/z[M+1]:663.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ8.27(s,1H),7.28-7.22(m,1H),7.02(t,J=8.80Hz,1H),5.57(d,J=51.6Hz,1H),4.80-4.60(m,3H),4.40-4.30(m,1H),4.15-4.00(m,2H),4.00-3.80(m,2H),3.45(s,3H),2.90-2.80(m,2H),2.75-2.50(m,2H),2.48-2.05(m,6H)。

[3515] 通过手性色谱法(ChiralPak ID 2cmx25cm,5μm,已烷:EtO H=50:50(含0.5%铵的甲醇))分离2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物18),得到一种阻转异构体,2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物19)(74.9mg,0.113mmol),作为第二峰;LCMS m/z[M+1]:663.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.23-7.26(m,1H),7.02-7.06(t,1H),5.40(m,0.5H),5.26(m,0.5H),4.32-4.35(m,2H),4.24-4.26(m,1H),4.09-4.12(m,1H),3.45(s,3H),3.22-3.27(m,3H),3.03-3.05(m,1H),2.88-2.89(m,2H),2.15-

2.36(m,6H),1.92-2.04(m,3H);并且得到另一种阻转异构体,2-氨基-7-氟-4-((R)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3S)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物20)(78.2mg,0.118mmol),作为第一峰。LCMS ESI(+)m/z 663.1(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.26-7.23(m,1H),7.06-7.02(m,1H),5.40(s,0.5H),5.26(s,0.5H),4.37-4.32(m,2H),4.26-4.24(m,1H),4.12-4.09(m,1H),3.45(s,3H),3.27-3.22(m,3H),3.05-3.03(m,1H),2.91-2.85(m,2H),2.36-2.15(m,6H),2.04-1.92(m,3H)。

[3516] 合成实施例3:合成2-氨基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物26)

[3517]



[3518] 步骤A:制备N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向叔丁基二甲基氯硅烷(3.20当量,61.82g,410mmol)于吡啶(240mL)中的溶液中添加N-(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,24.00g,128mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭混合物并用EA(10mL×4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(PE/EA=100/1至10/1)洗脱纯化粗物质,得到呈棕色油状的N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(40.00g,99.5mmol,77.63%产率)。LCMS ESI(+)m/z 302(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.63(s,1H),3.99-3.92(m,1H),7.02(t,1H),3.67-3.65(m,1H),2.7(d,2H),1.77-1.72(m,2H),1.44(s,9H),0.88(s,9H),0.04(s,6H)。

[3519] 步骤B:制备N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,1000mg,3.32mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加NaH(2.50当量,332mg,8.29mmol),并且在0℃下搅拌溶液30分钟。然后在0℃下添加MeI(1.30当量,0.35mL,4.31mmol),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物2小时。将所得混合物添加至水中并用DCM(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到呈黄色油状的N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-氨基甲酸叔丁酯(1.10g,2.84mmol,85.54%产率)。LCMS ESI(+)m/z 330(M+H)。

[3520] 步骤C:制备3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-乙基-环丁胺:向N-[3-[叔丁基

(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,1060mg,3.22mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(2.00当量,0.75mL,6.43mmol),然后在0℃下滴加含三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(1.50当量,0.87mL,4.82mmol)的DCM(1mL),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭反应物并用DCM(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(DCM:MEOH=10:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-乙基-环丁胺(790mg,3.10mmol,96.35%产率)。LCMS ESI(+)m/z 230(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.09-4.02(m,1H),3.15-3.13(m,1H),2.99-2.94(m,2H),2.70-2.69(m,2H),2.36-2.29(m,2H),1.46-1.43(m,3H),0.88(s,9H),0.04(s,6H)。

[3521] 步骤D:制备7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在-30℃下在氮气下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,200mg,0.550mmol)和TEA(3.00当量,167mg,1.65mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加含3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-乙基-环丁胺(1.00当量,126mg,0.550mmol)的DCM(1mL),并且添加后在-30℃下搅拌反应混合物2小时。用水淬灭反应物并用DCM(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(148mg,0.252mmol,45.94%产率)。LCMS ESI(+)m/z 556(M+H)。

[3522] 步骤E:制备7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-N-乙基-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,448mg,0.804mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,256mg,1.61mmol)和DIEA(5.00当量,0.72mL,4.02mmol),并且添加后在110℃下搅拌反应混合物48小时。用水淬灭反应物并用EA(10mLx5)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(PE/EA=1/1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(260mg,0.363mmol,45.18%产率)。LCMS ESI(+)m/z 679(M+H)。

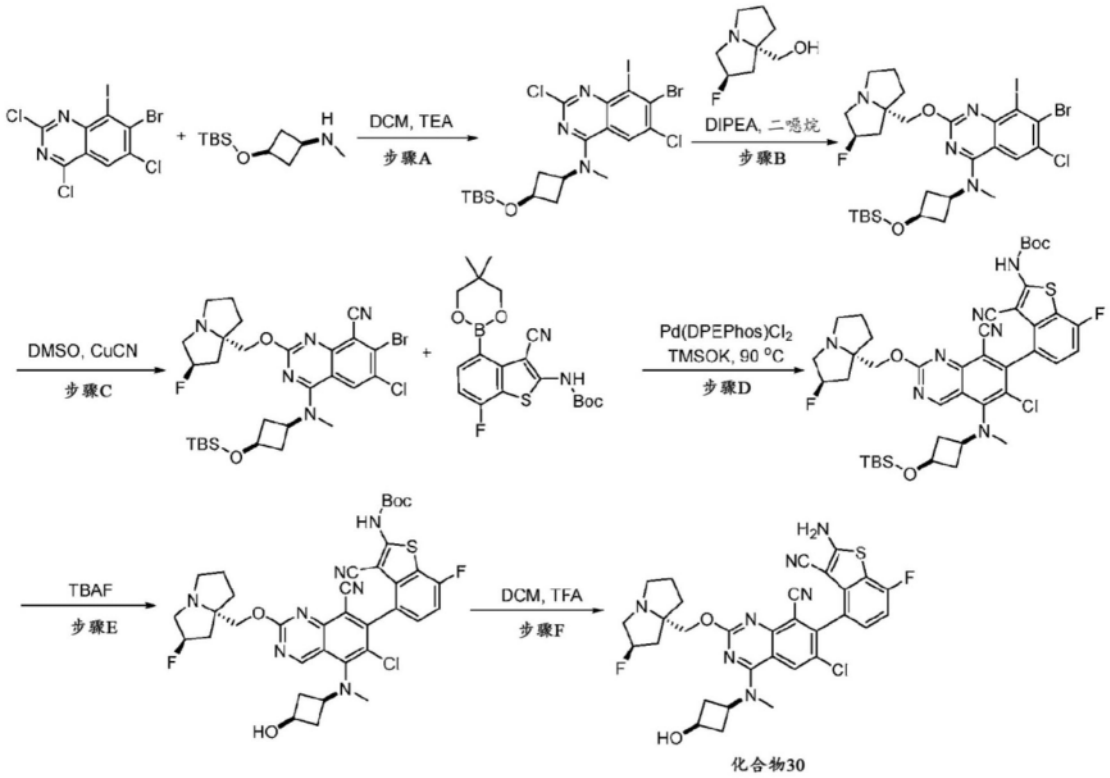
[3523] 步骤F:制备N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-乙基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,250mg,0.368mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加含N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,223mg,0.552mmol)的1,4-二噁烷(2mL)、Cs_2CO_3(2.50当量,300mg,0.920mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.400当量,0.15mL,0.147mmol),并且添加后在95℃下在N_2下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭反应物并用EA(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固

体状的N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-乙基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.127mmol,34.60%产率)。LCMS ESI(+)m/z 891(M+H)。

[3524] 步骤G:制备N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在25℃下向N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-乙基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,130mg,0.146mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加1N TBAF(3.00当量,0.44mL,0.438mmol),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭反应物并用EA(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(71mg,0.0713mmol,48.87%产率)。LCMS ESI(+)m/z 777(M+H)。

[3525] 步骤H:制备2-氨基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下向N-[3-氰基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,61mg,0.0785mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(82.6当量,0.50mL,6.49mmol),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物4小时。用饱和$NaHCO_3$将反应混合物调整至pH=8,并用EA/THF(2/1,10mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的2-氨基-4-[4-[乙基-(3-羟基环丁基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(18mg,0.0259mmol,33.01%产率)。LCMS ESI(+)m/z 677(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.22-7.20(m,1H),7.02(t,1H),5.54(d,1H),4.74-4.58(m,3H),4.41-4.29(m,1H),4.07-3.85(m,6H),2.86(s,2H),2.41-2.27(m,4H),1.70-1.62(m,2H),1.38(t,3H),1.02(t,2H)。

[3526] 合成实施例4:合成7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)喹唑啉-8-甲腈(化合物30)

[3527] 

化合物30

[3528] 步骤A:制备7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-2,6-二氯-8-碘-N-甲基喹唑啉-4-胺:向7-溴-2,4,6-三氯-8-碘-喹唑啉(1.00当量,500mg,1.14mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,346mg,3.42mmol)直至pH=7,然后在-40℃下添加含3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-甲基-环丁胺(1.20当量,295mg,1.37mmol)的DCM,并且添加后在-40℃下搅拌反应混合物1小时。用水稀释混合物并用DCM(3x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈白色固体状的7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2,6-二氯-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(540mg,0.849mmol,74.39%产率)。LCMS ESI(+)m/z 616(M+H)。

[3529] 步骤B:制备7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-8-碘-N-甲基喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2,6-二氯-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00当量,540mg,0.849mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,268mg,1.68mmol)和DIEA(5.00当量,0.75mL,4.21mmol),并且添加后在105℃下搅拌反应混合物16小时。用水稀释混合物并用EA(3x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(233mg,0.302mmol,35.88%产率)。LCMS ESI(+)m/z 739(M+H)。

[3530] 步骤C:制备7-溴-4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-8-甲腈:在65℃下将7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-

氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-8-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00当量,233mg,0.302mmol)和CuCN(2.00当量,31mg,0.346mmol)于DMSO(5mL)中的溶液搅拌16小时。用水稀释混合物并用EA(5x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-8-甲腈(150mg,0.153mmol,88.20%产率)。LCMS ESI(+)m/z 640(M+H)。

[3531] 步骤D:制备(4-(5-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-6-氯-8-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氯-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-8-甲腈(1.00当量,150mg,0.220mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,133mg,0.329mmo l)、碳酸铯(3.00当量,0.36mL,0.657mmol)和DPEPhosPdCl$_2$(0.400当量,63mg,0.0876mmol),并且添加后在95℃下在氮气下搅拌反应混合物16小时。用水稀释混合物并用EA(5x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[4-[5-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(96mg,0.0734mmol,33.49%产率)。LCM S ESI(+)m/z 850(M+H)。

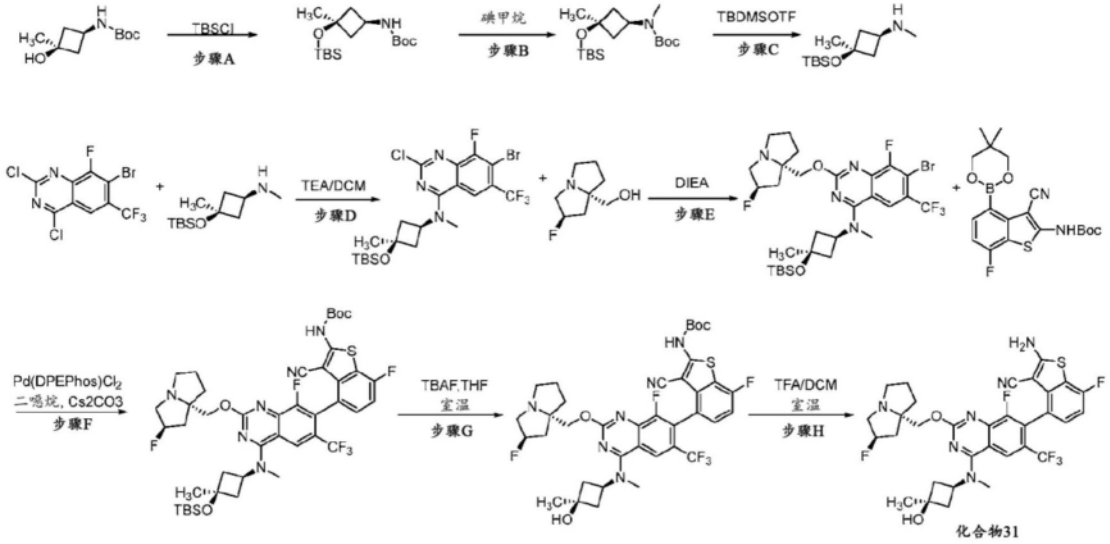
[3532] 步骤E:制备(4-(6-氯-8-氰基-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向N-[4-[5-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,96mg,0.107mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加1M TBAF(2.00当量,0.21mL,0.212mmol),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物16小时。用水稀释混合物并用EA(3x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈橙色固体状的N-[4-[6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(43mg,0.0491mmol,46.36%产率)。LCMS ESI(+)m/z 736(M+H)。

[3533] 步骤F:制备7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)喹唑啉-8-甲腈:在0℃下向N-[4-[6-氯-8-氰基-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,43mg,0.052mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(353当量,1.4mL,18.2mmol),并且添加后在0℃下搅拌反应混合物4小时。用饱和碳酸氢钠水溶液将反应溶液调整至pH 8,并用EA:THF=2:1(10mLx4)萃取;然后用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-6-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲

氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基)喹唑啉-8-甲腈(12mg,0.0178mmol,34.56%产率)。LCMS ESI(+)m/z 636(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),7.25-7.28(m,1H),7.08(t,1H),5.61(s,0.5H),5.48(s,0.5H),4.60-4.77(m,2H),4.29-4.33(m,1H),3.87-4.09(m,4H),3.42-3.47(m,4H),2.82-2.87(m,2H),2.58-2.63(m,2H),2.43-2.46(m,1H),2.33-2.36(m,2H),2.19-2.20(m,3H)。

[3534] 合成实施例5:合成2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物31)

[3535]



[3536] 步骤A:制备((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯:向((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.5g,12.44mmol)于DMF(25mL)中的溶液中添加氯化叔丁基二甲基硅烷(2.00当量,3.72g,24.88mmol)和DMAP(0.10当量,151.9mg,1.244mmol)。添加后,在50℃下搅拌反应混合物过夜。用水(30mL)稀释反应混合物并用MTBE(30mLx3)萃取。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3g,9.52mmol,76.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.55-3.48(m,1H),2.25-2.21(m,2H),1.99-1.95(m,2H),1.36(s,9H),1.27(s,3H),0.84(s,9H),0.05(s,6H)。

[3537] 步骤B:制备((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向NaH(3.00当量,1.14g,28.57mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,3g,9.52mmol)。添加后,在0℃下搅拌反应混合物30分钟,然后在0℃下滴加碘甲烷(3.00当量,4.05g,28.57mmol)。添加后,在室温下搅拌反应混合物过夜。在0℃下用水(30mL)淬灭反应物。用EA(20mLx3)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.8g,8.51mmol,89.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.15-4.13(m,1H),2.81(s,3H),2.27-2.25(m,2H),2.21-2.19(m,2H),1.47(s,9H),1.37(s,3H),0.90(s,9H),0.09(s,6H)。

[3538] 步骤C:制备(1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N,3-二甲基环丁-1-胺:向((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.3g,6.99mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯(1.5当量,2.33g,10.48mmol)和2,6-二甲基吡啶(2当量,1.50g,13.98mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物3小时。在0℃下用水(30mL)稀释反应混合物。用DCM(30mLx3)萃取所得混合物。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的(1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N,3-二甲基环丁-1-胺(1.5g,6.55mmol,93.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.78-2.77(m,2H),2.34-2.29(m,5H),1.86-1.81(m,2H),1.27(s,3H),0.80(s,9H),0.06(s,6H)。

[3539] 步骤D:制备7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,400mg,1.10mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,334mg,3.30mmol)和3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N,3-二甲基-环丁胺(1.00当量,252mg,1.10mmol)。在25℃下搅拌混合物3小时。用水(50mL)淬灭混合物并用DCM(50mLx3)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并的有机层并浓缩,得到残余物。通过制备型TLC用EA/PE=1:10纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-((1s,3s)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(460mg,0.785mmol,71.4%产率)。LCMS ESI(+)m/z 556(M+H)。

[3540] 步骤E:制备7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-环丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,430mg,0.772mmol)于DIEA(72.8当量,10mL,56.2mmol)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,246mg,1.54mmol)。在100℃下搅拌混合物12小时。用水(20mL)淬灭混合物并用DCM(20mLx3)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并的有机层并浓缩,得到残余物。通过制备型TLC用EA/PE=1:1纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(300mg,0.433mmol,56.0%产率)。LCMS ESI(+)m/z 679(M+H)。

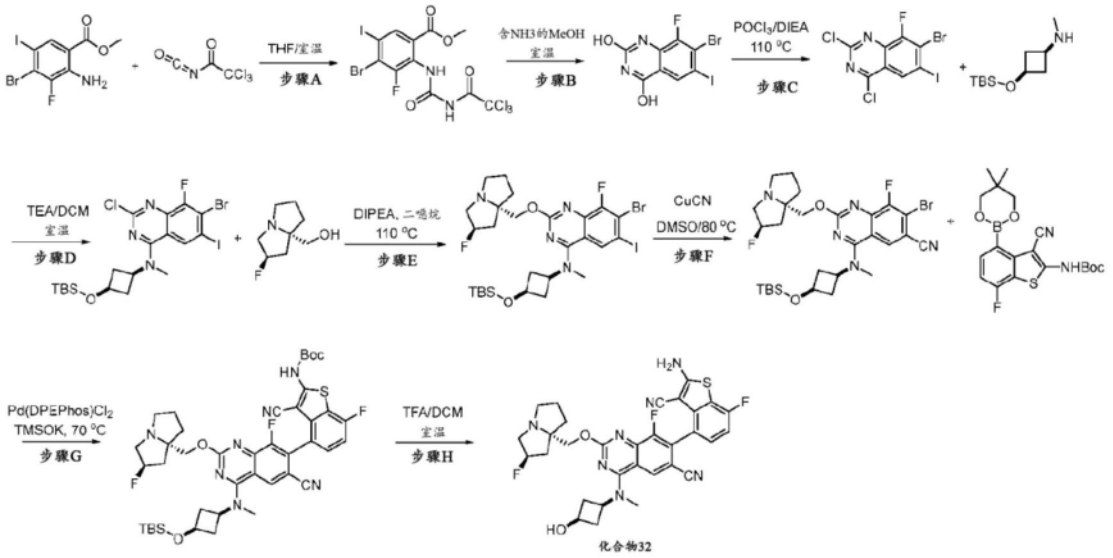
[3541] 步骤F:制备(4-(4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,150mg,0.221mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,134mg,0.331mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,216mg,0.662mmol)和Pd(DPEphos)Cl_2(0.200当量,0.044mL,0.0441mmol)。在100℃下在N_2下搅拌混合物12小时。用水(10mL)淬灭混合物并用EA(10mLx3)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并的有机层并浓缩,得到残余物。通过制备型TLC用DCM/

MeOH＝10:1纯化残余物,得到呈黄色固体状的(4-(4-(((1s,3R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,0.200mmol,90.8%产率)。LCMS ESI(+)m/z 891(M+H)。

[3542] 步骤G:制备(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,190mg,0.213mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(5.00当量,279mg,1.07mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。用水(10mL)淬灭混合物并用EA(10mLx3)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并的有机层并浓缩,得到残余物。通过制备型TLC用DCM/MeOH＝15:1纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(113mg,0.116mmol,54.6%产率)。LCMS ESI(+)m/z 777(M+H)。

[3543] 步骤H:制备2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羟基-3-甲基-环丁基)-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,100mg,0.129mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(403当量,4.0mL,51.9mmol)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。用$NaHCO_3$(水溶液)将混合物调整至pH＝8并用DCM(10mLx3)萃取。经Na_2SO_4干燥经合并的有机层并浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(15.3mg,0.0221mmol,17.1%产率)。LC MS ESI(+)m/z 677(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(s,1H),7.24-7.21(m,1H),7.04-7.00(m,1H),5.48-5.37(m,1H),4.54-4.38(m,3H),3.67-3.48(m,3H),3.43(s,3H),3.26-3.16(m,1H),2.58-2.00(m,10H),1.37(s,3H)。

[3544] 合成实施例6:合成7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-6-甲腈(化合物32)

[3545] 

[3546] 步骤A:制备4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙酰基)氨甲酰基氨基]苯甲酸甲酯:向2-氨基-4-溴-3-氟-5-碘-苯甲酸甲酯(1.00当量,10.00g,26.7mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加2,2,2-三氯乙酰基异氰酸酯(1.50当量,7557mg,40.1mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物1小时。去除溶剂,并且用MTBE湿磨残余物,得到呈固体状的4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙酰基)氨甲酰基氨基]苯甲酸甲酯(13.00g,20.8mmol,77%产率)。LCMS ESI(+)m/z 563.7(M+H),585.6(M+23)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(brs,1H),10.04(s,1H),8.17(s,1H),3.82(s,3H)。

[3547] 步骤B:制备7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇:在周围温度下向4-溴-3-氟-5-碘-2-[(2,2,2-三氯乙酰基)氨甲酰基氨基]苯甲酸甲酯(1.00当量,13.00g,23.1mmol)于甲醇(50mL)中的溶液中添加含NH_3的CH_3OH(7M)(1.00当量,80mL,23.1mmol)并在周围温度下搅拌1小时。在减压下浓缩混合物,并且用乙醚湿磨残余物,得到呈固体状的7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(9.70g,98%产率)。LCMS ESI(+)m/z384.9(M+H)。

[3548] 步骤C:制备7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉:在0℃下向氧氯化磷(23.0当量,27426mg,179mmol)和DIPEA(5.00当量,5036mg,39.0mmol)的搅拌溶液中添加7-溴-8-氟-6-碘-喹唑啉-2,4-二醇(1.00当量,3.00g,7.79mmol)。添加后,在110℃下搅拌所得混合物4小时。一旦冷却降至周围温度,就蒸发混合物并与氯仿共蒸发,得到7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(7.00g,95%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 421.8(M+H)。

[3549] 步骤D:制备7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺:在-20℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘-喹唑啉(1.00当量,700mg,1.66mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,504mg,4.98mmol)和3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-甲基-环丁胺(1.00当量,357mg,1.66mmol)。添加后,在-20℃下搅拌反应混合物1.5小时。用DCM(10mL)稀释混合物,用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(0.95g,1.10mmol,66.7%产率)。LCMS ESI(+)m/z 600.0(M+H)。

[3550] 步骤E:制备7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-8-氟-2-[[(2R,

8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-2-氯-8-氟-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00当量,800mg,1.33mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,424mg,2.66mmol)和DIPEA(5.00当量,1.2mL,6.66mmol)。添加后,在110℃下搅拌反应混合物48小时。去除溶剂并且将残余物溶解于EA(10mL)中。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(D/M=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(230mg,0.286mmol,21.48%产率)。LCMS ESI(+)m/z 723.1(M+H)。

[3551] 步骤F:制备7-溴-4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈:向7-溴-N-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-碘-N-甲基-喹唑啉-4-胺(1.00当量,230mg,0.318mmol)于DMSO(8mL)中的溶液中添加CuCN(2.00当量,57mg,0.636mmol)。添加后,在80℃下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物倒入冰水中并用EA(3x10mL)萃取。用水和盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥并浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并且然后通过冻干进行干燥,得到呈黄色固体状的7-溴-4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈(35mg,0.0517mmol,纯度:92%,16.27%产率)。LCMS ESI(+)m/z 622.2(M+H)。

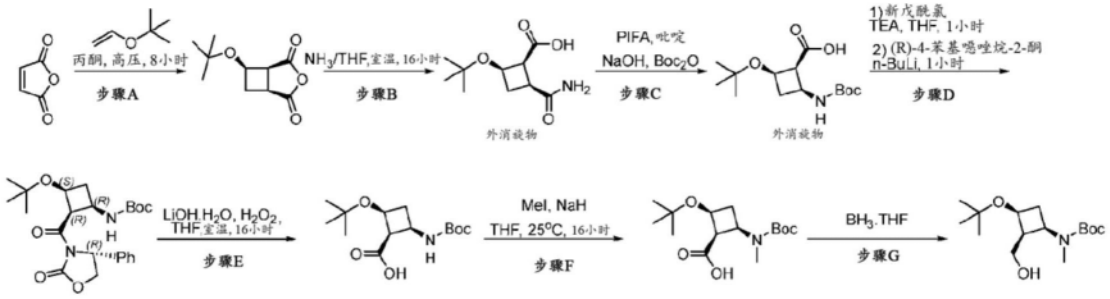
[3552] 步骤G:制备N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-6-甲腈(1.00当量,35mg,0.0562mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,34mg,0.0843mmol)、TMSOK(3.00当量,22mg,0.169mmol)和Pd(DPEphos)Cl_2(0.500当量,25mg,0.0281mmol)。添加后,在70℃下在N_2下搅拌反应混合物4小时。将反应混合物倒入冰水中并用EA(3x10mL)萃取。用水和盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过制备型TLC(D/M=10/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的N-[4-[4-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁基]-甲基-氨基]-6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0408mmol,72.51%产率)。LC MS ESI(+)m/z 834.1(M+H)。

[3553] 步骤H:制备7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-6-甲腈:在-30℃下向N-[3-氰基-4-[6-氰基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,37mg,0.0514mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(126当量,0.50mL,6.49mmol)。添加后,在-30℃下搅拌反应混合物一小时。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH=8并用DCM(3x10mL)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并在真空

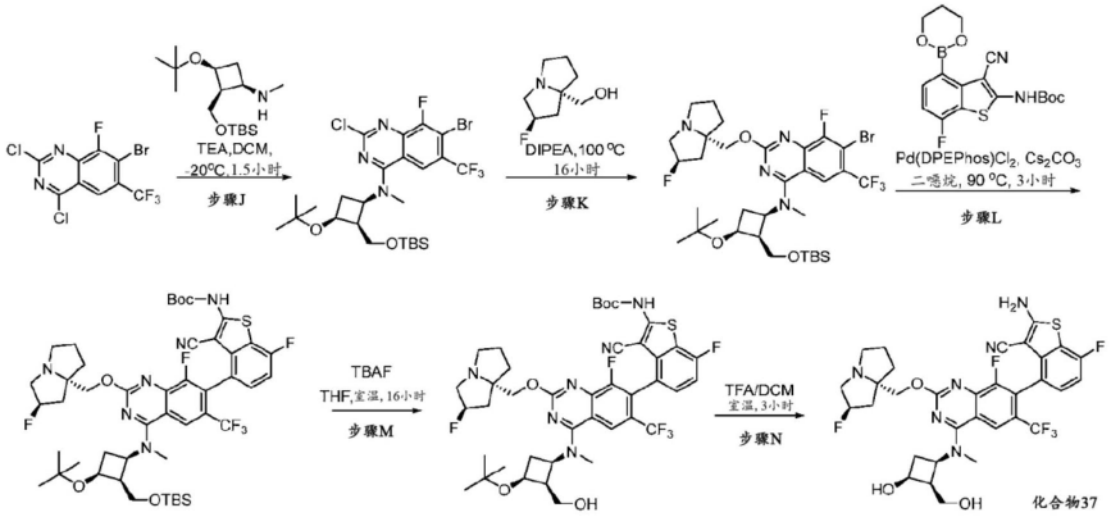
中浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并通过冻干进行干燥,得到呈白色固体状的7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(3-羟基环丁基)-甲基-氨基]喹唑啉-6-甲腈(8.4mg,0.0134mmol,26.10%产率)。MS(ESI),[M+H]+=620.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.34-7.32(m,1H),7.10-7.06(m,1H),5.51(s,0.49H),5.40(s,0.51H),4.58-4.34(m,4H),4.10-4.08(m,1H),3.76-3.57(m,5H),3.46(s,3H),2.87(s,2H),2.55-2.40(m,3H),2.32-2.21(m,6H)。

[3554] 合成实施例7:2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1R,2S,3S)-3-羟基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物37)

[3555]



[3556]



[3557] 步骤A:制备(1S,5S,6R)-6-(叔丁氧基)-3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮:将呋喃-2,5-二酮(1.00当量,7.20g,73.4mmol)和叔丁基乙烯基醚(1.49当量,14mL,109mmol)于丙酮(2400mL)中的溶液用1000W高压Hg灯和水冷夹套照射8小时。浓缩所得混合物,得到呈黄色油状的粗物质(1S,5S,6R)-6-叔丁氧基-3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(14.00g,70.6mmol,96.19%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.64-4.51(m,1H),3.75(t,J=7.2Hz,1H),3.27-3.16(m,1H),3.13-3.01(m,1H),2.45-2.30(m,1H),1.21(s,9H)。

[3558] 步骤B:制备外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-氨甲酰基-环丁烷甲酸:在20℃下将(1S,5S,6R)-6-叔丁氧基-3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮(1.00当量,26.00g,131mmol)于4M NH_3/MeOH(30mL)中的溶液搅拌7小时。浓缩所得混合物,得到呈黄色油状的

粗物质外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-氨甲酰基-环丁烷甲酸(28.00g,130mmol,99.17%产率)。LCMS ESI(+)m/z 160.1(M+H-56)。

[3559] 步骤C:制备外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸:向外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-氨甲酰基-环丁烷甲酸(1.00当量,28.00g,130mmol)于乙腈(300mL)和水(300mL)中的溶液中添加PIFA(1.50当量,83.91g,195mmol)。在20℃下搅拌所得混合物1小时。然后添加吡啶(3.00当量,31mL,390mmol),并且在20℃下搅拌混合物16小时。小心地蒸发乙腈,并且用NaOH溶液(2M)将残余水溶液碱化至pH=9。添加二碳酸二-叔丁酯(1.30当量,36.87g,169mmol)于二噁烷(300mL)中的溶液,并且在室温下搅拌混合物过夜。小心地蒸发二噁烷,并且用HCl(1M)将残余水溶液酸化至pH=4,接着用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。经$MgSO_4$干燥经合并的有机相,过滤,并在减压下蒸发。通过柱色谱法用(PE/EA=2:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸外消旋物(4.50g,15.7mmol,12.04%产率)。LCMS ESI(-)m/z 286.4(M-H)。

[3560] 步骤D:制备N-[(1R,2R,3S)-3-叔丁氧基-2-[(4R)-2-氧代-4-苯基-噁唑烷-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯:向外消旋(1S,2R,4S)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸(1.00当量,11.70g,40.7mmol)和TEA(1.20当量,4.94g,48.9mmol)于THF(100mL)中的冷(-78℃)溶液中滴加新戊酰氯(1.05当量,5.3mL,42.8mmol)。在0℃下搅拌混合物1小时以形成混合酸酐,然后冷却至-78℃。在独立烧瓶中,用n-BuLi的己烷溶液(1.00当量,16mL,40.7mmol)处理(R)-(-)-4-苯基-2-噁唑烷酮(1.00当量,6.64g,40.7mmol)于THF(30mL)中的冷(-40℃)溶液并搅拌30分钟。将所得溶液冷却至-78℃并且通过快速插管添加至混合酸酐的经冷却(-78℃)溶液中。1小时后,将反应混合物升温至室温并用饱和$NaHCO_3$处理。在减压下去除TH F,并且用EA(3×200mL)萃取剩余水溶液。用盐水(100mL)洗涤经合并的有机相,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下蒸发。通过柱色谱法用(PE/EA=20:1→10:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[(1R,2R,3S)-3-叔丁氧基-2-[(4R)-2-氧代-4-苯基-噁唑烷-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(4.50g,10.4mmol,25.55%产率)。LCMS ESI(+)m/z 277.1(M+H-156)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.27(m,5H),6.30-6.09(m,1H),5.54-5.42(m,1H),4.90-4.76(m,1H),4.61(t,J=8.8Hz,1H),4.27-4.20(m,1H),4.18-4.07(m,2H),2.68-2.57(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.37(s,9H),1.14(s,9H)。

[3561] 步骤E:制备(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸:向N-[(1R,2R,3S)-3-叔丁氧基-2-[(4R)-2-氧代-4-苯基-噁唑烷-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,4.50g,10.4mmol)于水与THF的1:4混合物(100mL)中的冰冷溶液中添加30%过氧化氢(6.00当量,3.2mL,62.4mmol)。在0℃下搅拌所得混合物20分钟,然后添加$LiOH.H_2O$(2.00当量,873mg,20.8mmol)于水(5mL)中的溶液。在室温下搅拌混合物过夜。然后相继添加饱和Na_2SO_3水溶液(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)。在减压下去除THF,并且用二氯甲烷洗涤残余水溶液。然后用HCl水溶液(0.5M)将水溶液酸化至pH=4并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。经$MgSO_4$干燥经合并的有机萃取物,过滤,并在真空下浓缩,得到呈白色固体状的(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸(1.60g,5.57mmol,53.52%产率)。LCMS ESI(-)m/z 286.4(M-H)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.65-5.47(m,1H),4.15-3.99(m,2H),3.65-3.53(m,1H),2.76-2.62(m,1H),2.38-2.22(m,1H),1.43(s,9H),

1.21(s,9H)。

[3562] 步骤F:制备(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环丁烷甲酸:在0℃下在N_2下向(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷甲酸(1.00当量,500mg,1.74mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加60% NaH(10.0当量,417.6mg,10.44mmol)。添加后,在0℃下搅拌混合物1小时。然后添加MeI(3.00当量,741mg,5.22mmol)并且在20℃下搅拌混合物2小时。通过LCMS监测反应。将混合物倒入水中并用0.5N HCl调整至pH=4,然后用DCM(3×20mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩,得到呈黄色油状的(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环丁烷甲酸(450mg,0.551mmol,64.2%产率)。LCMS ESI(-)m/z 300.6(M-H)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.19-4.01(m,2H),3.67-3.54(m,1H),2.85(s,3H),2.79-2.63(m,1H),2.60-2.48(m,1H),1.45(s,9H),1.23(s,9H)。

[3563] 步骤G:制备N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:向(1R,2S,4R)-2-叔丁氧基-4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环丁烷甲酸(1.00当量,480mg,1.59mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加1N BH_3.THF(5.0mL)。在65℃下搅拌混合物2小时。通过LCMS监测反应。用MeOH(6mL)淬灭反应混合物并在65℃下搅拌1小时。浓缩混合物并用EA稀释。用水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色油状的N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.39mmol,87.7%产率)。LCMS ESI(+)m/z 188.2(M+H-100)。

[3564] 步骤H:制备N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:向N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,400mg,1.39mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加TBSCl(2.00当量,420mg,2.78mmol)和咪唑(2.00当量,190mg,2.78mmol)。在50℃下搅拌混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水(20mL)淬灭混合物并用MTBE(10mL×2)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(0.6g,1.19mmol,85.8%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.96-3.75(m,4H),2.81(s,3H),2.77(s,1H),2.37-2.34(m,2H),1.43(s,9H),1.17(s,9H),0.91-0.86(m,9H),0.043(s,6H)。

[3565] 步骤I:制备(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲基-环丁胺:向N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,600mg,1.49mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TBDMS OTf(1.50当量,504mg,2.24mmol)和2,6-二甲基吡啶(2.00当量,320.3mg,2.99mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。用水(20mL)淬灭混合物并用DCM(10mL×2)萃取。用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=100:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲基-环丁胺(350mg,0.987mmol,66.04%产率)。LCMS ESI(+)m/z 302.2(M+H)。

[3566] 步骤J:制备7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,460mg,1.26mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,384mg,3.79mmol)和(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲

基]-N-甲基-环丁胺(1.00当量,381mg,1.26mmol)。在-30℃下搅拌混合物1小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物倒入水(30mL)中并用DCM(3x10mL)萃取。用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(P/E=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(530mg,0.716mmol,56.6%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),4.70(s,1H),4.37(s,1H),4.12-3.97(m,2H),3.73(d,J=8.4Hz,1H),3.48(s,3H),3.17-3.16(m,1H),2.68-2.56(m,2H),1.19(s,9H),0.68(s,9H),0.01(s,6H)。

[3567] 步骤K:制备7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,500mg,0.795mmol)于DIEA(42.4当量,6.0mL,33.7mmol)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.50当量,316mg,1.99mmol)。在100℃下搅拌混合物16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物倒入水(10mL)中并用EA(3x5mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(D/M=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(320mg,0.362mmol,45.1%产率)。LCMS ESI(+)m/z 751.2(M+H)。

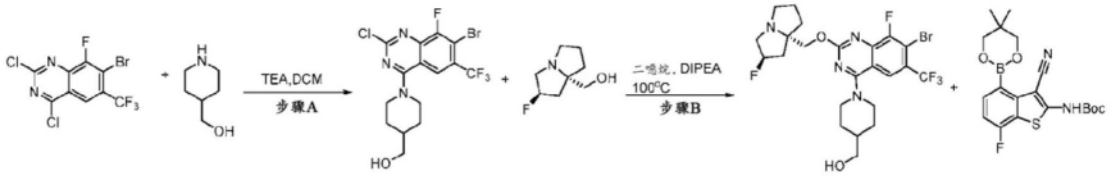
[3568] 步骤L:制备N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-N-[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,230mg,0.306mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,186mg,0.459mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,299mg,0.918mmol)和Pd(DPEphos)Cl_2(0.500当量,109.8mg,0.153mmol)。在90℃下在N_2下搅拌混合物3小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物倒入水(10mL)中并用EA(3x5mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(D/M=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的粗物质N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(230mg,0.191mmol,62.4%产率)。LCMS ESI(+)m/z 963.2(M+H)。

[3569] 步骤M:制备N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,

8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,230mg,0.239mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加1N TBAF(10.0当量,2.3mL,2.39mmol)。在25℃下搅拌混合物16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物倒入水(30mL)中并用EA(3x20mL)萃取。用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并通过冻干进行干燥,得到呈黄色固体状的N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.0588mmol,23.7%产率)。LCMS ESI(+)m/z 849.3(M+H)

[3570] 步骤N:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1R,2S,3S)-3-羟基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:向N-[4-[4-[[(1R,2S,3S)-3-叔丁氧基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,15mg,0.0177mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(735当量,1.0mL,13.0mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。通过LCMS监测反应。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH=8并用DCM(3x5mL)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并通过冻干进行干燥,得到呈白色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1R,2S,3S)-3-羟基-2-(羟基甲基)环丁基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(3.4mg,0.00485mmol,27.47%产率)。LCMS ESI(+)m/z 693.3(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.36(s,1H),7.23-7.20(m,1H),7.04-6.99(m,1H),5.52(s,0.5H),5.39(s,0.5H),4.53-4.33(m,4H),3.98-3.88(m,1H),3.75-3.35(m,4H),3.52(s,3H),3.28-3.17(m,2H),2.85-1.93(m,10H)。

[3571] 合成实施例8:合成2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物44)



[3572]



[3573] 步骤A:制备(1-(7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇:在-40℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,500mg,1.37mmol)和

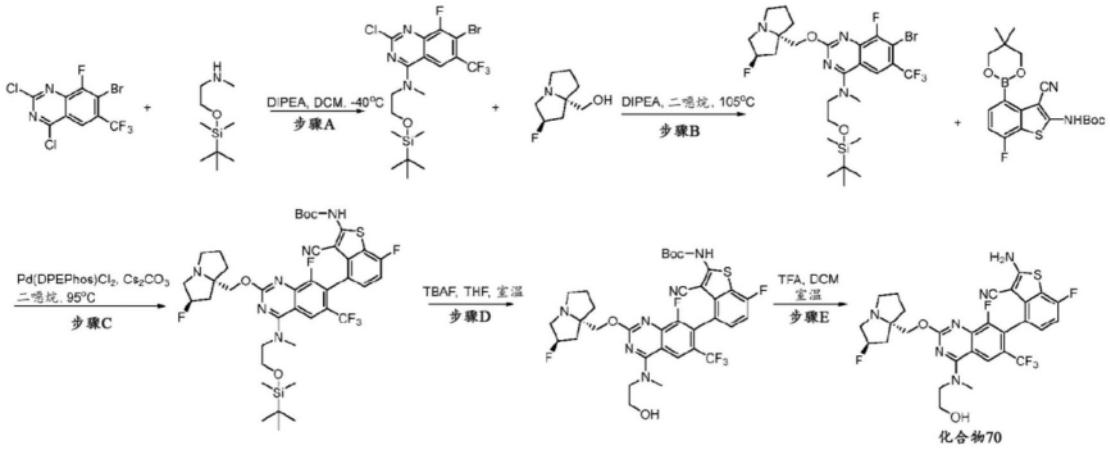
TEA(3.00当量,417mg,4.12mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加4-哌啶基甲醇(1.00当量,158mg,1.37mmol),并且添加后在-40℃下搅拌反应混合物1小时,然后在25℃下搅拌1小时。用DCM(25mLx3)萃取所得混合物。用盐水(15mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩至干。通过硅胶柱色谱法(PE/EA=3/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的[1-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(417mg,0.750mmol,54.55%产率)。LCMS ESI(+)m/z 442.2(M+H)。

[3574] 步骤B:制备(1-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇:向[1-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(1.00当量,367mg,0.829mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,264mg,1.66mmol)和DIPEA(5.00当量,0.74mL,4.15mmol),并且添加后在100℃下搅拌反应混合物24小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1-(7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲醇(300mg,0.531mmol,64.05%产率)。LCMS ES I(+)m/z 565.2(M+H)。

[3575] 步骤C:制备(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,322mg,0.796mmol)于1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中添加[1-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-4-哌啶基]甲醇(1.00当量,300mg,0.531mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,1.59mmol)和$DPEPhosPdCl_2$(0.400当量,152mg,0.212mmol),并且添加后在95℃下在N_2下搅拌反应混合物16小时。去除溶剂,并且将残余物溶解于EA(25mL)中,用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.0734mmol,13.83%产率)。LCMS ESI(+)m/z 777.3(M+H)。

[3576] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:在0℃下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,60mg,0.0772mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(168当量,1.0mL,13.0mmol),并且添加后在0℃下搅拌反应混合物4小时。去除溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(27mg,0.0392mmol,50.78%产率)。LCMS ESI(+)m/z 677.1(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.16(s,1H),7.21-7.24(m,1H),7.02(t,1H),5.61(s,0.5H),5.48(s,0.5H),4.57-4.74(m,4H),3.81-4.03(m,3H),3.38-3.51(m,5H),3.52-3.74(m,2H),2.33-2.41(m,3H),2.14(s,1H),1.96-1.99(m,3H),1.47-1.53(m,2H)。

[3577] 合成实施例9:合成2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物70)

[3578] 

[3579] 步骤A:制备7-溴-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在25℃下将7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,200mg,0.550mmol)、2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-N-甲基-乙胺(1.00当量,104mg,0.550mmol)和DIEA(3.00当量,0.29mL,1.65mmol)于DCM(5mL)中的溶液搅拌16小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x200mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(250mg,0.460mmol,83.62%产率)。LCMS ESI(+)m/z 515.9(M+H)。

[3580] 步骤B:制备7-溴-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,240mg,0.464mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(3.00当量,222mg,1.39mmol)和DIPE A(5.00当量,0.41mL,2.32mmol),并且添加后在105℃下搅拌反应混合物16小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(110mg,0.158mmol,34.07%产率)。LCMS ESI(+)m/z 639.0(M+H)。

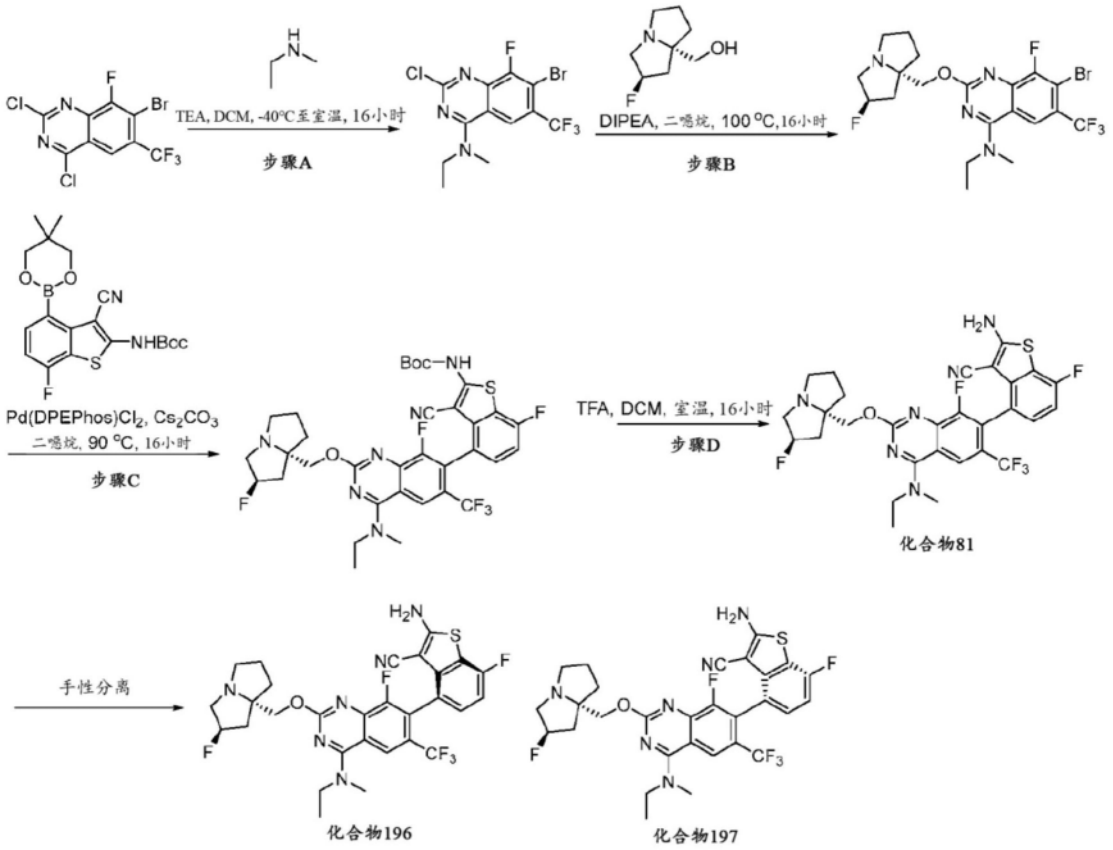
[3581] 步骤C:制备(4-(4-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.00当量,126mg,0.313mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加7-溴-N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,100mg,0.156mmol)、Cs_2CO_3(2.50当量,127mg,0.391mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.400当量,0.062mL,0.0625mmol),并且添加后在95℃下在

N_2下搅拌反应混合物16小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[4-[4-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.0592mmol,37.88%产率)。LCMS ESI(+)m/z 851.3(M+H)。

[3582] 步骤D:制备(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向N-[4-[4-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,60mg,0.0705mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加1N TBAF(2.00当量,0.14mL,0.141mmol),并且添加后在25℃下搅拌反应混合物16小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羟基乙基(甲基)氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.0305mmol,43.32%产率)。LCMS ESI(+)m/z 737.1(M+H)。

[3583] 步骤E:制备2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:在25℃下将N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羟基乙基(甲基)氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,28mg,0.0380mmol)和TFA(171当量,0.50mL,6.49mmol)于DCM(2mL)中的溶液搅拌3小时。在真空下去除溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[2-羟基乙基(甲基)氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(7.5mg,0.0107mmol,28.14%产率)。LCMS ESI(+)m/z 637.0(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 8.65(s,1H),7.21(t,1H),7.02(t,1H),5.61(s,0.5H),5.48(s,0.5H),4.74-4.57(m,2H),4.07-3.86(m,6H),3.70-3.55(m,3H),3.49-3.41(m,1H),2.71-2.13(m,7H)。

[3584] 合成实施例10:合成2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物81)、2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物196)和2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物197)

[3585] 

[3586] 步骤A:制备7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在-40℃下在N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,4.00g,11.0mmol)和TEA(3.00当量,4.6mL,33.0mmol)于DCM(2mL)中的混合物中滴加含N-甲基乙胺(1.00当量,0.96mL,11.0mmol)的DCM(1mL)。添加后,在25℃下搅拌所得溶液16小时。用水淬灭反应物并用DCM(100mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(PE/EA=100:1至10:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(3.22g,7.91mmol,71.99%产率)。LCMS ESI(+)m/z 385.8(M+H)

[3587] 步骤B:制备7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:在100℃下在氮气气氛下将7-溴-2-氯-N-乙基-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,3.26g,8.43mmol)、[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,2.69g,16.9mmol)和DIPEA(30.0当量,45mL,253mmol)的混合物搅拌16小时。用水淬灭反应物并用EA(50mLx4)萃取。用盐水洗涤有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(DCM/MeOH=100:1至20:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(2.88g,4.81mmol,57.00%产率)。LCMS ESI(+)m/z 509(M+H)。

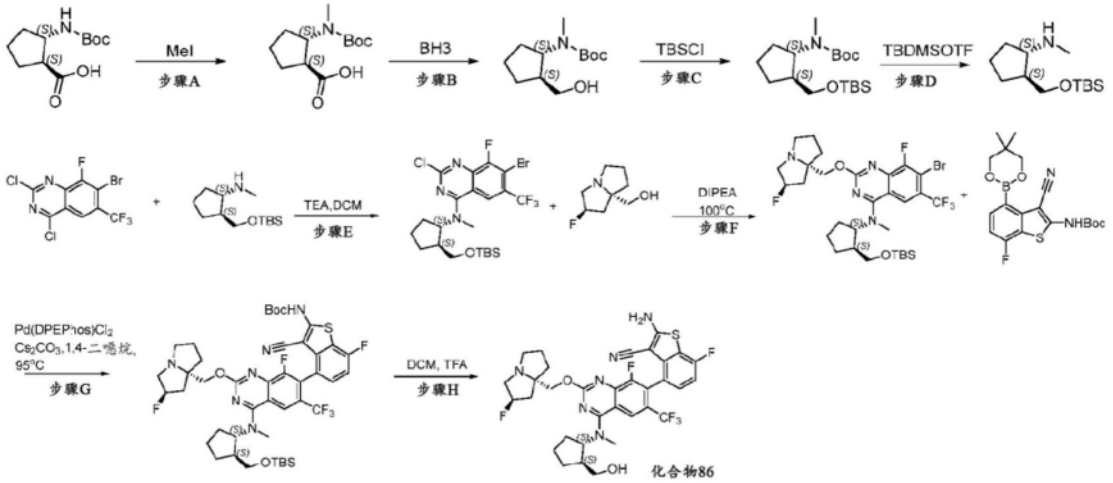
[3588] 步骤C:制备N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在90℃下在N_2下将7-溴-N-乙基-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,1.83g,

3.59mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,2.18g,5.39mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,3.51g,10.8mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.200当量,514mg,0.719mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的混合物搅拌16小时。用水淬灭反应物并用EA(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(PE/EA=100:1至1:1)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.14g,2.38mmol,66.11%产率)。LCMS ESI(+)m/z 721.1(M+H)。

[3589] 步骤D:制备2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物81)、2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物196)和2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物197):在25℃下将N-[3-氰基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.14g,2.38mmol)和TFA(17.5当量,3.2mL,41.5mmol)于DCM(16mL)中的溶液搅拌16小时。浓缩混合物并在真空中干燥,得到粗物质。用饱和碳酸氢钠水溶液将粗物质调整至pH=8,并用EA:THF 2:1(100mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(DC M/MeOH=100:1至10:1)洗脱纯化残余物,得到2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物81)(1.30g,2.09mmol)。LCMS ESI(+)m/z 621.3(M+H)。^{1}H NMR(400MH z,CD_3OD)δ8.32(s,1H),7.22-7.19(m,1H),7.03-6.90(m,1H),5.44(s,0.5H),5.31(s,0.5H),4.42-4.31(m,2H),3.96-3.87(m,3H),3.51(s,3H),3.46-3.37(m,2H),3.16-3.09(m,1H),2.40-2.16(m,3H),2.14-2.02(m,2H),1.98-1.90(m,1H),1.44(t,3H)。通过手性色谱法(ChiralPak AD-H 2cmx25cm,5μm,己烷:EtOH=50:50(0.1% DEA/己烷))分离2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物81),得到一种阻转异构体,2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物196)(341mg,0.545mmol,22.94%产率)作为第二峰;LCMS m/z[M+1]:621.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(s,1H),7.22-7.18(m,1H),7.00(t,1H),5.35(s,0.5H),5.22(s,0.5H),4.31-4.19(m,2H),3.96-3.82(m,2H),3.62(s,3H),3.24-3.13(m,3H),3.02-2.96(m,1H),2.36-2.11(m,3H),1.98-1.85(m,3H),1.44(t,3H);和另一种阻转异构体,2-氨基-4-[4-[乙基(甲基)氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物197)(263mg,0.421mmol,17.74%产率)作为第一峰:LCMS m/z[M+1]:621.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),7.22-7.19(m,1H),7.00(t,1H),5.36(s,0.5H),5.22(s,0.5H),4.31-4.20(m,2H),3.93-3.82(m,2H),3.49(s,3H),3.22-3.17(m,3H),3.03-2.97(m,1H),2.38-2.10(m,3H),

2.03-1.82(m,3H),1.44(t,3H)。

[3590] 合成实施例11:合成2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物86)

[3591] 

[3592] 步骤A:制备(1S,2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环戊烷甲酸:向(1S,2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸(1.00当量,1.00g,4.36mmol)于THF(16mL)中的溶液中添加NaH(6.00当量,1.0g,26.2mmol)并在0℃下搅拌0.5小时。然后添加MeI(3.00当量,0.82mL,13.1mmol)并在25℃下搅拌16小时。在0℃下用1N HCl将其中和至pH=4并用EA(10mL×2)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色油状的粗物质(1S,2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环戊烷甲酸(1.1g,4.07mmol,93.2%产率)。LCMS ESI(+)m/z144.2(M+H-100)。

[3593] 步骤B:制备N-[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向(1S,2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环戊烷甲酸(1.00当量,1.10g,4.52mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加硼烷-四氢呋喃复合物(2.88当量,13mL,13.0mmol),然后在65℃下搅拌混合物2小时。将混合物冷却至0℃并且添加MeOH(20mL)。在65℃下搅拌混合物1小时。浓缩混合物,并且将残余物溶解于DCM(50mL)中。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色油状的粗物质N-[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1g,3.48mmol,77.1%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.24(s,1H),3.57-3.51(m,3H),2.74(s,3H),1.80-1.60(m,7H),1.43(s,9H)。

[3594] 步骤C:制备N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:向N-[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,1.00g,4.36mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加TBSCl(2.00当量,1.31g,8.72mmol)和咪唑(2.00当量,0.59g,8.72mmol)。在50℃下搅拌混合物16小时。用水(20mL)淬灭混合物并用MTBE(10mL×2)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.73mmol,85.4%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.11(s,1H),3.63(s,1H),3.42(s,1H),2.56(s,3H),1.98(s,1H),1.76(d,J=7.2Hz,2H),1.56(d,J=7.2Hz,4H),1.42(d,J=1.2Hz,9H),0.85-0.83(m,9H),0.07-0.02(m,6H)。

[3595] 步骤D:制备(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲基-环戊胺:向N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,1.70g,4.95mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TBDMSOTf(1.50当量,1.67g,7.42mmol)和2,6-二甲基吡啶(2.00当量,1.2mL,9.90mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。用水(20mL)淬灭混合物并用DCM(10mLx2)萃取。用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=100:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲基-环戊胺(870mg,3.04mmol,61.39%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.65-3.61(m,1H),3.42-3.38(m,1H),2.90-2.85(m,1H),2.47(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.94-1.50(m,5H),1.28-1.19(m,1H),0.83(s,9H),0.05(s,6H)。

[3596] 步骤E:制备7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,500mg,1.37mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲基-环戊胺(1.00当量,334mg,1.37mmol)和TEA(3.00当量,417mg,4.12mmol)。在-30℃下搅拌混合物1小时。将反应混合物倒入水(30mL)中并用DCM(3x10mL)萃取。用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(P/E=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(440mg,0.655mmol,47.6%产率)。LCMS ESI(+)m/z 571.1(M+H)。

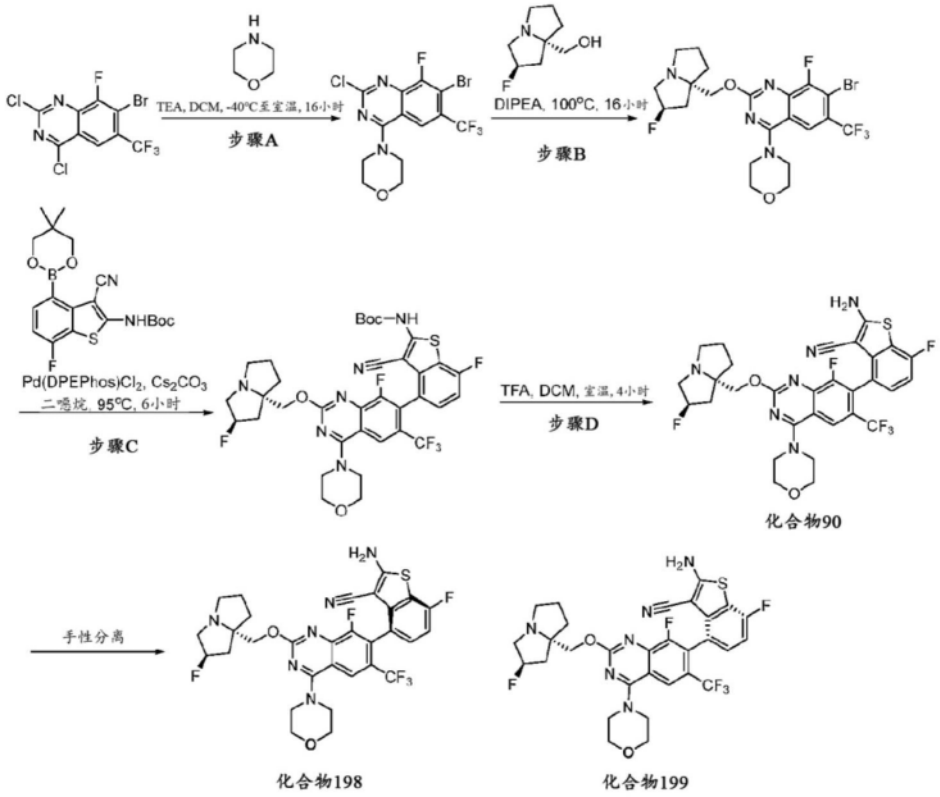
[3597] 步骤F:制备7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺:向7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-2-氯-8-氟-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,490mg,0.858mmol)于DIEA(39.3当量,6.0mL,33.7mmol)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.50当量,342mg,2.15mmol)。在100℃下搅拌混合物18小时。将混合物冷却至25℃。将反应混合物倒入水(10mL)中并用EA(3x5mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(450mg,0.551mmol,64.2%产率)。LCMS ESI(+)m/z 693.2(M+H)。

[3598] 步骤G:制备N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-N-[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(1.00当量,450mg,0.649mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,393mg,0.973mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,634mg,1.95mmol)和Pd(DPEphos)Cl_2(0.500当量,0.32mL,0.324mmol)。在90℃下在N_2下搅拌混合物3小时。将混合物冷却至25℃。将反应混合物倒入

水(10mL)中并用EA(3x5mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(D/M＝10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的粗物质N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.208mmol,32.18％产率)。LCMS ESI(+)m/z 905.3(M+H)。

[3599] 步骤H:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:向N-[4-[4-[[(1S,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环戊基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,100mg,0.110mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(235当量,2.0mL,26.0mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。在0℃下用$NaHCO_3$水溶液将混合物中和至pH＝8并用DCM(3x5mL)萃取。用水和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。然后通过制备型HPLC纯化残余物并通过冻干进行干燥,得到呈白色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[[(1S,2S)-2-(羟基甲基)环戊基]-甲基-氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(20.9mg,0.030mmol,27.2％产率)。MS(ESI),[M+H]+＝691.3。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(d,J＝6.4Hz,1H),7.24-7.21(m,1H),7.04-7.00(m,1H),5.55(d,J＝3.6Hz,0.54H),5.42(s,0.53H),4.98-4.93(m,1H),4.65-4.49(m,2H),3.88-3.53(m,5H),3.42(s,3H),2.60-1.63(m,14H),1.61-1.52(m,1H)。

[3600] 合成实施例12:合成2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物90)、2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物198)和2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物199)

[3601] 

[3602] 步骤A:制备4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉:向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,4.5g,12.4mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,3.754g,37.1mmol),然后在-40℃下在N_2下滴加吗啉(1.00当量,1.077g,12.4mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物16小时。用水稀释混合物并用DCM(4x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至20% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(4.30g,8.92mmol,72.14%产率)。LCMS ESI(+)m/z 413.8(M+H)。

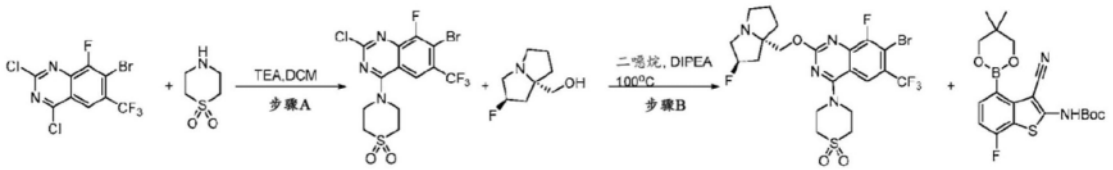
[3603] 步骤B:制备4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉:在100℃下在氮气气氛下将4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(1.00当量,4.3g,10.4mmol)和[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,3.302g,20.7mmol)于DIEA(30.0当量,55mL,311mmol)中的溶液搅拌16小时。浓缩反应物,用水稀释并用EA(5x50mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法用0.5%至2% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(3.00g,4.19mmol,40.37%产率)。LCMS ESI(+)m/z 536.9(M+H)。

[3604] 步骤C:制备N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在95℃下在N_2下将4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吗啉(1.00当量,3.00g,5.58mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,3.386g,8.37mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,5.4g,16.7mm ol)和$DPEPhosPdCl_2$(0.400当量,

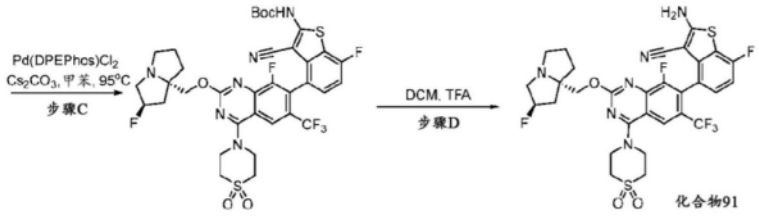
1.599g,2.23mmol)于1,4-二噁烷(150mL)中的溶液在氮气下搅拌6小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,然后用水稀释混合物并用EA(4x100mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法用0％至30％ EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.50g,2.00mmol,35.88％产率)。LCMS ESI(+)m/z 749.1(M+H)。

[3605] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物90)、2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物198)和2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物199):在25℃下将N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.5g,2.00mmol)和TFA(64.8当量,10mL,130mmol)于DCM(30mL)中的溶液搅拌4小时。用饱和碳酸氢钠水溶液将反应溶液调整至pH＝8,用EA(50mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法用0.5％至10％ MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到粗产物。然后通过制备型TLC纯化粗产物,得到2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物90)(550mg,0.85mmol)。LCMS m/z[M+1]:649.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(S,1H),7.20-7.23(m,1H),7.02(t,1H),5.62(s,0.5H),5.48(s,0.5H),4.59-4.75(m,2H),3.82-4.09(m,11H),3.43-3.47(m,1H),2.15-2.72(m,6H)。通过手性色谱法(ChiralPak AD-H 2cmx25cm,5μm,己烷:EtOH＝50:50(0.1％ DEA/己烷))分离2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物90),得到一种阻转异构体2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物198)(171mg,0.260mmol,12.98％产率)作为第二峰;LCMS m/z[M+1]:649.0(M+H),^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.09(d,3H),7.23-7.26(m,1H),7.13(t,1H),5.35(s,0.5H),5.21(s,0.5H),4.15(d,1H),4.05(d,1H),3.93-3.96(m,2H),3.78-3.88(m,6H),3.03-3.11(m,3H),2.82-2.84(m,1H),2.01-2.16(m,3H),1.77-1.86(m,3H);并且得到另一种异构体2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-吗啉代-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物199)(175mg,0.264mmol,13.16％产率)作为第一峰;LCMS m/z[M+1]:649.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.09(d,3H),7.23-7.26(m,1H),7.13(t,1H),5.34(s,0.5H),5.21(s,0.5H),4.14(d,1H),4.06(d,1H),3.93-3.96(m,2H),3.78-3.82(m,6H),3.02-3.10(m,3H),2.82-2.83(m,1H),2.01-2.15(m,3H),1.77-1.85(m,3H)。

[3606] 合成实施例13:合成2-氨基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物91)



[3607]



[3608] 步骤A:制备4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物:向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,450mg,1.10mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00当量,168mg,1.10mmol)和TEA(3.00当量,628mg,3.30mmol)。在-40℃下搅拌所得混合物1小时,然后恢复至室温持续0.5小时。然后用水稀释混合物并用DCM(3x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至50% EA/石油醚洗脱纯化粗产物,得到呈固体状的4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(500mg,1.04mmol,94.39%产率)。LCMS ESI(+)m/z 461.9(M+H)。

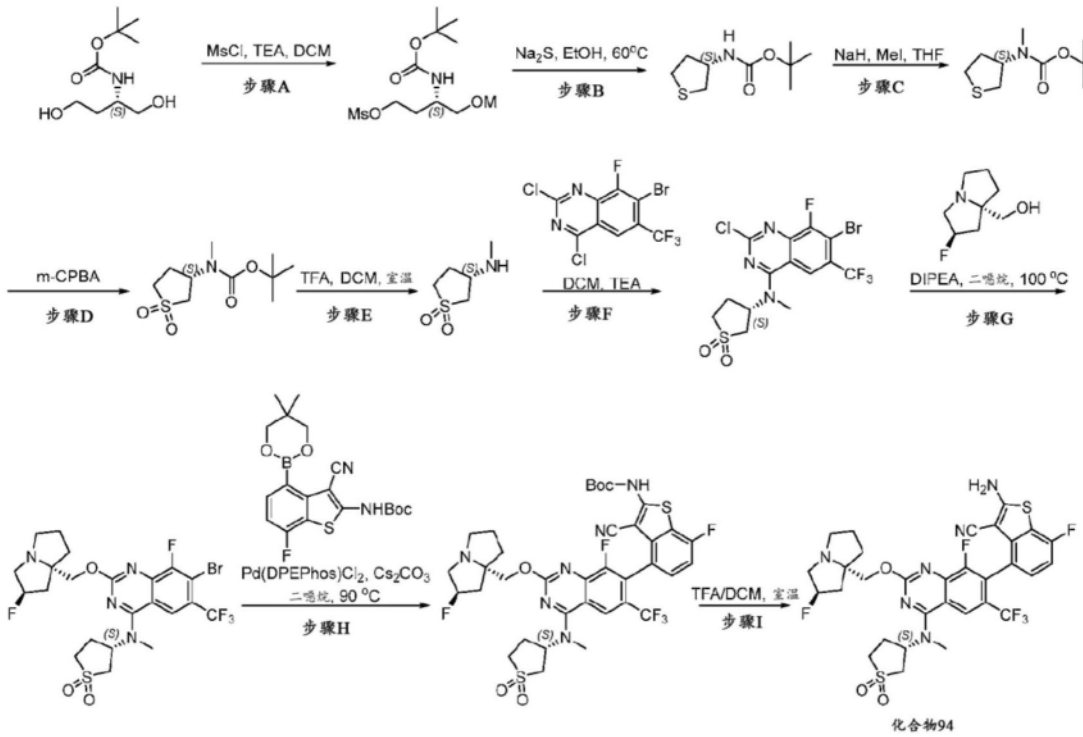
[3609] 步骤B:制备4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物:向4-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00当量,400mg,0.865mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,275mg,1.73mmol)和DIPEA(5.00当量,0.77mL,4.32mmol)。在90℃下搅拌反应混合物16小时。将所得混合物添加至水中并用EA(3x10mL)萃取,在减压下浓缩有机层,并且通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化粗产物,得到呈固体状的4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(170mg,0.262mmol,30.27%产率)。LCM S ESI(+)m/z 584.9(M+H)。

[3610] 步骤C:制备N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,155mg,0.384mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加4-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-1,4-噻嗪烷1,1-二氧化物(1.00当量,150mg,0.256mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,251mg,0.769mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.400当量,73mg,0.102mmol)。在95℃下在N_2下搅拌反应混合物3小时。将所得混合物添加至水中并用EA(3x10mL)萃取,在减压下浓缩有机层,并且通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化粗产物,得到呈固体状的N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(280mg,0.0738mmol,28.80%产率)。LCMS ESI(+)m/z 797.1(M+H)。

[3611] 步骤D:制备2-氨基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:向N-[3-氰基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,260mg,0.326mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(24.7当量,0.60mL,8.05mmol)。在25℃下搅拌反应混合物5小时。在真空下去除溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-[4-(1,1-二氧代-1,4-噻嗪烷-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(30mg,0.0403mmol,12.36%产率)。MS(ESI),[M+H]+=697.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.25(s,1H),7.23-7.26(m,1H),7.05(t,1H),5.65(s,0.5H),5.52(s,0.5H),4.60-4.81(m,2H),4.39-4.46(m,3H),3.88-4.08(m,3H),3.41-3.58(m,4H),2.33-2.79(m,8H)。

[3612] 合成实施例14:合成2-氨基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物94)

[3613]



[3614] 步骤A:制备二甲烷磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁烷-1,4-二基酯:向N-[(1S)-3-羟基-1-(羟基甲基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,9.00g,43.8mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加MsCl(3.00当量,15g,132mmol)和TEA(6.00当量,26.6g,263mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在0℃下将反应物添加至水(50mL)中。用DCM(50mLx3)萃取所得混合物。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体状的二甲烷磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁烷-1,4-二基酯(10g,27.7mmol,63.1%产率)。LCMS ESI(+)m/z 362(M+H)。

[3615] 步骤B:制备(S)-(四氢噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯:向二甲烷磺酸(S)-2-((叔丁

氧基羰基)氨基)丁烷-1,4-二基酯(1.00当量,6.00g,16.6mmol)于乙醇(60mL)中的溶液中添加$Na_2S.9H_2O$(1.05当量,2.00g,17.4mmol)。添加后,在60℃下搅拌反应混合物1小时。将反应物倒入水(40mL)中并用DCM(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色油状的产物。通过柱色谱法(PE/EA=20:1→PE/EA=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的(S)-(四氢噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.6g,22.60mmol,81.59%产率)。LCMS ESI(+)m/z 204(M+H)。

[3616] 步骤C:制备(S)-甲基(四氢噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向NaH(3.00当量,2.4g,59.0mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加N-[(3S)-四氢噻吩-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,4.00g,19.7mmol)。添加后,在0℃下搅拌反应混合物30分钟。然后在0℃下在氮气气氛下滴加MeI(3.00当量,8.38g,59.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。将反应混合物倒入冰水(100mL)中并用EA(40mLx3)萃取。用盐水(50mL)洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状的(S)-甲基(四氢噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,粗物质)。LCMS ESI(+)m/z 218(M+H)。

[3617] 步骤D:制备(S)-(1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在N_2下向(S)-甲基(四氢噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,5.00g,23.0mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加m-CPBA(3.00当量,11.91g,69.0mmol)。添加后,在20℃下搅拌反应混合物2小时。将反应物倒入水(100mL)中并用DCM(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(PE/EA=10:1→PE/EA=3:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(S)-(1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(3g,12.10mmol,68.36%产率)。LCMS ESI(+)m/z 250(M+H)。

[3618] 步骤E:制备(S)-3-(甲基氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物:向(S)-(1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.50g,10.0mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(8.03当量,6.0mL,80.5mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的(S)-3-(甲基氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(2g,粗物质)。LCMS ESI(+)m/z 150(M+H)。

[3619] 步骤F:制备(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物:在-40℃下在N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,600mg,1.65mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,501mg,4.95mmol)和(3S)-N-甲基-1,1-二氧代-硫杂环戊烷-3-胺(1.00当量,246mg,1.65mmol)。添加后,在0℃下搅拌反应混合物2小时。将反应物倒入水(10mL)中并用DCM(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(400mg,0.84mmol,50.60%产率)。LCMS ESI(+)m/z 476(M+H)。

[3620] 步骤G:制备(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物:向(S)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(1.00当量,300mg,0.629mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,200mg,1.26mmol)和氟化钾(8.00当量,292mg,5.03mmol)。在90℃下搅拌反应混合物5小时。将反应物倒入水(30mL)中并用EA(20mLx3)萃取。用盐水洗涤

经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化粗物质,得到呈黄色固体状的(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(220mg,0.37mmol,44.05%产率)。LCMS ESI(+)m/z 599(M+H)。

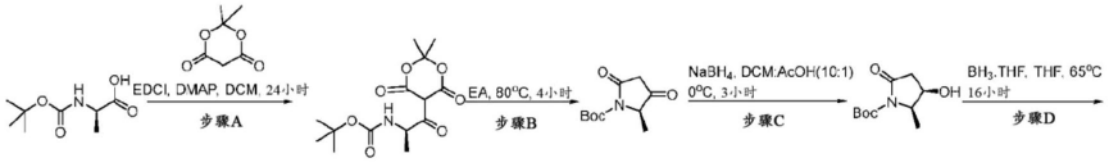
[3621] 步骤H:制备(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在N_2下向(S)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物(1.00当量,200mg,0.334mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,202mg,0.500mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,326mg,1.00mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.500当量,120mg,0.167mmol)。在90℃下在N_2下搅拌所得混合物3小时。将反应物倒入水(10mL)中并用EA(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化粗物质,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.10mmol,27.03%产率)。LCMS ESI(+)m/z 599(M+H)

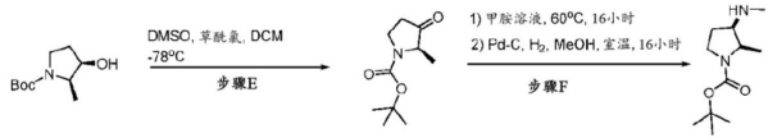
[3622] 步骤I:制备2-氨基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(3-氰基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.0617mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(544当量,2.5mL,33.6mmol)。添加后,在20℃下搅拌反应混合物1小时。在0℃下将反应物添加至碳酸氢钠水溶液(10mL)中。用DCM(10mL)萃取所得混合物三次。用盐水(10mL)洗涤经合并的有机层,并且将反应物浓缩至干。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-(4-(((S)-1,1-二氧离子基四氢噻吩-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(6.3mg,0.009mmol,9.00%产率)。LCMS ESI(+)m/z 711(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),7.23-7.20(m,1H),7.04-6.99(m,1H),5.48-5.44(m,1.5H),5.32(s,0.5H),4.46-4.37(m,2H),3.68-3.63(m,1H),3.52(s,3H),3.46-3.36(m,4H),3.26-3.13(m,2H),2.68-1.99(m,9H)。

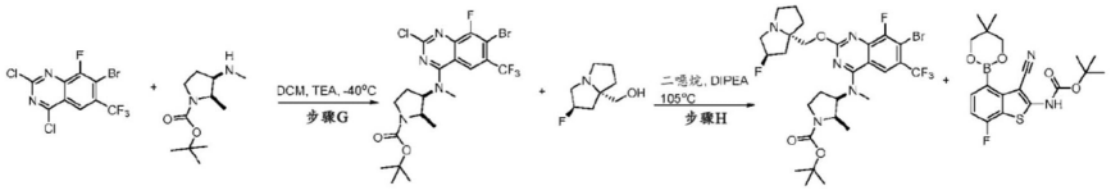
[3623] 合成实施例15:合成4-[4-[1-乙酰基-2-甲基-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物114)、4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物192)、4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物193)、4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨

基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物194)和4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物195)

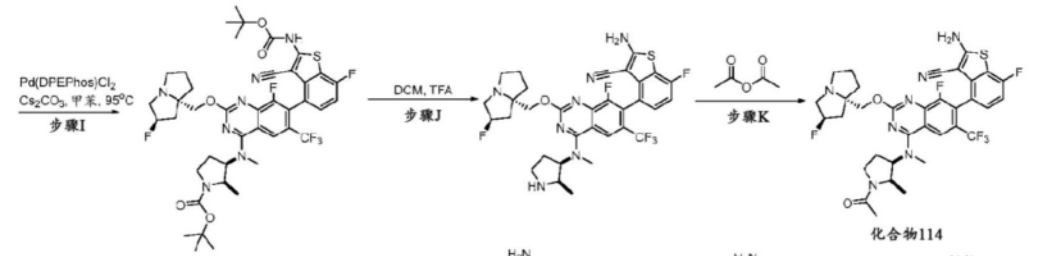
[3624]

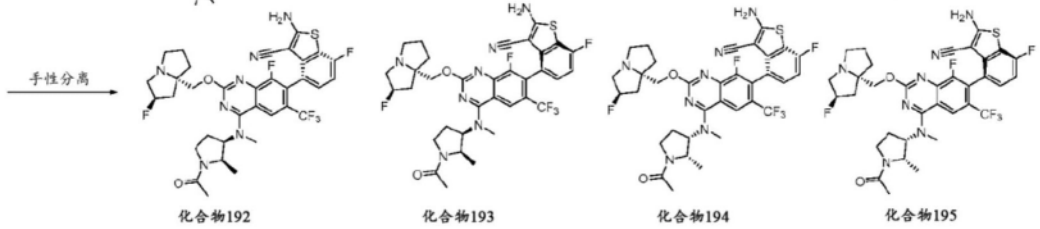






[3625]





[3626] 步骤A:制备(R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下向2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.10当量,37.71g,262mmol)于DCM(1000mL)中的溶液中添加(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(1.00当量,45.00g,238mmol)和DMAP(1.50当量,43.52g,357mmol),然后添加EDCI(2.40当量,109.59g,571mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物16小时。LC-MS显示反应完成。去除溶剂并且将残余物溶解于EA(1000mL)中,用5% $NaHSO_4$(5x200mL)和盐水(200mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,得到N-[(1R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(75.00g,190mmol,80.01%产率)于EA中的溶液,其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 338.2(M+23)

[3627] 步骤B:制备(R)-2-甲基-3,5-二氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在80℃下将N-[(1R)-2-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,75.00g,190mmol)于乙酸乙酯(1000mL)中的混合物搅拌3小时。去除溶剂,得到呈黄色固体状的(2R)-2-甲基-3,5-二氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40.00g,167mmol,87.74%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 158.1(M+H-

56)

[3628] 步骤C:制备(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(2R)-2-甲基-3,5-二氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,43.00g,202mmol)于DCM(1000mL)中的溶液中添加乙酸(100mL),然后在0℃下在N_2下缓慢逐份添加$NaBH_4$(2.00当量,15.33g,403mmol)。添加后,在0℃下搅拌反应混合物3小时。用饱和$NaHCO_3$将反应混合物调整至pH=8。用EA(3x300mL)萃取所得混合物,用盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过硅胶(PE/EA=1/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-5-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20.00g,88.3mmol,43.77%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.52-4.47(m,1H),4.29-4.23(m,1H),2.61-2.55(m,2H),2.23(d,1H),1.53(s,9H),1.33(d,3H)。

[3629] 步骤D:制备(2R,3R)-3-羟基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下向(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-5-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,20.00g,92.9mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加1M BH_3/THF(3.00当量,280mL,279mmol),并且添加后在65℃下搅拌反应混合物16小时。LC-MS显示反应完成。用NH_4Cl溶液淬灭反应混合物,用EA(3x100mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE/EA=2/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(15.00g,70.8mmol,76.20%产率)。LCMS ESI(+)m/z 146.1(M+H-56)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.33-4.30(m,1H),3.86(s,1H),3.41-3.35(m,2H),2.05-2.02(m,1H),1.87-1.82(m,1H),1.67(d,1H),1.49(s,9H),1.20(d,3H)。

[3630] 步骤E:制备(R)-2-甲基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下在N_2下向DMSO(3.00当量,11.63g,149mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加草酰氯(2.00当量,12.62g,99.4mmol)。在-78℃下搅拌混合物1小时,,然后添加(2R,3R)-3-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,10.00g,49.7mmol)于DCM(50mL)中的溶液并在-78℃下搅拌1小时。添加TEA(6.00当量,30.17g,298mmol)并且在-78℃下搅拌1小时。然后用水稀释混合物并用DCM(3x100mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的(R)-2-甲基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.00g,36.1mmol,72.73%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.91(t,2H),3.61-3.54(m,1H),2.65-2.49(m,2H),1.49(s,9H),1.32(d,3H)。

[3631] 步骤F:制备2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在25℃下将(2R)-2-甲基-3-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,5.00g,25.1mmol)于甲胺乙醇溶液(30.9当量,100mL,774mmol)中的溶液搅拌16小时。在真空下去除溶剂,将残余物溶解于甲醇中,添加Pd/C(1.00当量,2671mg,25.1mmol)并且在15℃下在H_2下搅拌混合物16小时,然后过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.30g,13.9mmol,55.23%产率)。LCMS ESI(+)m/z 215(M+H)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.06-3.93(m,1H),3.39-3.13(m,3H),2.44(d,3H),2.07-2.04(m,1H),1.62-1.52(m,1H),1.46(s,9H),1.02(d,3H)。

[3632] 步骤G:制备3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,155mg,0.426mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,129mg,1.278mmol),然后添加含2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,91mg,0.426mmol)的DCM(2mL)

并在-40℃下在N_2下搅拌。添加后,在25℃下搅拌反应混合物16小时。用冰水淬灭反应物,用DCM(3x20mL)萃取,并且用盐水洗涤经合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(226mg,0.396mmol,93.05%产率)。LCMS ESI(+)m/z 541(M+H)。

[3633] 步骤H:制备3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在100℃下将3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,206mg,0.380mmol)、[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,121mg,0.760mmol)和DIEA(30.0当量,2.0mL,11.4mmo l)中的溶液搅拌16小时。用水淬灭反应物并用EA(4x50mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TL C纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(169mg,0.234mmol,61.53%产率)。LCMS ESI(+)m/z 664(M+H)。

[3634] 步骤I:制备3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,149mg,0.224mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,136mg,0.336mmol)、三甲基硅醇钾(3.00当量,0.14mL,0.673mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.400当量,0.088mL,0.0897mmol),并且添加后在95℃下在N_2下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭反应物并用EA(3x30mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(97mg,0.0554mmol,24.69%产率)。LCMS ESI(+)m/z 876(M+H)。

[3635] 步骤J:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下将3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,87mg,0.0993mmol)和TFA(65.3当量,0.50mL,6.49mmol)于DCM(2mL)中的溶液搅拌4小时。浓缩混合物并在真空中干燥。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(33mg,0.0464mmol,46.71%产率)。LCMS ESI(+)m/z 676(M+H)。

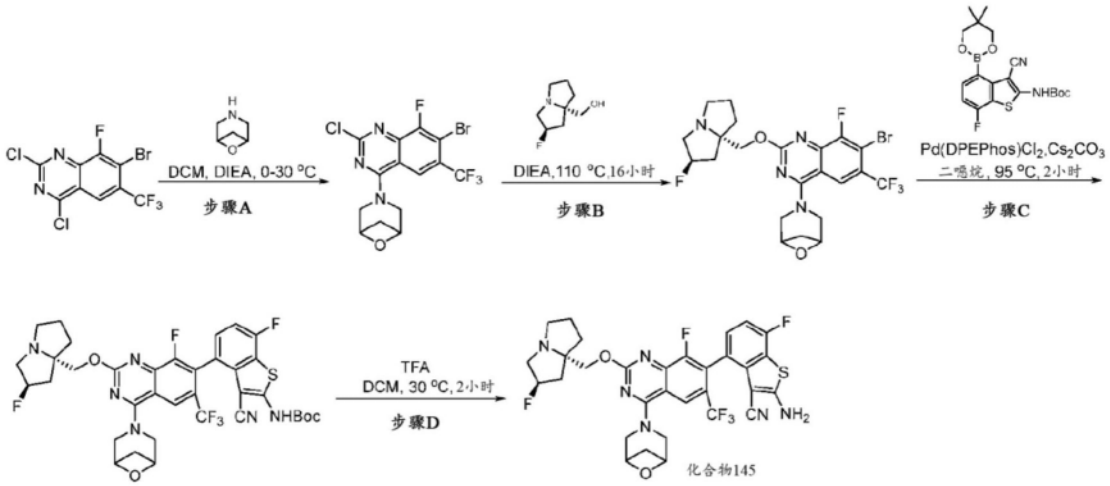
[3636] 步骤K:制备4-[4-[1-乙酰基-2-甲基-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,

8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物114)、4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物192)、4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物193)、4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物194)和4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物195):在-30℃下在N_2下向2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[2-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,1500mg,2.2mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TEA(5.00当量,11mmol),然后在-30℃下滴加乙酸酐溶液(1.0当量,0.21mL,2.2mmol)。添加后,在-30℃下搅拌反应混合物1小时,用MeOH和水淬灭反应物,并用DCM(3x5mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的4-[4-[1-乙酰基-2-甲基-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物114)(580mg,0.81mmol,37%产率)。LCMS ESI(+)m/z718(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),7.25(t,1H),7.04(t,1H),5.53-5.53(m,1H),5.02-4.98(m,1H),4.62-4.44(m,2H),3.65-3.62(m,6H),3.53-3.50(m,1H),3.25-3.19(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.17(s,2H),2.11(s,3H),1.33(m,5H),1.18-1.17(m,1H),1.11-1.07(m,2H)。通过手性色谱法(ChiralPak AD-H 2cmx25cm,5μm,已烷:EtOH(0.1% DEA/已烷))分离4-[4-[1-乙酰基-2-甲基-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物114),得到两种级分。通过ChiralPak IG-H 2cmx25cm,5μm,已烷:EtOH(0.1% TFA/已烷)进一步分离含有两种阻转异构体的第一级分,得到4-((R)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物192),作为第一峰,(129mg,0.18mmol):LCMS m/z[M+1]:718.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.22(t,1H),7.03(t,1H),5.62(s,0.5H),5.49(s,0.5H),4.98(t,1H),4.83-4.66(m,3H),4.02-3.80(m,4H),3.71-3.44(m,5H),2.77-2.58(m,3H),2.49-2.30(m,4H),2.20-2.06(m,4H),1.18-1.07(m,3H);和4-((R)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物194),作为第二峰,(111mg,0.155mmol)LCMS m/z[M+1]:718.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.24(t,1H),7.03(t,1H),5.62(s,0.5H),5.49(s,0.5H),5.00(t,1H),4.80-4.63(m,3H),4.05-3.81(m,4H),3.71-3.65(m,4H),3.49-3.43(m,1H),2.76-2.56(m,3H),2.49-2.30(m,4H),2.16-2.09(m,4H),1.17-1.05(m,3H)。通过ChiralPak AD-H

2cmx25cm,5μm,已烷:EtOH(0.1% TFA/已烷)进一步分离含有两种其他阻转异构体的第二级分,得到4-((S)-4-(((2R,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物193)(100mg,0.14mmol),作为第一峰,LCMS m/z[M+1]:718.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.22(t,1H),7.03(t,1H),5.63(s,0.5H),5.50(s,0.5H),5.00(t,1H),4.83-4.60(m,3H),4.08-3.81(m,4H),3.77-3.57(m,4H),3.48-3.42(m,1H),2.77-2.58(m,3H),2.49-2.30(m,4H),2.20-2.03(m,4H),1.19-1.07(m,3H);和4-((S)-4-(((2S,3S)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物195),作为第二峰,(107mg,0.15mmol):LCMS m/z[M+1]:718.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.23(t,1H),7.03(t,1H),5.62(s,0.5H),5.49(s,0.5H),4.98(t,1H),4.81-4.58(m,3H),4.04-3.80(m,4H),3.71-3.56(m,4H),3.49-3.42(m,1H),2.73-2.57(m,3H),2.49-2.30(m,4H),2.14-2.09(m,4H),1.16-1.05(m,3H)。

[3637] 合成实施例16:2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物145)

[3638]



[3639] 步骤A:制备3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷:在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,223mg,0.613mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加含DIEA(3.98当量,0.43mL,2.44mmol)和6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(1.65当量,100mg,1.01mmol)的DCM,并且在30℃下搅拌混合物2小时。LCMS检测到所需产物。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc(30mL)中并且用2x30mL饱和盐水溶液洗涤有机层。干燥(Na_2SO_4)有机层,然后浓缩至干,然后通过制备型TLC(EtOAc/PE=1:4)纯化粗物质,得到3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(200mg,0.469mmol,76.51%产率)。LCMS ESI(+)m/z 425.8(M+H)。

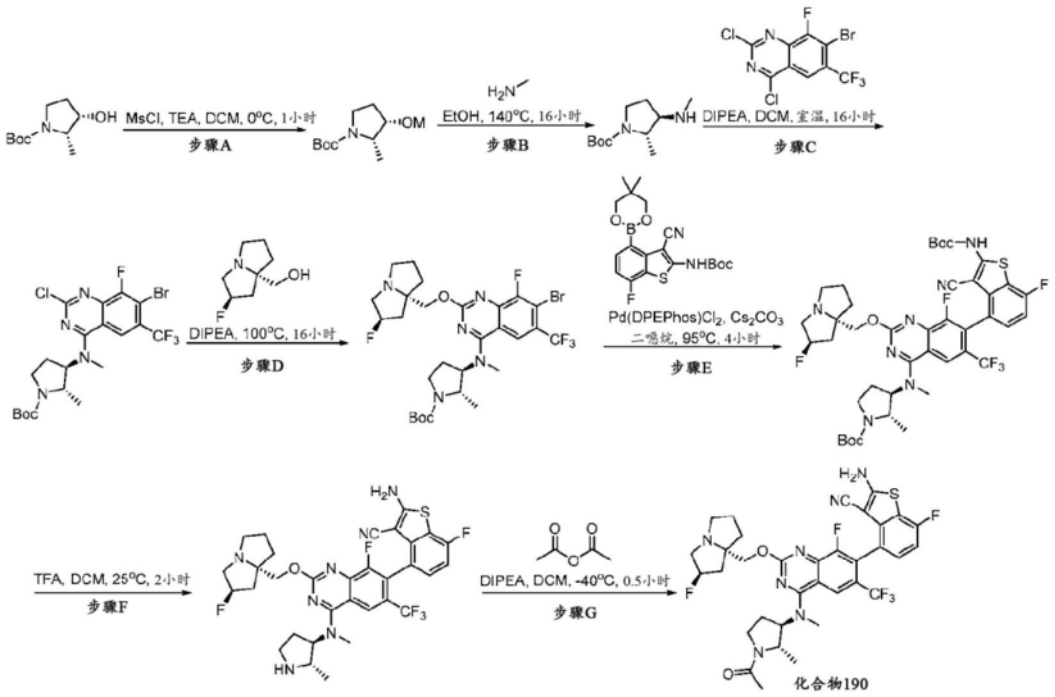
[3640] 步骤B:制备3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷:向3-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(1.00当量,180mg,

0.422mmol)于DIEA(3.0mL)中的混合物中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(4.00当量,269mg,1.69mmol),并且在110℃下搅拌混合物16小时。LCMS检测到所需产物。将反应物浓缩至干,将残余物溶于EtOAc(50mL)中并且用2x30mL饱和盐水溶液洗涤有机层。干燥(Na_2SO_4)有机层,然后浓缩至干,并且通过制备型TLC(EtOAc/PE=1:1)纯化粗物质,得到3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(90mg,0.164mmol,38.83%产率)。LCMS ESI(+)m/z 550.0(M+H)。

[3641] 步骤C:制备N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向3-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷(1.00当量,90mg,0.164mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.00当量,160mg,0.492mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.00当量,199mg,0.492mmol)和$DPEPhosPdCl_2$(0.400当量,47mg,0.0655mmol)。将混合物用Ar鼓泡1至2分钟并密封,并且在95℃下搅拌混合物2小时。用EtOAc(20mLx3)萃取混合物并且在真空下将经合并的有机层浓缩至干。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-5-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.0723mmol,44.13%产率)。LCMS ESI(+)m/z 761.0(M+H)。

[3642] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,55mg,0.0723mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(180当量,1.0mL,13.0mmol),并且在30℃下搅拌混合物2小时。在真空下将有机层浓缩至干,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(14mg,0.0214mmol,29.63%产率)。LCMS ESI(+)m/z 661.0(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.63(s,1H),7.20-7.24(m,1H),7.02(t,J=9.2Hz,1H),5.43(d,J=62.88Hz,1H),4.43-4.59(m,5H),4.30-4.38(m,2H),3.47-3.78(m,3H),1.95-2.56(m,8H),1.29(s,2H)。

[3643] 合成实施例17:4-(4-(((2S,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物190)

[3644] 

[3645] 步骤A:制备(2S,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在N_2下向(2S,3S)-3-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,1.00g,4.97mmol)和TEA(3.00当量,1.51g,14.9mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加MsCl(1.20当量,0.68g,5.96mmol)。在0℃下搅拌混合物1小时。然后用水稀释混合物并用DCM(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的粗物质(2S,3S)-2-甲基-3-甲基磺酰氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.20g,3.44mmol,69.16%产率)。LCMS ESI(+)m/z 224.0(M+H-56)。

[3646] 步骤B:制备(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在140℃下在氮气气氛下将(2S,3S)-2-甲基-3-甲基磺酰氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,1200mg,4.30mmol)于单甲胺乙醇溶液(200当量,26.6g,859mmol)中的溶液搅拌16小时。去除溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状的(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.12mmol,26.07%产率)。LCMS ESI(+)m/z 215.1(M+H)。

[3647] 步骤C:制备(2S,3R)-3-((7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-30℃下在N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,600mg,1.65mmo l)和DIEA(5.00当量,1.5mL,8.24mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加(2S,3R)-2-甲基-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,353mg,1.65mmol)。添加后,在25℃下搅拌混合物16小时。然后用水稀释混合物并用DCM(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,0.964mmol,58.50%产率)。LCMS ESI(+)m/z 540.9(M+H)。

[3648] 步骤D:制备(2S,3R)-3-((7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在100℃下在大气下将(2S,3R)-3-[[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲

基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,550mg,1.02mmol)和[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(1.00当量,162mg,1.02mmol)于DIPEA(5mL)中的溶液搅拌16小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(560mg,0.801mmol,78.86%产率)。LCMS ESI(+)m/z 664.0(M+H)。

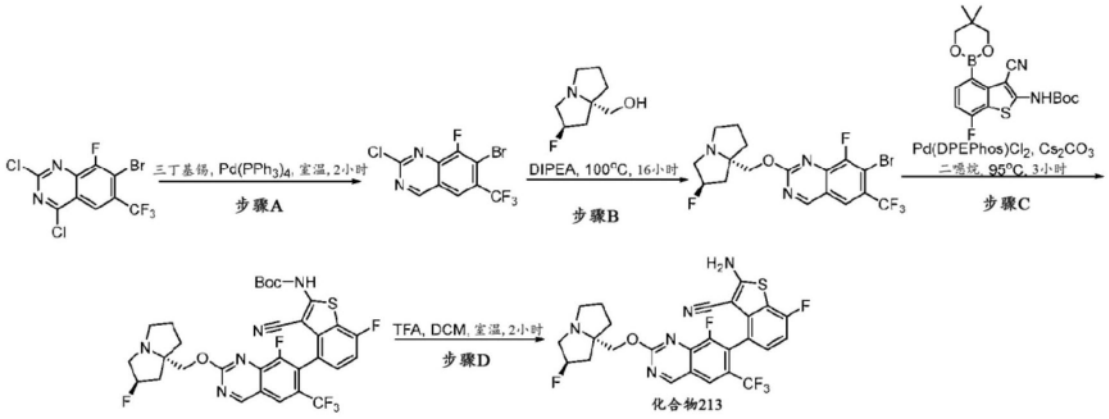
[3649] 步骤E:制备(2S,3R)-3-((7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在95℃下在N_2下向Cs_2CO_3(5.00当量,1373mg,4.21mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的悬浮液中添加(2S,3R)-3-[[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,560mg,0.843mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.00当量,681mg,1.69mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.200当量,121mg,0.169mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的溶液。添加后,在95℃下在N_2下搅拌所得溶液4小时。然后用水稀释混合物并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并且通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,3R)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(580mg,0.344mmol,40.86%产率)。LCMS ESI(+)m/z876.3(M+H)

[3650] 步骤F:制备2-氨基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((2S,3R)-2-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:在25℃下将(2S,3R)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-甲基-氨基]-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,200mg,0.228mmol)和TFA(56.8当量,1.0mL,13.0mmol)于DCM(4mL)中的溶液搅拌2小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,在真空中去除溶剂。然后用水稀释混合物并且用$NaHCO_3$调整直至pH=8,并用EA(3x20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(2S,3R)-2-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(200mg,0.207mmol,90.74%产率)。LCMS ESI(+)m/z676.1(M+H)。

[3651] 步骤G:制备4-(4-(((2S,3R)-1-乙酰基-2-甲基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在-40℃下在N_2下向2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[甲基-[(2S,3R)-2-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,200mg,0.296mmol)和TEA(10.0当量,300mg,2.96mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加乙酸酐(1.00当量,0.028mL,

0.296mmol)。在-70℃下搅拌混合物0.5小时。然后用水稀释混合物并用DCM(3x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过制备型TLC纯化残余物,得到呈灰白色固体状的4-[4-[[(2S,3R)-1-乙酰基-2-甲基-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(33mg,0.0438mmol,14.79%产率)。MS(ESI),m/z:$C_{34}H_{33}F_6N_7O_2S$计算值,精确质量:717.2,实验值RT=3.858分钟,[M+H]+=718.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(s,1H),7.21(t,1H),7.00(t,1H),5.38(s,0.5H),5.24(s,0.5H),5.05-5.02(m,1H),4.38-4.24(m,3H),3.99-3.87(m,1H),3.75-3.88(m,1H),3.48-3.36(m,3H),3.27-3.23(m,2H),3.04-3.00(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.38-2.11(m,7H),2.01-1.90(m,3H),1.48-1.37(m,3H)。

[3652] 合成实施例18:2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物213)

[3653] 

[3654] 步骤A:制备7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉:在25℃下在N_2下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,500mg,1.37mmol)于甲苯(2mL)中的溶液中添加双(三丁基锡)(1.00当量,0.69mL,1.37mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.0500当量,79mg,0.0687mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物1小时。用水稀释混合物并用EtOAc(4x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(PE/EA=5/1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(370mg,0.999mmol,72.74%产率)。LCMS ESI(+)m/z 328.8(M+H)。

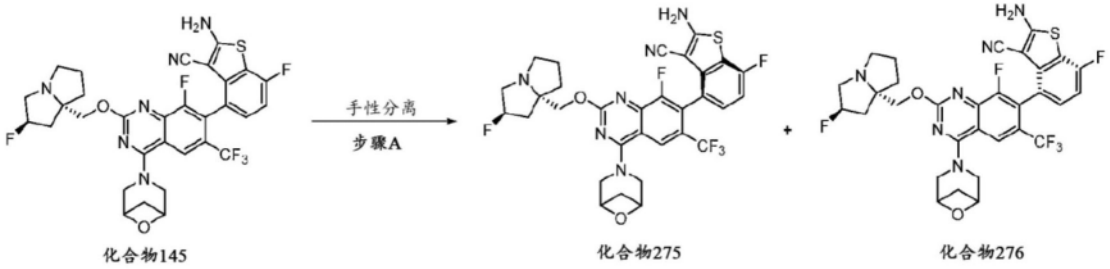
[3655] 步骤B:制备7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉:在100℃下将7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,370mg,1.12mmol)和[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(1.00当量,179mg,1.12mmol)于DIEA(30.0当量,6.0mL,33.7mmol)中的混合物搅拌16小时。用水稀释混合物并用EtOAc(4x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉(120mg,0.191mmol,17.01%产率)。LCMS ESI(+)m/z 451.9(M+H)。

[3656] 步骤C:制备N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑

啉(1.00当量,120mg,0.265mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,134mg,0.332mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,0.36mL,0.663mmol)和DPEPHOSPDCl$_2$(0.400当量,63mg,0.0885mmol)。添加后,在95℃下在氩气下搅拌反应混合物3小时。用水稀释混合物并用EtOAc(4x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0338mmol,15.26%产率)。LCMS ESI(+)m/z 664.0(M+H)。

[3657] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,40mg,0.0603mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加TFA(123当量,0.50mL,6.49mmol)。添加后,在25℃下搅拌反应混合物2小时。用饱和碳酸氢钠水溶液将反应溶液调整至pH8,用EtOAc(4x10mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(11mg,0.0190mmol,36.00%产率)。LCMS ESI(+)m/z 567.0(M+H)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.60(s,1H),8.41(s,1H),7.21-7.25(m,1H),7.02(t,1H),5.39(s,0.5H),5.25(s,0.5H),4.35-4.45(m,2H),3.22-3.27(m,3H),3.00-3.07(m,1H),2.16-2.42(m,4H),1.99-2.06(m,2H)。

[3658] 合成实施例19:4-((7S)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物275)和4-((7R)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物276)

[3659] 

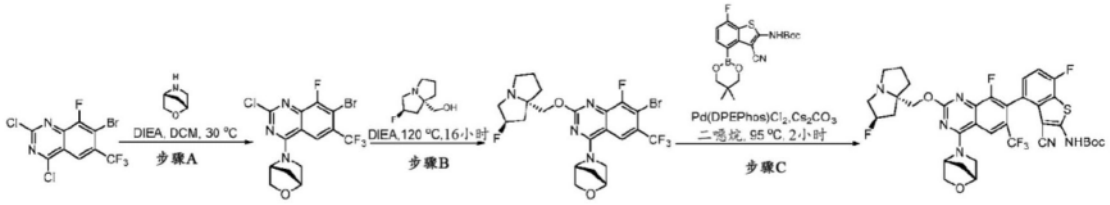
化合物145 化合物275 化合物276

[3660] 步骤A:制备4-((7S)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物275)和4-((7R)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物276):通过手性SFC(CHIRAL ART Cellulose-SC 3cmx25cm,5μm,CO_2:MeOH(0.2%2mM NH_3-MeOH)=55:45)分离2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-(6-氧杂-3-氮杂

双环[3.1.1]庚-3-基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物145,92.6mg,0.138mmol),得到一种阻转异构体,4-((7S)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物275)(28mg,0.042mmol),作为第一峰;LCMS m/z[M+1]:661.3。^{1}H NMR(400MH z,CD_3OD)δ8.59(s,1H),7.16-7.24(m,1H),7.01(t,J=9.2Hz,1H),5.22-5.37(m,1H),4.46-4.59(m,3H),4.21-4.39(m,4H),3.12-3.26(m,4H),2.96-3.04(m,1H),2.09-2.40(m,4H),1.84-2.03(m,4H);并且得到另一种阻转异构体,4-((7R)-4-(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物276):(27.8mg,0.042mmol),作为第二峰。LC MS m/z[M+1]:661.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.59(s,1H),7.16-7.24(m,1H),7.01(t,J=9.2Hz,1H),5.21-5.38(m,1H),4.44-4.64(m,3H),4.18-4.42(m,4H),3.10-3.29(m,4H),2.93-3.03(m,1H),1.81-2.40(m,8H)。

[3661] 合成实施例20:2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物253)、4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物287)和4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物288)

[3662]



[3663] 步骤A:制备(1R,4R)-5-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷:在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,400mg,1.10mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加含DIEA(4.00当量,0.78mL,4.40mmol)和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(1.20当量,131mg,1.32mmol)的DC M。在30℃下搅拌混合物2小时。LCMS迹线指示形成所需产物。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc(30mL)中。用2x30mL水、然后用1x30mL饱和盐水溶液洗涤有机层,分离有机层并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干。通过制备型TLC(EtOAc/PE=1:4)纯化粗物质,得到(1R,4R)-5-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(360mg,0.844mmol,76.78%产率)。LCMS ESI(+)m/z 425.8(M+H)。

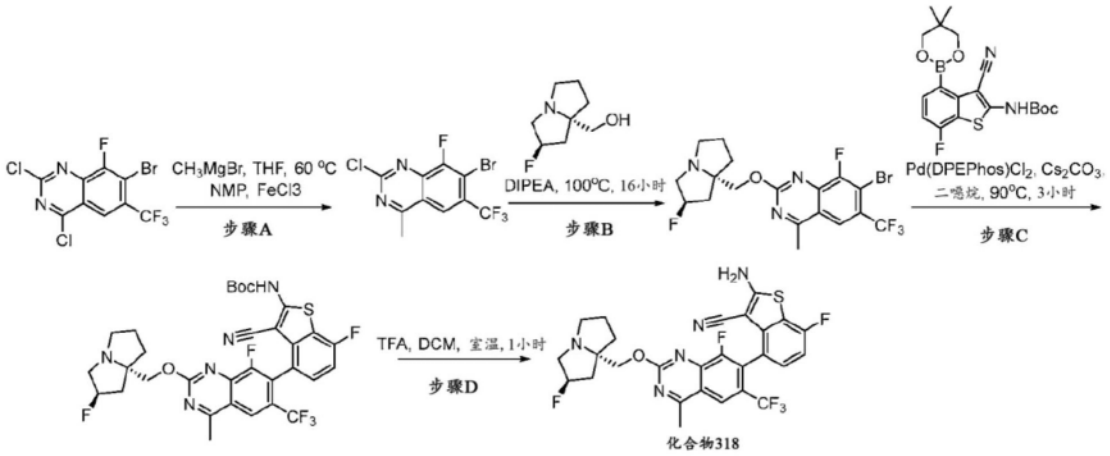
[3664] 步骤B:制备(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷:将(1R,4R)-5-[7-溴-2-氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(1.00当量,360mg,0.844mmol)溶解于DIEA(55.7当量,8.4mL,47.0mmol)中,并且向其中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(4.00当量,537mg,3.38mmol),在120℃下搅拌混合物16小时。LCMS迹线指示形成所需产物。将反应物浓缩至干并且将残余物溶于EtOAc(30mL)中。用2x30mL水、然后用1x30mL饱和盐水溶液洗涤有机层,分离有机层并干燥($MgSO_4$),然后浓缩至干,然后通过制备型TLC(EtOAc/PE=1:1)纯化粗物质,得到(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(250mg,0.455mmol,53.93%产率)。LCMS ESI(+)m/z549.0(M+H)。

[3665] 步骤C:制备(4-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向(1R,4R)-5-[7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(1.00当量,250mg,0.455mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.00当量,445mg,1.37mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.00当量,552mg,1.37mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.400当量,130mg,0.182mmol)。将混合物用Ar鼓泡1至2分钟,然后密封,在95℃下搅拌混合物2小时。用EtOAc(20mLx3)萃取混合物并且在真空下将经合并的有机层浓缩至干,通过制备型TLC纯化残余物,得到(4-(4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.158mmol,34.66%产率)。LCMS ESI(+)m/z 761.2(M+H)。

[3666] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物253)、4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物287)和4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物288):向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2S,8R)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,120mg,0.158mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL,13.0mmol),在30℃下搅拌混合物2小时。在真空下将有机层浓缩至干,通过制备型HPLC纯化残余物,得到2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物253,75mg,0.113mmol,71.51%产率)。LCMS ESI(+)m/z661.2(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.35(s,1H),7.19-7.24(m,1H),7.02(t,J=9.3Hz,

1H),5.48-5.61(m,2H),4.56-4.76(m,2H),4.33(d,J=9.9Hz,1H),3.80-4.12(m,6H),3.41-3.49(m,1H),2.05-2.79(m,9H)。通过手性SFC(CHIRALPAK-IH 3cmx25cm,5μm,CO_2:MeOH(0.2%2mM NH_3-MeOH)=65:35)分离2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-[(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物253),得到一种阻转异构体,4-((S)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物287)(23mg,0.0356mmol,31.45%产率),作为第一峰;LCMS ESI(+)m/z661.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.30(s,1H),7.20-7.24(m,1H),7.01(d,J=9.6Hz,1H),5.53(s,1H),5.41(t,J=54Hz,1H),4.21-4.35(m,3H),3.98-4.10(m,3H),3.31-3.38(m,1H),3.21-3.27(m,3H),3.01-3.07(m,1H),1.88-2.37(m,8H);并且得到4-((R)-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物288)(26mg,0.0400mmol,35.38%产率)作为第二峰。LCMS ESI(+)m/z 661.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.30(s,1H),7.20-7.24(m,1H),7.01(d,J=9.3Hz,1H),5.50(s,1H),5.41(t,J=53.7Hz,1H),4.27-4.39(m,3H),3.99-4.11(m,3H),3.31-3.38(m,1H),3.21-3.27(m,3H),3.01-3.07(m,1H),1.88-2.37(m,8H)。

[3667] 合成实施例21:2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(化合物318)

[3668] 

[3669] 步骤A:制备7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉:在0℃下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,600mg,1.65mmol)于THF(12mL)中的溶液中添加NMP(1.50当量,245mg,2.47mmol)、$FeCl_3$(0.100当量,27mg,0.165mmol)和3.0M溴化甲基镁(1.50当量,0.82mL,2.47mmol)。添加后,在60℃下在N_2下搅拌反应物4小时。向反应物中添加水并用EA萃取3次,用盐水洗涤有机相,干燥并在减压下浓缩,获得粗产物,通过制备型TLC纯化粗产物,得到7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(80mg,0.116mmol,7.06%产率)。LCMS ESI(+)m/z 343(M+H)。

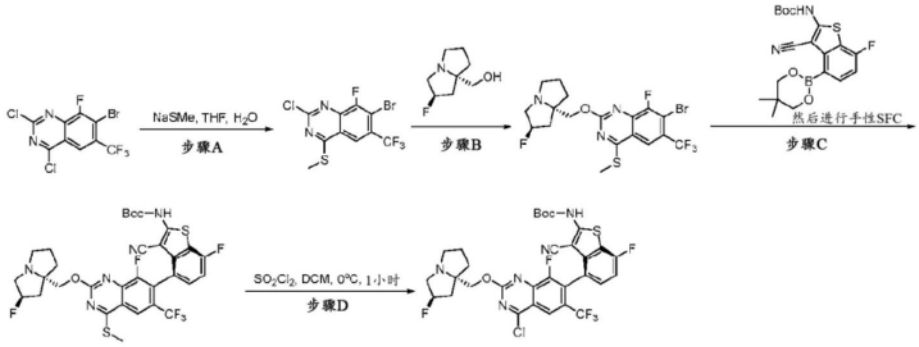
[3670] 步骤B:制备7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉:向7-溴-2-氯-8-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,80mg,0.233mmol)于DIPEA(48.2当量,2.0mL,11.2mmol)中的溶液中添加[(2R,8S)-2-

氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲醇(2.00当量,74mg,0.466mmol)。添加后,在100℃下搅拌反应物16小时。向反应混合物中添加水并用EA萃取3次,用盐水洗涤有机相,干燥并在减压下浓缩,获得粗产物,通过制备型TLC纯化粗产物,得到7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(60mg,0.0772mmol,33.15%产率)。LCMS ESI(+)m/z 466(M+H)。

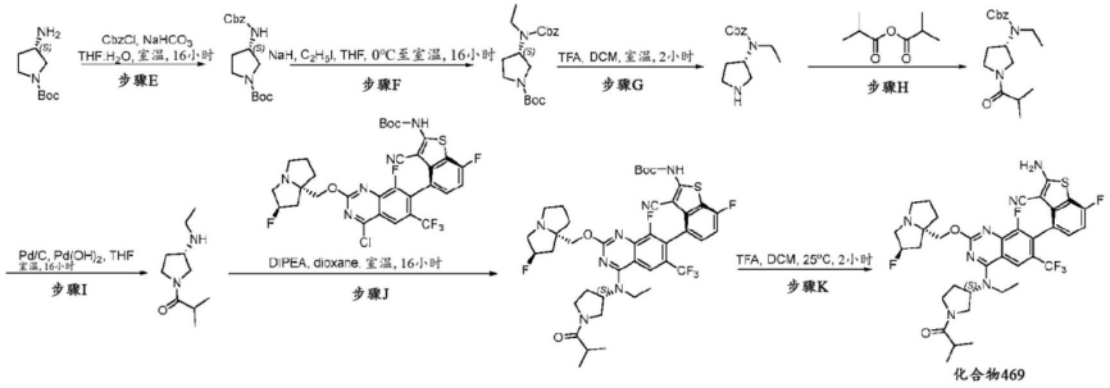
[3671] 步骤C:制备N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:向7-溴-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,50mg,0.107mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中添加N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,65mg,0.161mmol)、Cs_2CO_3(3.00当量,105mg,0.322mmol)和Pd(DPEPhos)Cl_2(0.40当量,31mg,0.0429mmol)。添加后,在90℃下在N_2下搅拌反应物3小时。向反应混合物中添加水并用EA萃取3次,用盐水洗涤有机相,干燥并在减压下浓缩,获得粗产物,通过制备型TLC纯化粗产物,得到N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0295mmol,27.52%产率)。LCMS ESI(+)m/z 678(M+H)。

[3672] 步骤D:制备2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈:向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,40mg,0.0236mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.50mL)。添加后,在25℃下搅拌反应物2小时。向混合物中添加EA和饱和K_2CO_3直至pH=9并搅拌1小时。用EA萃取溶液3次,用盐水洗涤有机相,干燥并在减压下浓缩,获得粗产物。通过制备型TLC纯化粗产物,得到2-氨基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-3-甲腈(6.1mg,0.0102mmol,43.08%产率)。LCMS ESI(+)m/z 578(M+H)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(s,1H),7.20-7.25(m,1H),7.02(t,1H),5.41(s,0.5H),5.28(s,0.5H),4.35-4.47(m,2H),3.32-3.45(m,2H),3.22-3.27(m,1H),3.05-3.12(m,1H),3.02(s,3H),2.17-2.42(m,3H),1.92-2.08(m,3H)。

[3673] 合成实施例22:2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(化合物469)



[3674]



[3675] 步骤A:制备7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉:在0℃下在氮气气氛下向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,100g,0.27mol)于THF(1500mL)中的溶液中滴加甲硫醇钠(2.20当量,41.6g,0.59mol,20%,于水中)。在0℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(2Lx2)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。用石油醚(500mL)湿磨残余物并且通过过滤收集沉淀的固体,得到呈浅黄色固体状的7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(90g,0.24mol,88.89%产率)。LCMS ESI(+)m/z374.8,376.8(M+H)。

[3676] 步骤B:制备(3-氰基-7-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸酯:在25℃下在氮气气氛下向7-溴-2-氯-8-氟-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,85g,0.23mol)于1,4-二噁烷(850mL)中的溶液中添加DIEA(5.00当量,148g,1.15mol)和((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.30当量,47.5g,0.299mmol)。在90℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,用水稀释并用乙酸乙酯(1Lx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1%至4% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(85.2g,0.17mol,73.9%产率)。LCMS ESI(+)m/z 497.9,499.9(M+H)。

[3677] 步骤C:制备(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向7-溴-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉(1.00当量,54g,0.11mol)于1,4-二噁烷(2160mL)中的溶液中添加(3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-7-

氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.50当量,68.7g,0.17mol)、Cs_2CO_3(3.00当量,107g,0.33mol)和$DPEPhosPdCl_2$(0.20当量,15.7g,0.02mmol)。在90℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(600mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至100%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到产物。通过手性SFC(Daicel IC 2cmx25cm,5μm,CO_2:EtOH=80:20(含0.1% DEA的EtOH))分离外消旋物(30g),得到作为第一峰和呈黄色固体状的(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲硫基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11g,15.5mmol,14.3%产率)。LCMS ESI(+)m/z 710.0(M+H)。

[3678] 步骤D:制备N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向N-[3-氰基-7-氟-4-[8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-4-甲基硫烷基-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,5.00g,7.05mmol)于DCM(200mL)中的溶液中滴加硫酰氯(5.00当量,4.75g,35.20mmol)。在0℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用饱和碳酸氢钠水溶液将所得混合物调整至pH=8并用DCM(200mLx3)萃取。用水和饱和盐水溶液洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(4.5g,6.44mmol,91.83%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 698.1(M+H)。

[3679] 步骤E:制备(3S)-3-(苯甲氧基羰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(3S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,10.00g,53.7mmol)于THF(100mL)和水(100mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(2.00当量,9.02g,107.4mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将氯甲酸苯甲酯(1.20当量,10.99g,64.4mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至25%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的(3S)-3-(苯甲氧基羰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.44g,41.97mmol,78.16%产率)。LCMS ESI(+)m/z 265.0(M+H-56)。

[3680] 步骤F:制备(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向DMF(140mL)中添加NaH(1.50当量,1.51g,62.96mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将(3S)-3-(苯甲氧基羰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,13.44g,41.97mmol)于DMF(100mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在0℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。然后在0℃下在氮气气氛下将CH_3CH_2I(1.20当量,7.86g,50.36mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释混合物并用乙酸乙酯(200mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至30%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.02g,28.79mmol,68.60%产率)。LCMS ESI(+)m/z 249.1(M+H-100)。

[3681] 步骤G:制备N-乙基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯:在0℃下在氮气气氛

下向(3S)-3-[苯甲氧基羰基(乙基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,10.02g,28.79mmol)于DCM(80mL)中的溶液中添加TFA(9.03当量,20mL,260mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,得到呈棕色油状的粗物质N-乙基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯(12.55g,28.79mmol,100.00%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 249.1(M+H)。

[3682] 步骤H:制备N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯:向N-乙基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯(1.00当量,12.55g,28.79mmol)于DCM(120mL)中的溶液中添加DIPEA(3.00当量,11.23g,86.37mmol)。然后在-40℃下在氮气气氛下将异丁酸酐(1.50当量,6.82g,43.19mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释混合物并用乙酸乙酯(150mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯(7.73g,24.29mmol,84.37%产率)。LCMS ESI(+)m/z 319.1(M+H)。

[3683] 步骤I:制备1-[(3S)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基]-2-甲基-丙-1-酮:向N-乙基-N-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯(1.00当量,7.73g,24.29mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加Pd/C(2.40g)和$Pd(OH)_2$(2.4g)。将所得混合物用氮气再充三次,然后用氢气再充三次。在室温下在氢气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。过滤所得混合物并且在真空下浓缩滤液,得到呈黄色油状的1-[(3S)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基]-2-甲基-丙-1-酮(4.19g,22.75mmol,93.66%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 185.1(M+H)。

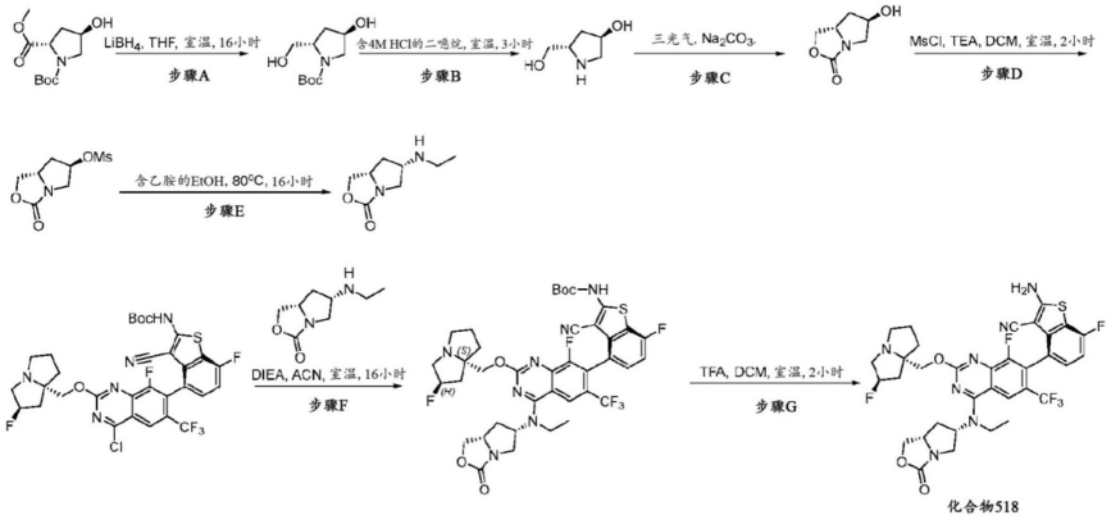
[3684] 步骤J:制备N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,7.93g,11.38mmol)于二噁烷(80mL)中的溶液中添加DIPEA(3.00当量,4.4g,34.13mmol)和1-[(3S)-3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基]-2-甲基-丙-1-酮(2.00当量,4.19g,22.75mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0.5%至4% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(7.53g,8.91mmol,78.30%产率)。LCMS ESI(+)m/z 846.1(M+H)。

[3685] 步骤K:制备2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下在氮气气氛下向N-[3-氰基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

(1.00当量,7.53g,8.91mmol)于DCM(60mL)中的溶液中添加TFA(35.4当量,20mL,260mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液将残余物调整至pH=8并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。用水和饱和盐水溶液洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0.5%至6% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(4.20g,5.64mmol,63.30%产率)。LCMS ESI(+)m/z 746.1(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(d,1H),7.26-7.17(m,1H),7.01(t,1H),5.37(s,0.5H),5.24(s,0.5H),5.07-5.03(m,1H),4.39-4.21(m,2H),4.06-3.36(m,6H),3.23(s,3H),3.03(s,1H),2.91-2.74(m,1H),2.57-2.10(m,5H),2.02-1.98(m,2H),1.96-1.76(m,1H),1.42(q,3H),1.14(d,6H)。

[3686] 合成实施例23:2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物518)

[3687]



[3688] 步骤A:制备(2S,4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,5.0g,20.4mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐份添加$LiBH_4$(5.00当量,2.24g,62.0mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水(100mL)稀释所得混合物并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。用盐水(200mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.30g,15.2mmol,74.51%产率)。LCMS ESI(+)m/z 218.2(M+H)。

[3689] 步骤B:制备(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇:在25℃下在氮气气氛下将(2S,4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,3.0g,13.8mmol)于含4M盐酸的二噁烷(30mL)中的溶液搅拌3小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的粗物质(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(3g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 118.2(M+H)。

[3690] 步骤C:制备(6R,7aS)-6-羟基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮:在0℃下在

氮气气氛下向(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇(1.00当量,2.0g,17.1mmol)于1M Na_2CO_3水溶液(30mL)中的溶液中滴加三光气(1.60当量,8.1g,27.4mmol)于甲苯(100mL)中的溶液。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1%至5% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6R,7aS)-6-羟基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(670mg,4.68mmol,27.36%产率)。LCMS ESI(+)m/z 144.1(M+H)。

[3691] 步骤D:制备甲烷磺酸(6R,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基酯:向(6R,7aS)-6-羟基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(1.00当量,800mg,5.6mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,1.7g,16.8mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将MsCl(1.20当量,766.1mg,6.7mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的粗物质甲烷磺酸(6R,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基酯(800mg),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z222.3(M+H)。

[3692] 步骤E:制备(6S,7aS)-6-(乙基氨基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮:在80℃下将甲烷磺酸(6R,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基酯(1.00当量,800mg,3.6mmol)于10%乙胺的EtOH溶液(10mL)中的溶液搅拌16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法用2%至10% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6S,7aS)-6-(乙基氨基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(400mg,2.3mmol,65.36%产率)。LCMS ESI(+)m/z 171.2(M+H)。

[3693] 步骤F:制备(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.071mmol)于乙腈(3mL)中的溶液中添加(6S,7aS)-6-(乙基氨基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-3-酮(2.00当量,24.1mg,0.142mmol)和DIEA(5.00当量,45.8mg,0.355mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.036mmol,50.84%产率)。LCMS ESI(+)m/z 832.3(M+H)。

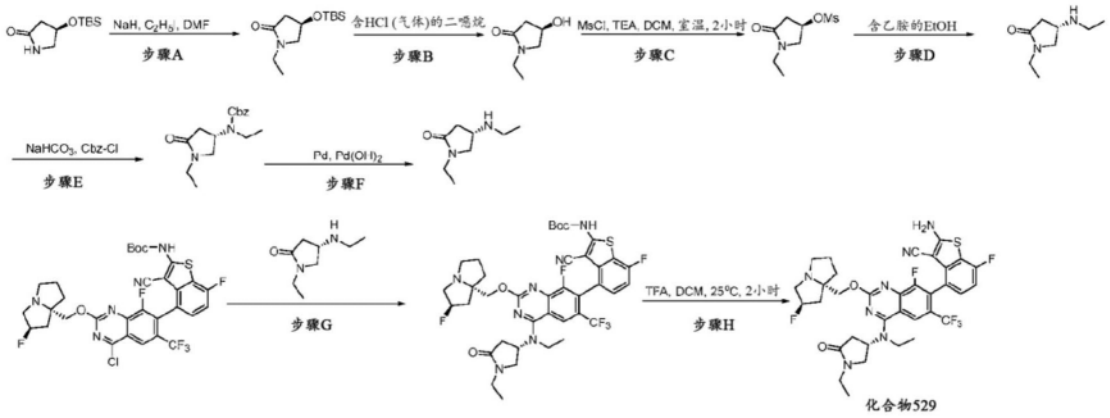
[3694] 步骤G:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:

[3695] 在0℃下在氮气气氛下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,

3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,30mg,0.036mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物并用DCM(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-3-氧代四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(11.8mg,0.016mmol,44.84%产率)。LCMS ESI(+)m/z 732.2(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 8.18(s,1H),7.22-7.19(m,1H),7.03-6.98(m,1H),5.39(s,0.5H),5.26(s,0.5H),5.01-4.97(m,1H),4.63-4.59(m,1H),4.40-4.37(m,1H),4.32-4.21(m,3H),3.86-3.61(m,4H),3.45(s,1H),3.25-3.23(m,2H),3.06(s,1H),2.45-2.18(m,5H),2.02-1.91(m,3H),1.50-1.46(m,3H)。

[3696] 合成实施例24:2-氨基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:(化合物529)

[3697]



[3698] 步骤A:制备(R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-乙基吡咯烷-2-酮:在0℃下在氮气气氛下向DMF(10mL)中添加NaH(1.50当量,0.33g,13.93mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将(R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-酮(1.00当量,2.00g,9.28mmol)于DMF(10mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。然后在0℃下在氮气气氛下滴加C_2H_5I(2.00当量,2.97g,19.0mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用冰水淬灭反应物并用乙酸乙酯(20mL x4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至20% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的(R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-乙基吡咯烷-2-酮(863mg,3.55mmol,38.19%产率)。LCMS ESI(+)m/z 244.4(M+H)。

[3699] 步骤B:制备(R)-1-乙基-4-羟基吡咯烷-2-酮:在25℃下在氮气气氛下将(R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-乙基吡咯烷-2-酮(1.00当量,863mg,3.55mmol)于含HCl(气体)的二噁烷(6mL,4N)中的溶液搅拌1小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩溶液,得到呈黄色油状的粗物质(R)-1-乙基-4-羟基吡咯烷-2-酮(614mg,4.75mmol,134%产率),

其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 130.1(M+H)。

[3700] 步骤C:制备甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基酯:向(R)-1-乙基-4-羟基吡咯烷-2-酮(1.00当量,614mg,4.75mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加TEA(3.01当量,2.00mL,14.3mmol)。将所得混合物冷却至0℃,然后在0℃下在氮气气氛下滴加甲烷磺酰氯(2.00当量,1.1g,9.50mmol)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物,用DCM(10mLx3)萃取。用盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基酯(850mg,4.10mmol,86.27%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 208.0(M+H)。

[3701] 步骤D:制备(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮:在25℃下向甲烷磺酸(R)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基酯(1.00当量,850mg,4.10mmol)于EtOH中的溶液中添加含乙胺的THF(9.0mL,4N)。在140℃下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法用0%至5% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,进行色谱纯化,得到呈黄色固体状的(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮(535mg,3.43mmol,83.59%产率)。LCMS ESI(+)m/z 157.1(M+H)。

[3702] 步骤E:制备(S)-乙基(1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯:向(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮(1.00当量,420mg,4.10mmol)于THF(4mL)和H_2O(4.0mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(4.00当量,903.4mg,10.8mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下滴加Cbz-Cl(2.00当量,917mg,5.38mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌反应混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(10mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至50% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈红色油状的N-乙基-N-[(3S)-1-乙基-5-氧代-吡咯烷-3-基]氨基甲酸苯甲酯(178mg,0.472mmol,17.56%产率)。LCMS ESI(+)m/z291.1(M+H)。

[3703] 步骤F:制备(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮:向(S)-乙基(1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苯甲酯(1.00当量,178mg,0.472mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加Pd/C(18mg)和$Pd(OH)_2$(18mg)。在25℃下在氢气气氛下搅拌反应混合物16小时。通过LCMS监测反应。过滤所得混合物并且在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状的(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮(70mg,22.75mmol,73.09%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 157.1(M+H)。

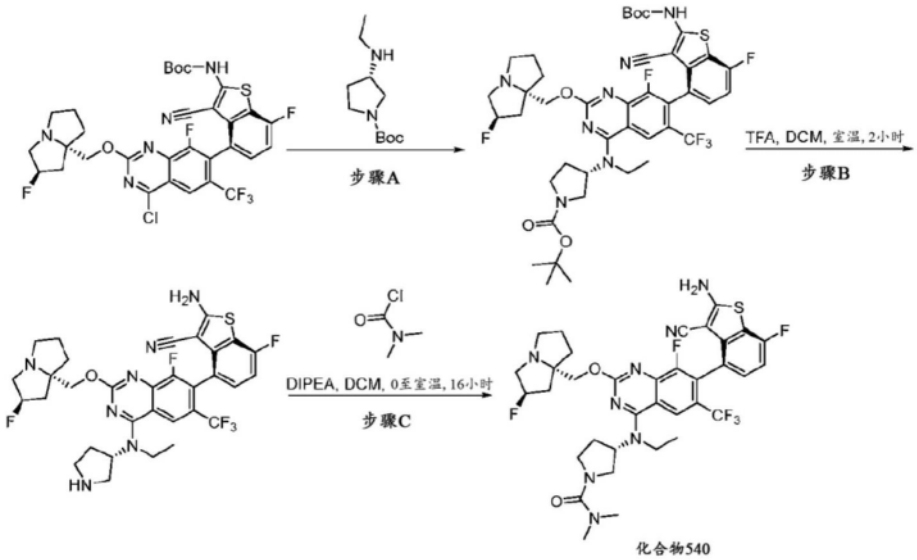
[3704] 步骤G:制备(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在30℃下在氮气气氛下向(4-(4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,73mg,0.1045mmol)于乙腈(2mL)中的溶液中添加DIPEA(5.00当量,67.6mg,0.523mmol)和(S)-1-乙基-4-(乙基氨基)吡咯烷-2-酮(3.00当量,49.01mg,0.314mmol)。在30℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-

氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0435mmol,50.64%产率)。LCMS ESI(+)m/z 818.2(M+H)。

[3705] 步骤H:制备2-氨基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在25℃下向(3-氰基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,40mg,0.0435mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩混合物并且用饱和碳酸氢钠水溶液将残余物调整至pH=8,用乙酸乙酯(10mLx3)萃取,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈灰白色固体状的2-氨基-4-(4-(乙基((S)-1-乙基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(8.3mg,0.0115mmol,43.30%产率)。LCMS ESI(+)m/z718.1(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.18(s,1H),7.23-7.20(s,1H),7.01(t,1H),5.48(s,0.5H),5.37(s,0.5H),4.75-4.69(m,1H),4.39-4.29(m,2H),3.96-3.83(m,3H),3.77-3.71(m,1H),3.63-3.47(m,3H),3.25-3.19(m,1H),3.01-2.95(m,1H),2.88-2.81(m,1H),2.50-2.25(m,4H),3.14-1.93(m,4H),1.54(t,3H),1.20(t,3H)。

[3706] 合成实施例25:(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]-N,N-二甲基-吡咯烷-1-甲酰胺(化合物540)

[3707]



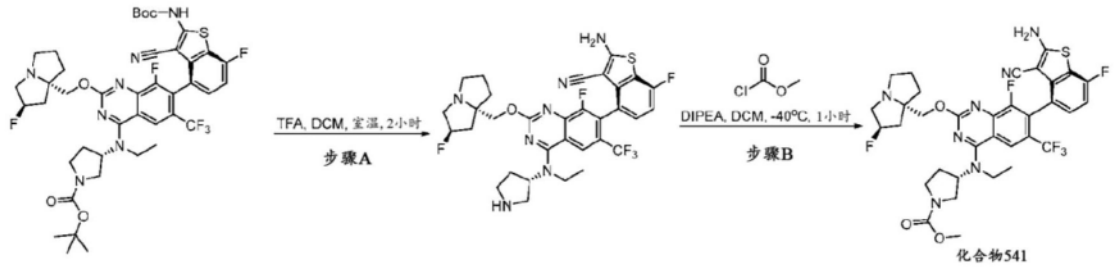
[3708] 步骤A:制备(3S)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,2.00g,2.87mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加DIPEA(3.00当量,870mg,8.60mmol)和(3S)-3-(乙基氨基)吡咯

烷-1-甲酸叔丁酯(1.50当量,921mg,4.30mmol)。在45℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(50mLx5)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0.5%至5%MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3S)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.00g,1.96mmol,68.54%产率)。LCMS ESI(+)m/z 876.3(M+H)。

[3709] 步骤B:制备2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下在氮气气氛下向(3S)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,110mg,0.1256mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(235当量,1.0mL,13.4mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的粗物质2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(110mg,0.130mmol,103.71%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 676.1(M+H)。

[3710] 步骤C:制备(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]-N,N-二甲基-吡咯烷-1-甲酰胺:向2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,110mg,0.163mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加DIPEA(5.00当量,82mg,0.814mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将二甲基氨甲酰氯(1.00当量,17.5mg,0.163mmol)于DCM(1mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应物并用乙酸乙酯(10mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]-N,N-二甲基-吡咯烷-1-甲酰胺(48mg,0.0594mmol,36.48%产率)。LCMS ESI(+)m/z 747.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.28(s,1H),7.21-7.25(m,1H),7.02(t,1H),6.64(s,2H),5.58(s,0.5H),5.45(s,0.5H),5.01-5.05(m,1H),4.55-4.67(m,2H),3.71-3.96(m,6H),3.53-3.65(m,3H),3.34-3.41(m,1H),2.89(s,6H),2.27-2.67(m,7H),2.09-2.15(m,1H),1.47(t,3H)。

[3711] 合成实施例26:(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯(化合物541)

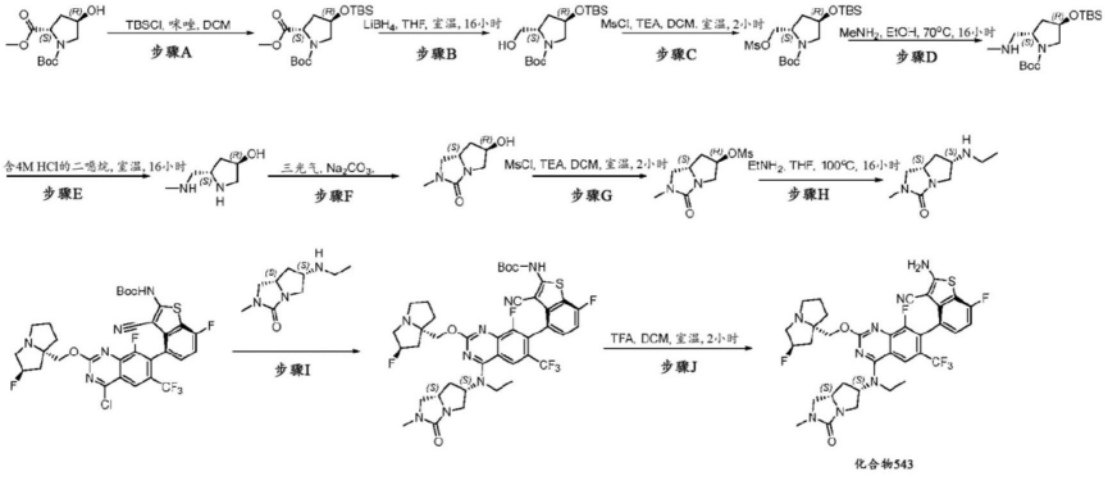
[3712] 

[3713] 步骤A:制备2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:在25℃下在氮气气氛下向(3S)-3-[[7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,130mg,0.1484mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(235当量,1.0mL,13.4mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的粗物质2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(130mg,0.154mmol),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 676.1(M+H)。

[3714] 步骤B:制备(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯:向2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,130mg,0.192mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加DIEA(5.00当量,82mg,0.814mmol)。然后在-40℃下在氮气气氛下将氯甲酸甲酯(1.00当量,18.182mg,0.192mmol)于DCM(1mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在-40℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应物并用乙酸乙酯(10mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的(3S)-3-[[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-乙基-氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯(57mg,0.0714mmol,46.49%产率)。LCMS ESI(+)m/z 734.1(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26(s,1H),7.23-7.20(m,1H),7.02(t,1H),6.58-6.64(m,2H),5.58(s,0.5H),5.45(s,0.5H),5.02-5.04(m,1H),4.54-4.61(m,2H),3.72-3.90(m,9H),3.37-3.63(m,3H),3.21-3.25(m,1H),2.27-2.67(m,7H),2.09(s,1H),1.46-1.47(m,3H)。

[3715] 合成实施例27:2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物543)

[3716]



[3717] 步骤A:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯:在25℃下在氮气气氛下向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,25.00g,102mmol)于DCM(250mL)中的溶液中添加咪唑(2.00当量,13.88g,204mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将TBSCl(1.20当量,18.44g,122mmol)添加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(200mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1%至5% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色油状的(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(40.00g,90.1mmol,88.41%产率)。LCMS ESI(+)m/z 360.2(M+H)。

[3718] 步骤B:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,23.00g,64.0mmol)于THF(230mL)中的溶液中逐份添加$LiBH_4$(3.00当量,4.18g,192mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(200mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗物质(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(19.60g,53.2mmol,83.18%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z332.3(M+H)。

[3719] 步骤C:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在25℃下向(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,11.5g,34.7mmol)于DCM(120mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,10.5g,104.2mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将MsCl(1.20当量,4.7g,41.6mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的粗物质(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.5g)。LCMS ESI(+)m/z 410.3(M+H)。

[3720] 步骤D:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在70℃下将(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,14.5g,35.4mmol)于含30%甲胺的乙

醇(100mL)中的溶液搅拌16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物并且通过硅胶柱色谱法用1％至5％ MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(11.3g,32.8mmol,92.6％产率)。LCMS ESI(+)m/z 345.2(M+H)。

[3721] 步骤E:制备(3R,5S)-5-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-3-醇:在25℃下在氮气气氛下将(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,5.0g,14.5mmol)于含4M盐酸的二噁烷(50mL)中的溶液搅拌16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的粗物质(3R,5S)-5-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-3-醇(1.8g,13.8mmol,95.17％产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 131.2(M+H)。

[3722] 步骤F:制备(6R,7aS)-6-羟基-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮:在0℃下在氮气气氛下向(3R,5S)-5-((甲基氨基)甲基)吡咯烷-3-醇(1.00当量,1.5g,11.5mmol)于1M Na_2CO_3水溶液(30mL)中的溶液中滴加三光气(1.60当量,5.5g,18.4mmol)于甲苯(100mL)中的溶液。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1％至5％ MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6R,7aS)-6-羟基-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(800mg,5.13mmol,44.61％产率)。LCMS ESI(+)m/z 157.2(M+H)。

[3723] 步骤G:制备甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯:向(6R,7aS)-6-羟基-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(1.00当量,600mg,3.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,1.2g,11.4mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将MsCl(1.20当量,524.4mg,4.6mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的粗物质甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯(650mg),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 235.3(M+H)。

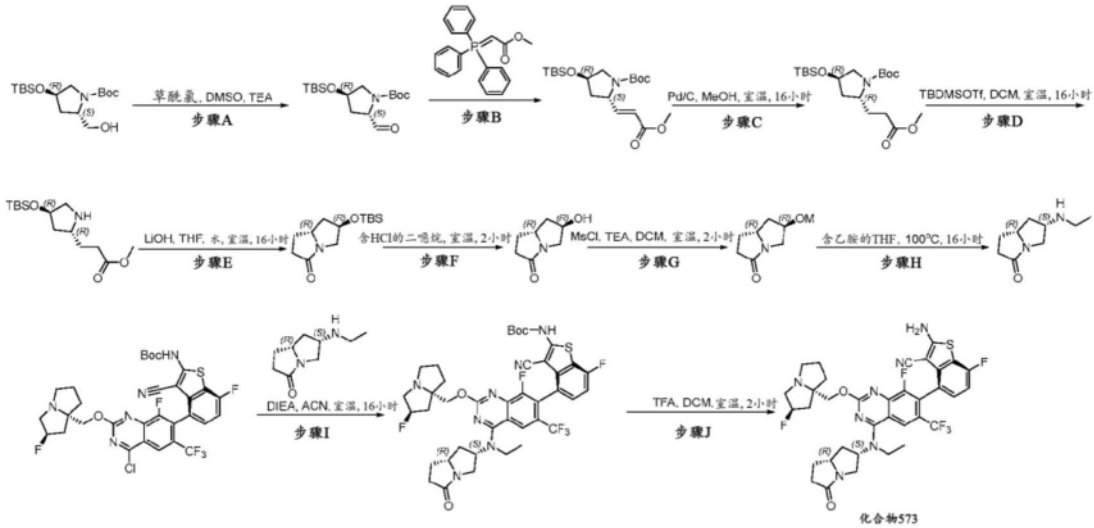
[3724] 步骤H:制备(6S,7aS)-6-(乙基氨基)-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮:在100℃下将甲烷磺酸(6R,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基酯(1.00当量,650mg,2.8mmol)于乙胺溶液(10mL,含10％乙胺的THF)中的溶液搅拌16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法用2％至10％MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6S,7aS)-6-(乙基氨基)-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(300mg,1.6mmol,57.14％产率)。LCMS ESI(+)m/z 184.2(M+H)。

[3725] 步骤I:制备(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,100mg,0.143mmol)于乙腈(3mL)中的溶液中添加(6S,7aS)-6-(乙基氨基)-2-甲基六氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮(2.00当量,52.5mg,0.286mmol)和DIEA(5.00当量,

92.2mg,0.715mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.059mmol,41.43%产率)。LCMS ESI(+)m/z 845.3(M+H)。

[3726] 步骤J:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在0℃下在氮气气氛下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,40mg,0.047mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应物并用DCM(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((6S,7aS)-2-甲基-3-氧代六氢-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(24.7mg,0.033mmol,70.21%产率)。LCMS ESI(+)m/z 745.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(s,1H),7.22-7.20(m,1H),7.02-6.98(m,1H),5.36(s,0.5H),5.22(s,1.5H),4.31-4.20(m,2H),3.88(m,1H),3.76-3.45(m,6H),3.22-3.18(m,3H),2.99(s,1H),2.86(s,3H),2.35-1.88(m,8H),1.37(s,3H)。

[3727] 合成实施例28:2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物573)

[3728] 

[3729] 步骤A:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下在氮气气氛下向草酰氯(2.00当量,6.9g,54.4mmol)于DCM(70mL)中的

溶液中滴加DMSO(4.00当量,8.5g,108.8mmol)。在-78℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物0.5小时。在-78℃下在氮气气氛下向上述混合物中滴加(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,9.0g,27.2mmol)于DCM(100mL)中的溶液。在-78℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。在-78℃下在氮气气氛下向上述混合物中滴加TEA(8.00当量,22.0g,217.6mmol)。在0℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。通过添加水(100mL)淬灭反应物并用DCM(100mLx3)萃取。用盐水(200mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至30% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.0g,18.23mmol,67.05%产率)。LCMS ESI(+)m/z 330.2(M+H)。

[3730] 步骤B:制备(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,6.0g,18.2mmol)于THF(100mL)中的溶液中逐份添加2-(三苯基-15-亚磷烷基)乙酸甲酯(2.00当量,12.18g,36.4mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水(100mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。用盐水(200mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至30% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0g,12.95mmol,71.15%产率)。LCMS ESI(+)m/z 386.2(M+H)。

[3731] 步骤C:制备(2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(2S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((E)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,4.0g,10.4mmol)于MeOH(40mL)中的溶液中添加Pd/C(1.0g),将反应混合物用氮气再充三次,然后用氢气再充三次。在室温下在氢气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。过滤所得混合物并且在真空下浓缩滤液,得到呈黄色固体状的粗物质(2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 388.2(M+H)。

[3732] 步骤D:制备3-((2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)丙酸甲酯:在0℃下在氮气气氛下向(2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,4.5g,11.6mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TBDMSOTf(1.50当量,3.9g,17.4mmol)和2,6-二甲基吡啶(2.00当量,3.1g,23.2mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1%至3% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-((2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)丙酸甲酯(2.0g,6.94mmol,59.86%产率)。LCMS ESI(+)m/z 288.1(M+H)。

[3733] 步骤E:制备(6R,7aR)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮:向3-((2R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)丙酸甲酯(1.00当量,

2.0g,6.9mmol)于THF(15mL)和水(5mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(2.00当量,583.3mg,13.8mmol)。在25℃下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1%至5%MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6R,7aR)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(1.0g,3.91mmol,56.67%产率)。LCMS ESI(+)m/z 256.3(M+H)。

[3734] 步骤F:制备(6R,7aR)-6-羟基六氢-3H-吡咯嗪-3-酮:在25℃下在氮气气氛下将(6R,7aR)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00当量,1.0g,3.91mmol)于含4M盐酸的二噁烷(10mL)中的溶液搅拌2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的粗物质(6R,7aR)-6-羟基六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(1.0g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 142.2(M+H)。

[3735] 步骤G:制备甲烷磺酸(2R,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基酯:向(6R,7aR)-6-羟基六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00当量,1.0g,7.1mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,2.1g,21.3mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将MsCl(1.20当量,971.3mg,8.52mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用DCM(20mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的粗物质甲烷磺酸(2R,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基酯(1.0g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 220.3(M+H)。

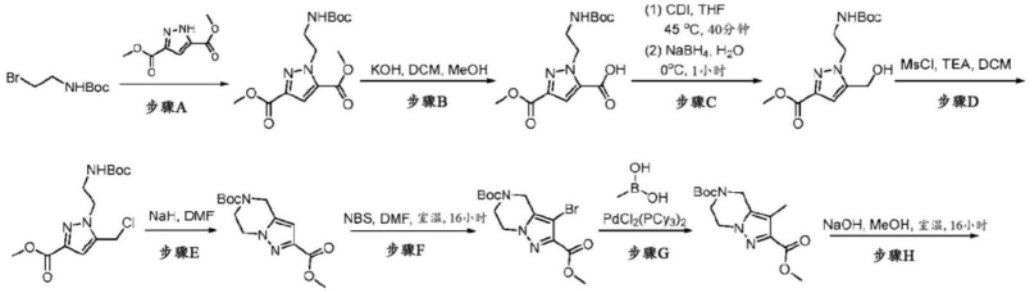
[3736] 步骤H:制备(6S,7aR)-6-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮:在100℃下将甲烷磺酸(2R,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基酯(1.00当量,1.0g,4.5mmol)于乙胺(10mL,含10%乙胺的THF)中的溶液搅拌16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱法用2%至10% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的(6S,7aR)-6-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(150mg,0.9mmol,20.0%产率)。LCMS ESI(+)m/z 169.2(M+H)。

[3737] 步骤I:制备(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,80mg,0.115mmol)于乙腈(3mL)中的溶液中添加(6S,7aR)-6-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(2.00当量,38.6mg,0.230mmol)和DIEA(5.00当量,74.2mg,0.575mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.060mmol,52.44%产率)。LCMS ESI(+)m/z 830.2(M+H)。

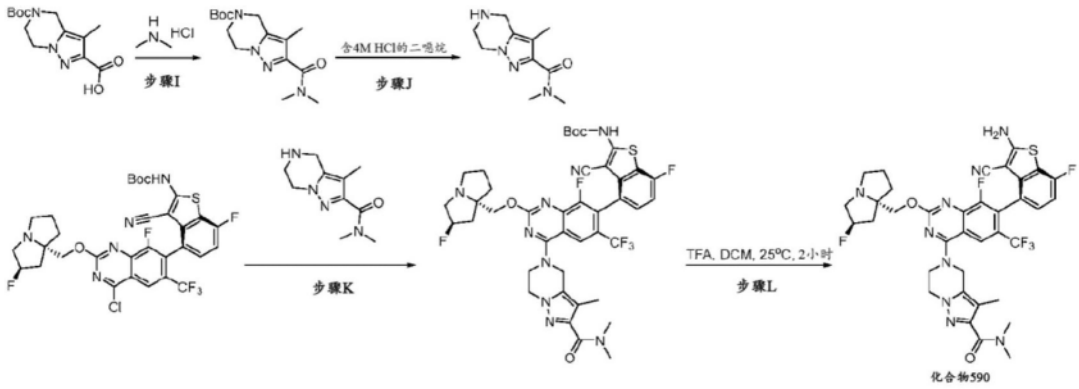
[3738] 步骤J:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨

基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在0℃下在氮气气氛下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.060mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物并用DCM(5mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,7aR)-5-氧代六氢-1H-吡咯嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(28.5mg,0.039mmol,65.16%产率)。LCMS ESI(+)m/z 730.1(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(s,1H),7.22-7.20(m,1H),7.03-6.98(m,1H),5.36(s,0.5H),5.23(s,0.5H),5.14-5.12(m,1H),4.26-4.11(m,4H),3.87-3.79(m,3H),3.56-3.53(m,1H),3.23-3.19(m,2H),3.01(s,1H),2.75-2.66(m,3H),2.41-2.12(m,5H),1.99-1.88(m,4H),1.49-1.46(m,3H)。

[3739] 合成实施例29:5-((S)-7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(化合物590)



[3740]



[3741] 步骤A:制备1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯:在25℃下向N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,60.00g,267.6mmol)和1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(0.770当量,38.1g,206.1mmol)于DMF(300mL)中的混合物中添加碳酸钾(3.00当量,110.7g,804mmol)。在40℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物12小时。通过TLC(PE:EA=2:1)监测反应。用水(300mL)淬灭反应物,并用乙酸乙酯(200mLx3)萃取。用盐水(300mL)洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至50%EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

(53.5g,151.23mmol,56.51％产率)。LCMS ESI(+)m/z328.1(M+H)。

[3742] 步骤B:制备1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-5-甲酸:在0℃下向1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(1.00当量,11.80g,36.0mmol)于DCM(35mL)和甲醇(45mL)中的溶液中添加KOH(1.00当量,2.02g,36.0mmol)。在25℃下搅拌所得溶液12小时。通过LCMS监测反应。用水(200mL)稀释混合物并用DCM(100mLx3)萃取。用HCl(1mol/L)将水相调整至pH＝1并在真空中蒸发。然后通过冻干对残余物进行干燥,得到2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-甲氧基羰基-吡唑-3-甲酸(6.30g,20.0mmol,55.46％产率)。LCMS ESI(+)m/z 314.1(M+H)。

[3743] 步骤C:制备1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯:向2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-甲氧基羰基-吡唑-3-甲酸(1.00当量,41.20g,131mmol)于THF(410mL)中的溶液中添加N,N-羰基二咪唑(1.30当量,27.72g,171mmol)。在45℃下在氮气气氛下搅拌反应混合物40分钟。将所得混合物冷却至0℃。然后在0℃下在氮气气氛下将硼氢化钠(4.00当量,19.90g,526mmol)于水(205mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在0℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用水(1L)淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(500mLx3)萃取。用水(1L)和盐水(1L)洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0％至2％ MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(羟基甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(32.00g,105mmol,79.51％产率)。LCMS ESI(+)m/z 300.1(M+H)。

[3744] 步骤D:制备1-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-5-(氯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯:向1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(羟基甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(1.00当量,26.00g,86.9mmol)于DCM(300mL)中的溶液中添加TEA(2.00当量,17.55g,174mmol)。将所得混合物冷却至0℃,然后在0℃下在氮气气氛下将甲烷磺酰氯(2.00当量,1.1g,9.50mmol)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用DCM(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0％至33％乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(氯甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(26.00g,73.6mmol,84.77％产率)。LCMS ESI(+)m/z 318.1(M+H)。

[3745] 步骤E:制备6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯:在0℃下在氮气气氛下向1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-5-(氯甲基)吡唑-3-甲酸甲酯(1.00当量,35.00g,110mmol)于DMF(350mL)中的溶液中添加NaH(2.20当量,5.82g,242mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(5.90g,18.5mmol,16.84％产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z282.1(M+H)。

[3746] 步骤F:制备3-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯:在25℃下在氮气气氛下向6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,1.00g,3.55mmol)于DMF(12mL)中的溶液中添加NBS(1.50当量,0.95g,5.33mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭

反应物并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用0%至33% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到3-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(630mg,1.55mmol,43.67%产率)。LCMS ESI(+)m/z 360.0,362(M+H)。

[3747] 步骤G:制备3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯:在25℃下在氮气气氛下向3-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,600mg,1.67mmol)和甲基硼酸(2.00当量,199mg,3.33mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(3.00当量,1628mg,5.00mmol)和$PdCl_2(PCy_3)_2$(0.200当量,246mg,0.333mmol)。在70℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC纯化残余物,得到3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(450mg,1.41mmol,84.91%产率)。LCMS ESI(+)m/z 296.2(M+H)。

[3748] 步骤H:制备5-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸:在25℃下向3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2,5(4H)-二甲酸5-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,450mg,1.52mmol)于甲醇(4mL)中的溶液中添加2.5M NaOH(水溶液)(4.0mL)。在25℃下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用1N HCl将所得混合物酸化至pH=3并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到5-叔丁氧基羰基-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(380mg,1.30mmol,85.46%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 282.1(M+H)。

[3749] 步骤I:制备2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气氛下向5-叔丁氧基羰基-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酸(1.00当量,380mg,1.35mmol)和二甲胺盐酸盐(1.00当量,110mg,1.35mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加EDCI(1.00当量,259mg,1.35mmol)、HOBt(1.00当量,182.52mg,1.35mmol)和DIEA(3.00当量,523mg,4.05mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用DCM(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(295mg,0.934mmol,69.17%产率)。LCMS ESI(+)m/z 309.2(M+H)。

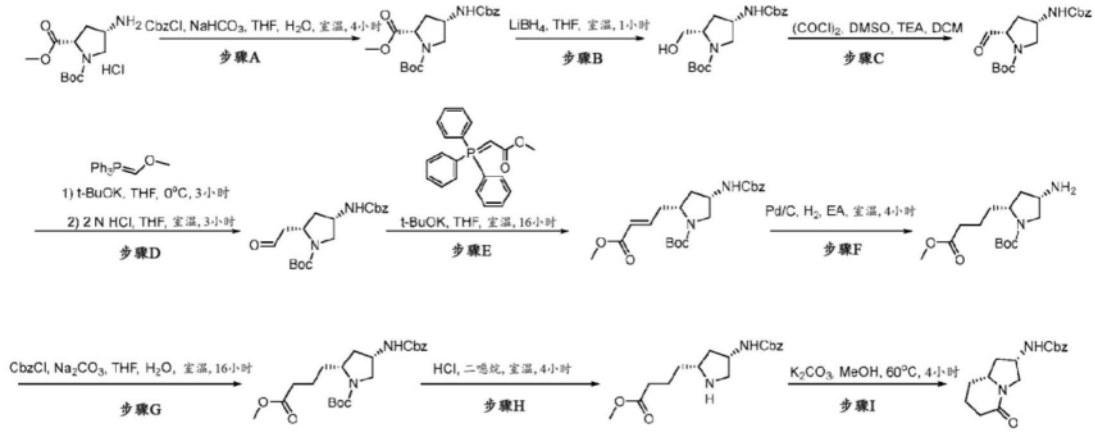
[3750] 步骤J:制备N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺:在25℃下将2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲酸叔丁酯(1.00当量,295mg,0.957mmol)于含4M HCl的二噁烷(5.0mL)中的溶液搅拌1小时。通过LCMS监测反应。浓缩反应混合物,得到N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(230mg,0.994mmol),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 209.1(M+H)。

[3751] 步骤K:制备(3-氰基-4-((S)-4-(2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在25℃下在氮气气

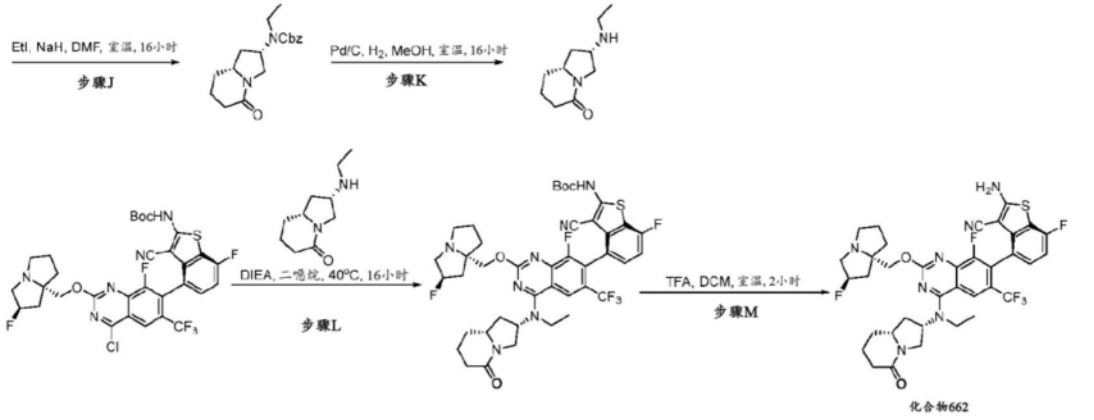
氛下向N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(2.00当量,30mg,0.143mmol)于乙腈(3mL)中的溶液中添加N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.0716mmol)和DIEA(5.00当量,46mg,0.358mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到N-[3-氰基-4-[4-[2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.0301mmol,42.09%产率)。LCMS ESI(+)m/z 870.3(M+H)。

[3752] 步骤L:制备5-((S)-7-(2-氨基-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-N,N,3-三甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺:在0℃下在氮气气氛下向N-[3-氰基-4-[4-[2-(二甲基氨甲酰基)-3-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,30mg,0.0345mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(389当量,1.0mL,13.4mmol)。在25℃下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物并用DCM(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-[7-(2-氨基-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]-N,N,3-三甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲酰胺(20mg,0.0244mmol,70.62%产率)。LCMS ESI(+)m/z 770.2(M+H)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(s,1H),7.23(s,1H),7.06-6.95(m,1H),5.36(s,0.5H),5.23(s,0.5H),5.10(s,2H),4.56-4.22(m,6H),3.29-2.92(m,10H),2.40-1.82(m,9H)。

[3753] 合成实施例30:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物662)



[3754]



[3755] 步骤A:制备(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯:在室温下在氮气气氛下向(2S,4S)-4-氨基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,5.00g,0.020mol)于THF(25mL)中的溶液中添加水(25mL)和$NaHCO_3$(2.00当量,3.44g,0.040mol)。然后在0℃下在氮气气氛下将氯甲酸苯甲酯(1.20当量,4.09g,0.024mol)滴加至上述混合物中。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用乙酸乙酯(25mLx3)萃取所得混合物。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用10%至35%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈无色油状的(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(6.51g,0.017mol,86.11%产率)。LCMS ESI(+)m/z 323.1(M+H-56)。

[3756] 步骤B:制备(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向硼氢化锂(1.50当量,0.55g,0.026mol)于THF(65mL)中的混合物中滴加(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)酯2-甲酯(1.00当量,6.51g,0.017mol)于THF(25mL)中的溶液。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS监测反应。用冰水淬灭反应物并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用10%至30% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈无色油状的(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,0.013mol,76.47%产率)。LCMS ESI(+)m/z 251.1(M+H-100),295.1(M+H-56)。

[3757] 步骤C:制备(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在-78℃下在氮气气氛下经30分钟向草酰氯(2.00当量,2.17g,17.1mmol)于DCM(30mL)

中的溶液中滴加DMSO(4.00当量,2.68g,34.2mmol)。在-78℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。在-78℃下在氮气气氛下经10分钟向上述混合物中滴加(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基氨基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,3.00g,8.56mmol)于DCM(10mL)中的溶液。在-78℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物4小时。然后在-78℃下在氮气气氛下经30分钟将TEA(8.00当量,9.5mL,68.5mmol)滴加至上述混合物中。在-78℃下在氮气气氛下再搅拌所得混合物1小时。通过TLC监测反应。用冰水淬灭所得混合物,用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用20%至50% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈无色油状的(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基氨基)-2-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.10g,5.73mmol,66.89%产率)。LCMS ESI(+)m/z 248.8(M+H-100),292.8(M+H-56)。

[3758] 步骤D:制备(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向(甲氧基亚甲基)三苯基-15-磷烷(2.00当量,4.12g,12.06mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(2.50当量,1.73g,15.07mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将(2S,4S)-4-(苯甲氧基羰基氨基)-2-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,2.10g,5.73mmol)滴加至上述混合物中。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过LCMS监测反应。在0℃下通过添加水淬灭反应物,用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物溶解于THF(50mL)中并且在0℃下在氮气气氛下添加2N HCl(30mL)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过LCMS监测反应。用冰水淬灭反应物,用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用20%至30% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈白色固体状的(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(910mg,2.51mmol,43.80%产率)。LCMS ESI(+)m/z 263.1(M+H-100),307.1(M+H-56)。

[3759] 步骤E:制备(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-((E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在0℃下在氮气气氛下向(2S,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,910mg,2.51mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(2.50当量,702mg,6.27mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将2-(三苯基-15-亚磷烷基)乙酸甲酯(1.50当量,1.26g,3.76mmol)滴加至上述混合物中。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用10%至30%乙酸乙酯/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈白色固体状的(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-((E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(870mg,2.08mmol,82.92%产率)。LCMS ESI(+)m/z 318.8(M+H-100),362.8(M+H-56)。

[3760] 步骤F:制备(2R,4S)-4-氨基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-((E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,870mg,2.08mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)。在25℃下在氢气气氛下搅拌所得混合物4小时。通过LCMS监测反应。过滤所得混合物并且在真空下浓缩滤液,得到呈无色油状的(2R,4S)-4-氨基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.75mmol,84.05%产率),其未经进一步纯化即直接用于下

一步骤中。LCMS ESI(+)m/z186.8(M+H-100)。

[3761] 步骤G:制备(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在室温下在氮气气氛下向(2R,4S)-4-氨基-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,500mg,1.75mmol)于THF(5mL)和水(5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(2.00当量,293.7mg,3.49mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将氯甲酸苯甲酯(1.20当量,358.2mg,2.10mmol)滴加至上述混合物中。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用乙酸乙酯(10mLx3)萃取所得混合物。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用10%至35%EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈无色油状的(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.55mmol,88.43%产率)。LCMS ESI(+)m/z 320.9(M+H-100)。

[3762] 步骤H:制备4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-2-基)丁酸甲酯:在25℃下在氮气气氛下向(2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸丁酯(1.00当量,650mg,1.55mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(5mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物4小时。通过LCMS监测反应。在真空下去除溶剂,得到呈无色油状的4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-2-基)丁酸甲酯(590mg,1.84mmol,粗物质),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z321.1(M+H)。

[3763] 步骤I:制备((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基甲酸苯甲酯:在25℃下在氮气气氛下向4-((2R,4S)-4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)吡咯烷-2-基)丁酸甲酯(1.00当量,590mg,1.84mmol,粗物质)于MeOH(8mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.50当量,380.88mg,2.76mmol)。在60℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物4小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭反应物并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用20%至50% EA/石油醚洗脱纯化残余物,得到呈白色固体状的((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基甲酸苯甲酯(300mg,1.04mmol,56.52%产率)。LCMS ESI(+)m/z 288.9(M+H)。

[3764] 步骤J:制备乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基甲酸苯甲酯:在0℃下在氮气气氛下向DMF溶剂(10mL)中添加NaH(1.50当量,98mg,1.47mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将N-[(2S,8aR)-5-氧代-2,3,6,7,8,8a-六氢-1H-吲嗪-2-基]氨基甲酸苯甲酯(1.00当量,282mg,0.978mmol)于DMF(1mL)中的溶液滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物1小时。然后在0℃下在氮气气氛下将含C_2H_5I(2.00当量,305mg,1.96mmol)的DMF(1mL)滴加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用冰水淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(20mLx4)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用2%至10% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到呈棕色油状的乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基甲酸苯甲酯(240mg,0.721mmol,73.69%产率)。LCMS ESI(+)m/z 317.2(M+H)。

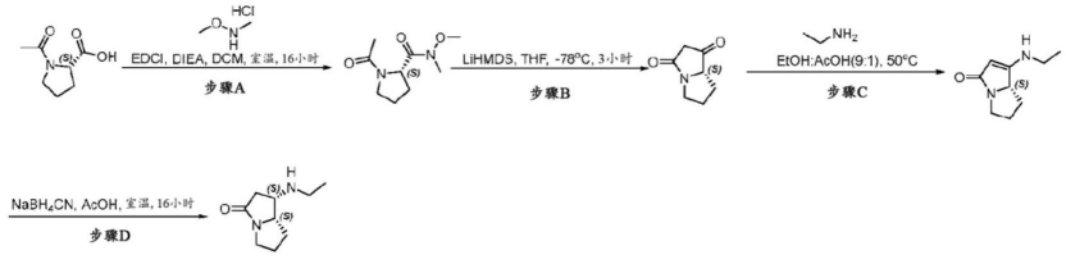
[3765] 步骤K:制备(2S,8aR)-2-(乙基氨基)六氢吲嗪-5(1H)-酮:向N-[(2S,8aR)-5-氧代-2,3,6,7,8,8a-六氢-1H-吲嗪-2-基]-N-乙基-氨基甲酸苯甲酯(1.00当量,100mg,0.316mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加Pd/C(25mg)和$Pd(OH)_2$(25mg)。在25℃下在氢气气

氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。过滤所得混合物并且在真空下浓缩滤液，得到呈无色油状的(2S,8aR)-2-(乙基氨基)六氢吲嗪-5(1H)-酮(60mg,0.263mmol,83.32%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 183.1(M+H)。

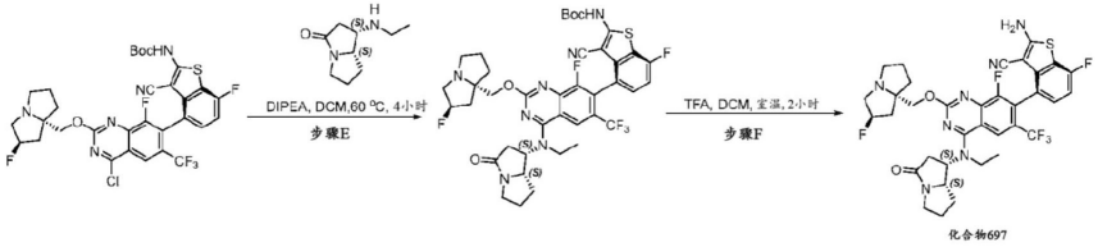
[3766] 步骤L:制备(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在40℃下在氮气气氛下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,70mg,0.100mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加DIPEA(5.00当量,0.089mL,0.501mmol)和(2S,8aR)-2-(乙基氨基)六氢吲嗪-5(1H)-酮(1.20当量,22mg,0.120mmol)。在40℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH＝20:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.0563mmol,56.13%产率)。LCMS ESI(+)m/z 844.3(M+H)。

[3767] 步骤M:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在25℃下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.0593mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物并且用饱和碳酸氢钠水溶液将残余物调整至pH 8,然后用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用水和盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH＝12:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((2S,8aR)-5-氧代八氢吲嗪-2-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(27.8mg,0.0367mmol,63.18%产率)。LCMS ESI(+)m/z 744.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,1H),7.24-7.18(m,1H),7.01(t,1H),5.39-5.34(m,0.5H),5.25-5.20(m,0.5H),5.02-4.92(m,1H),4.36-4.16(m,3H),3.91-3.68(m,4H),3.28-3.17(m,3H),3.04-2.97(m,1H),2.45-1.75(m,14H),1.49-1.42(m,3H)。

[3768] 合成实施例31:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物697)



[3769]



[3770] 步骤A:制备(S)-1-乙酰基-N-甲氧基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺:在室温下在氮气气氛下向1-乙酰基吡咯烷-2-甲酸(1.00当量,5g,31.8mmol)于DCM(60mL)中的溶液中添加EDCI(2.00当量,12.2g,63.6mmol)、HOBT(2.00当量,8.6g,63.6mmol)和DIPEA(4.00当量,16.41g,127mmol)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得混合物10分钟。然后添加N,O-二甲基羟胺(1.50当量,4.65g,47.7mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。通过添加水(20mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。用水(10mLx2)和盐水(10mLx2)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(S)-1-乙酰基-N-甲氧基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(3g,12.0mmol,37.68%产率)。LCMS ESI(+)m/z 201.23(M+H)。

[3771] 步骤B:制备(S)-四氢-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮:在-78℃下在氮气气氛下向(S)-1-乙酰基-N-甲氧基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(1.00当量,3g,15.0mmol)于THF(50mL)中的溶液中滴加LiHMDS(2.00当量,30mL,30.0mmol)。在-30℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过LCMS监测反应。在0℃下通过添加水(10mL)淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到(S)-四氢-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮(2g,8.62mmol,57.56%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 140.2(M+H)。

[3772] 步骤C:制备(S)-1-(乙基氨基)-5,6,7,7a-四氢-3H-吡咯嗪-3-酮:在氮气气氛下向(S)-四氢-1H-吡咯嗪-1,3(2H)-二酮(1.00当量,2g,14.3mmol)于乙醇(9mL)和AcOH(1mL)中的溶液中添加乙胺于EtOH(5mL)中的溶液。在50℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物3小时。通过LCMS监测反应。然后通过添加水(10mL)淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩,得到(S)-1-(乙基氨基)-5,6,7,7a-四氢-3H-吡咯嗪-3-酮,其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS ESI(+)m/z 167.11(M+H)。

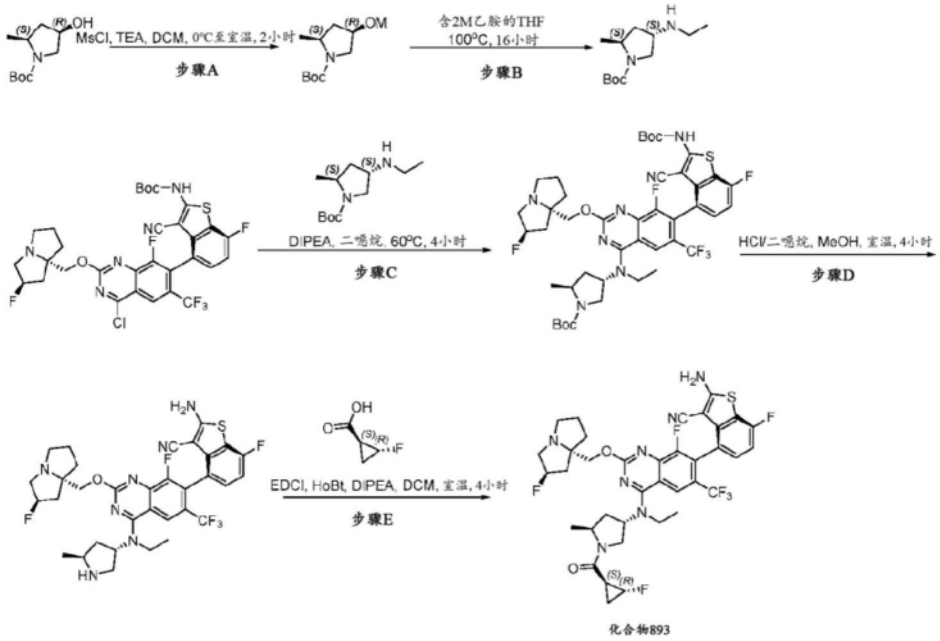
[3773] 步骤D:制备(1S,7aS)-1-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮:在0℃下在氮气气氛下向(S)-1-(乙基氨基)-5,6,7,7a-四氢-3H-吡咯嗪-3-酮(1.00当量,2g,12.05mmol)于乙酸(15mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(2.00当量,1.5g,9mmol)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得溶液16小时。通过LCMS监测反应。然后通过添加水(10mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯

(10mLx3)萃取。经无水硫酸钠干燥经合并的有机相并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法用1％至5％ MeOH/DCM洗脱纯化残余物,得到(1S,7aS)-1-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(400mg,2.4mmol,20％产率)。LCMS ESI(+)m/z 169.13(M+H)。

[3774] 步骤E:制备(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在氮气气氛下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.0716mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加DIPEA(3.00当量,28mg,0.215mmol)和(1S,7aS)-1-(乙基氨基)六氢-3H-吡咯嗪-3-酮(2.00当量,24mg,0.143mmol)。在60℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物4小时。通过LCMS监测反应。通过添加水(5mL)淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.0193mmol,26.92％产率)。LCMS ESI(+)m/z 830.3(M+H)。

[3775] 步骤F:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在氮气气氛下向(3-氰基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,30mg,0.0362mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在室温下在氮气气氛下搅拌所得溶液2小时。通过LCMS监测反应。用CH_2Cl_2(2mL)稀释所得混合物并且用碳酸氢钠溶液碱化至pH 9并用CH_2Cl_2(5mLx3)萃取。用水(3mL)和盐水(2mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((1S,7aS)-3-氧代六氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(5.4mg,0.00736mmol,20.35％产率)。LCMS ESI(+)m/z 730.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(s,1H),7.24-7.21(m,1H),7.04-6.99(m,1H),5.47(s,0.5H),5.34(s,1H),4.50-4.41(m,1H),4.41-4.34(m,3H),3.92-3.87(m,2H),3.61-3.48(m,5H),3.30-3.15(m,2H),2.93-2.86(m,1H),2.87-1.98(m,9H),1.54-1.36(m,4H)。

[3776] 合成实施例32:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟环丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物893)

[3777] 

[3778] 步骤A:制备(2S,4R)-2-甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:在室温下在氮气气氛下向(2S,4R)-4-羟基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,1.00g,4.97mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(3.00当量,1506mg,14.9mmol)。然后在0℃下在氮气气氛下将MsCl(1.50当量,854mg,7.45mmol)滴加至上述混合物中。在室温下在氮气气氛下搅拌所得溶液2小时。通过LCMS监测反应。用水淬灭所得混合物,用DCM(10mLx3)萃取。用盐水(10mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到呈黄色油状的(2S,4R)-2-甲基-4-甲基磺酰氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.50g,4.56mmol,91.86%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ESI,m/z):280.2[M+H]。

[3779] 步骤B:制备(2S,4S)-4-(乙基氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(2S,4R)-2-甲基-4-甲基磺酰氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,1.50g,5.37mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加含4M乙胺的EtOH(20mL)。在100℃下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。通过柱色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(2S,4S)-4-(乙基氨基)-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(329mg,1.41mmol,26.30%产率)。LCMS(ESI,m/z):229.2[M+H]。

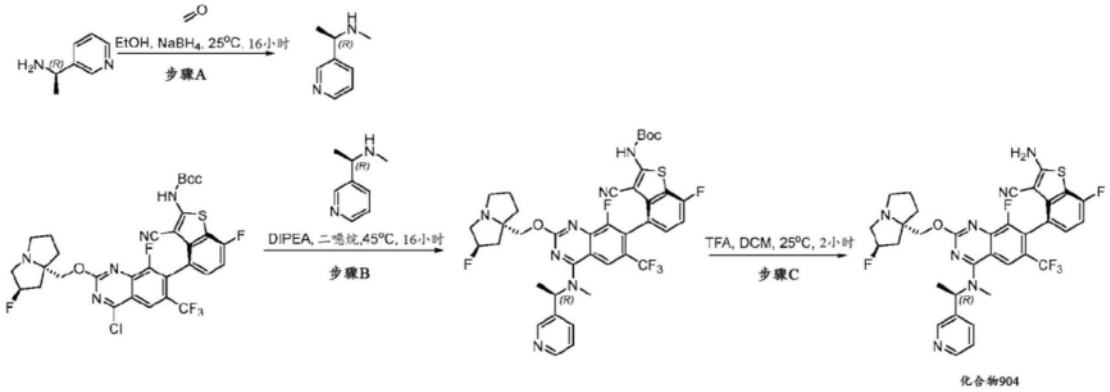
[3780] 步骤C:制备(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:向(4-((S)-4-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,700mg,1.00mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加(2S,4S)-4-(乙基氨基)-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.40当量,321mg,1.40mmol)和DIPEA(5.00当量,0.89mL,5.01mmol)。在60℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物4小时。通过LCMS监测反应。通过添加水(10mL)淬灭所得混合物并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,

7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(620mg,0.620mmol,61.83%产率)。LCMS(ESI,m/z):890[M+H]。

[3781] 步骤D:制备2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈:在室温下向(2S,4S)-4-(((S)-7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00当量,620mg,0.697mmol)于甲醇(4mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.0mL)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得溶液4小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得溶液,得到呈黄色固体状的粗物质2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(535mg,0.621mmol,89.07%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ESI,m/z):690[M+H]。

[3782] 步骤E:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟环丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在0℃下在氮气气氛下向2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S,5S)-5-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,70.0mg,0.101mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加EDCI(2.00当量,38.0mg,0.202mmol)、HOBt(2.00当量,27.5mg,0.202mmol)、(1S,2R)-2-氟环丙烷甲酸(1.00当量,11mg,0.101mmol)和DIPEA(5.00当量,0.090mL,0.507mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌混合物4小时。通过LCMS监测反应。用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤所得混合物。经硫酸钠干燥有机相并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((3S,5S)-1-((1S,2R)-2-氟环丙烷-1-羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(35.0mg,0.0447mmol,44.04%产率)。LCMS ESI(+)m/z 776.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(brs,1H),8.28(d,J=9.2Hz,1H),7.23-7.21(m,1H),7.02(t,J=8.8Hz,1H),5.52(s,0.5H),5.37(s,0.5H),5.31-5.22(m,1H),4.93-4.89(m,1H),4.61-4.37(m,3H),4.29-3.57(m,7H),3.31-3.20(m,1H),2.65-2.01(m,9H),1.47-1.25(m,8H)。

[3783] 合成实施例33:制备2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物904)

[3784] 

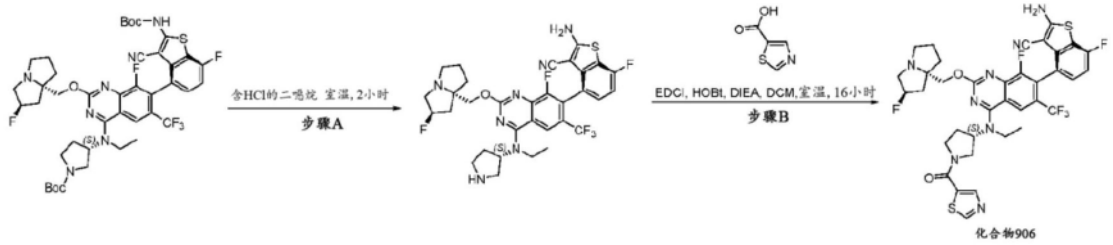
[3785] 步骤A:制备(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺:在25℃下在氮气气氛下向(R)-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(1.00当量,201mg,1.65mmol)于乙醇(2mL)中的溶液中添加甲醛(2.00当量,267mg,3.30mmol,37%,于水中)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。然后将$NaBH_4$(2.00当量,125mg,3.30mmol)逐份添加至上述混合物中。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭所得混合物。用乙酸乙酯(10mLx4)萃取水溶液。用盐水洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(50mg,0.335mmol,20.31%产率)。LCMS ESI(+)m/z 137.2(M+H)。

[3786] 步骤B:制备(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在室温下在氮气气氛下向N-[4-[4-氯-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,50mg,0.0716mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加DIEA(3.00当量,0.038mL,0.215mmol)和(R)-N-甲基-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(1.20当量,12mg,0.0860mmol)。在45℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水稀释所得混合物并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0301mmol,42.00%产率)。LCMS ESI(+)m/z 798.2(M+H)。

[3787] 步骤C:制备2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈:在25℃下在氮气气氛下向(3-氰基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00当量,40mg,0.0501mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(77.7当量,0.30mL,3.89mmol)。在25℃下在氮气气氛下搅拌所得混合物2小时。通过LCMS监测反应。在真空下浓缩所得混合物。用饱和碳酸氢钠溶液将残余物调整至pH 8并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。用盐水洗涤经合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,

得到呈黄色固体状的2-氨基-7-氟-4-((S)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)苯并[b]噻吩-3-甲腈(8.6mg,0.0114mmol,22.83%产率)。LCMS ESI(+)m/z 698.2(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(s,1H),8.50(d,1H),8.31(s,1H),7.94(d,1H),7.47-7.50(m,1H),7.19-7.23(m,1H),7.01(t,1H),6.26-6.33(m,1H),5.35(s,0.5H),5.21(s,0.5H),4.16-4.25(m,2H),3.35-3.48(m,2H),3.16-3.26(m,3H),3.06-3.35(m,1H),2.95-3.02(m,1H),2.13-2.36(m,3H),2.06-2.02(m,1H),1.91-1.99(m,2H),1.84(d,3H)。

[3788] 合成实施例34:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(化合物906)

[3789] 

[3790] 步骤A:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((S)-吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:向(S)-3-(((S)-7-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[b]噻吩-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)(乙基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1当量,60mg,0.07mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(2mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。通过LCMS监测反应。在真空下蒸发溶剂,得到呈黄色固体状的粗物质2-氨基-4-((S)-4-(乙基((S)-吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(40mg,0.06mmol,87%产率),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ESI,m/z):676.2[M+H]。

[3791] 步骤B:制备2-氨基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈:在室温下在氮气气氛下向噻唑-5-甲酸(0.700当量,5.4mg,0.0414mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加DIPEA(3.00当量,23mg,0.18mmol)、EDCI(2.00当量,22mg,0.12mmol)和HOBt(2.00当量,16mg,0.12mmol)。在室温下搅拌所得混合物10分钟。然后在室温下将2-氨基-4-[4-[乙基-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基]-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氢吡咯嗪-8-基]甲氧基]-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基]-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈(1.00当量,40mg,0.0592mmol)添加至上述混合物中。在室温下搅拌所得混合物16小时。通过LCMS监测反应。用水(3mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤经合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的2-氨基-4-((S)-4-(乙基((S)-1-(噻唑-5-羰基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)喹唑啉-7-基)-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(25mg,0.0314mmol,53.07%产率)。LCMS ESI(+)m/z 787.20(M+H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.17-9.15(m,1H),

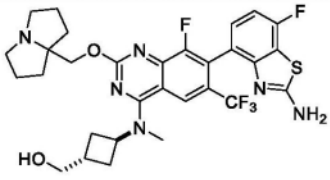
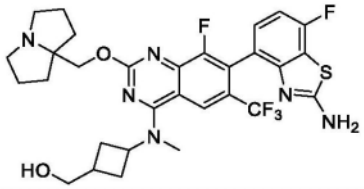
8.54-8.42(m,1H),8.38-8.26(s,1H),7.23-7.21(m,1H)。7.03-6.99(m,1H),5.32(s,0.5H),5.28(s,0.5H),5.19-5.08(m,1H),4.28(m,0.5H),4.28-4.18(m,3H),4.00-3.89(m,4H),3.69(m,0.5H),3.31-3.14(m,3H),2.64(s,1H),2.64-2.22(m,2H),2.13-1.82(m,6H),1.49(s,3H)。

[3792] 本公开的化合物,例如表5、表6、表7、表8、表9或表10中所包括的式的化合物,可根据合成实施例1-29中所概述的一般途径之一或通过本领域中通常已知的各种其他方法来合成。

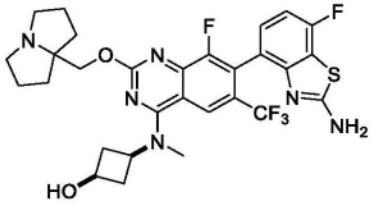
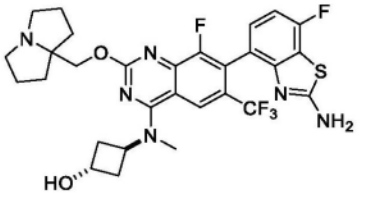
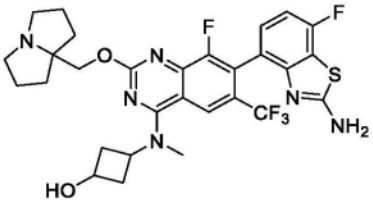
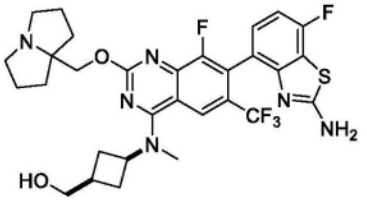
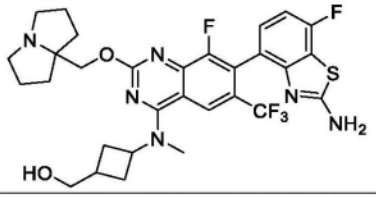
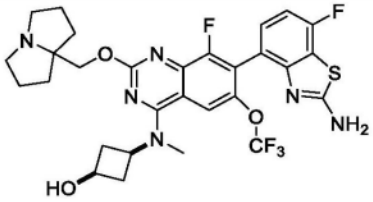
[3793] 表5包括本公开的所选化合物。

[3794] 表5.本公开的所选化合物。

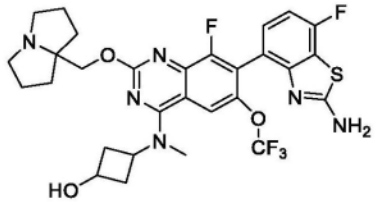
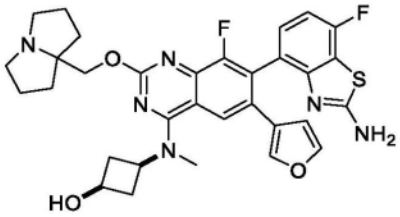
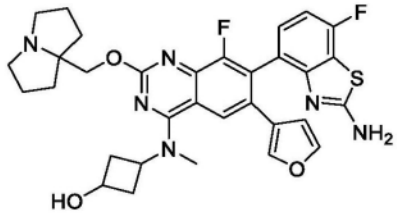
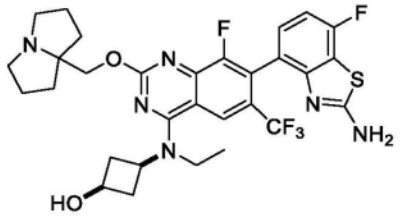
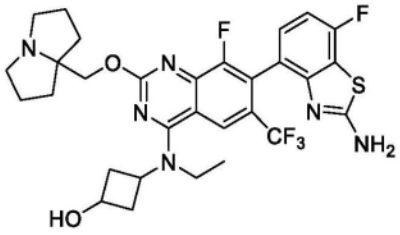
[3795]

化合物编号	结构	分析数据
1		LCMS m/z [M+1]: 635.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H)。4.65 (s, 2H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.80-2.00 (m, 13H)。
1a		

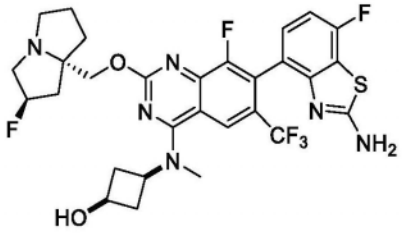
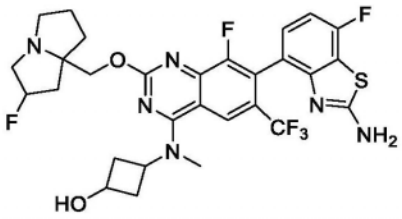
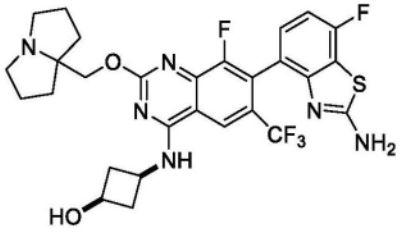
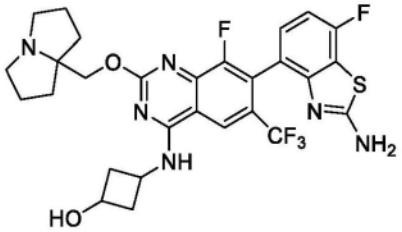
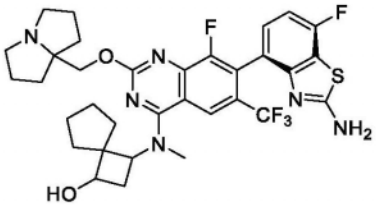
[3796]

化合物编号	结构	分析数据
2		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H)。
3		LCMS m/z [M+1]: 621.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 -5.15 (m, 1H)。4.66 (s, 2H), 4.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
3a		
4		LCMS m/z [M+1]: 635.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 11H)。
4a		
5		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H),

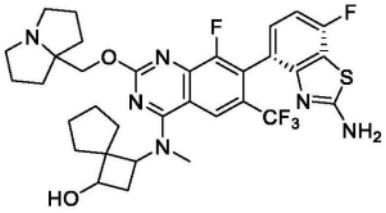
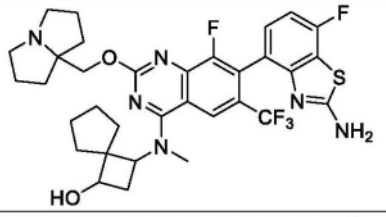
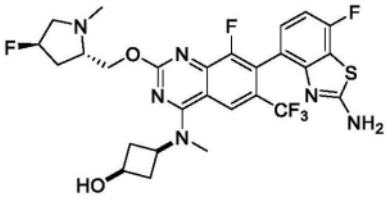
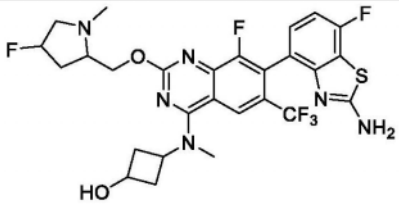
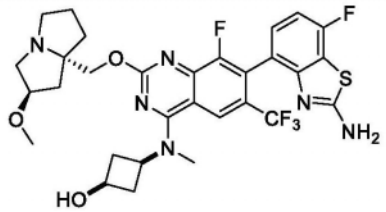
[3797]

化合物编号	结构	分析数据
		4.12-4.05 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
5a		
6		LCMS m/z [M+1]: 619.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H)。
6a		
7		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 10H), 1.45-1.35 (m, 3H)。
7a		

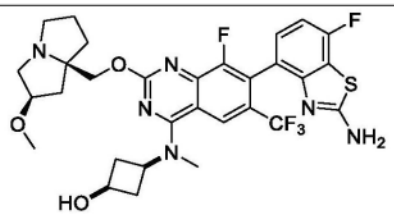
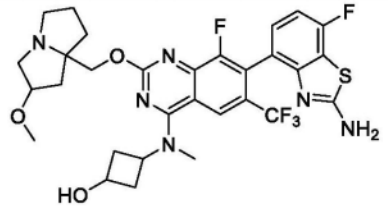
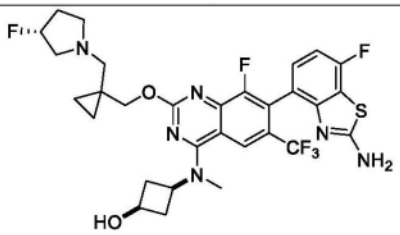
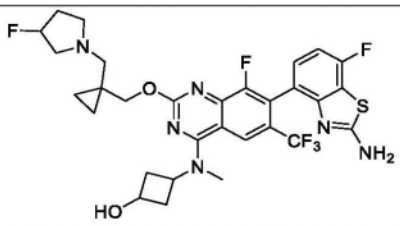
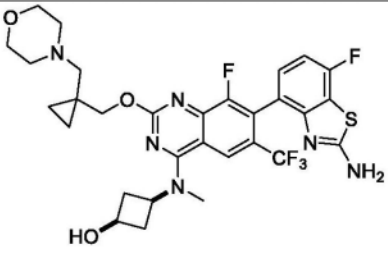
[3798]

化合物编号	结构	分析数据
8		LCMS m/z [M+1]: 639.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-1.95 (m, 8H)。
8a		
9		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.65 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 10H)。
9a		
10		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)。

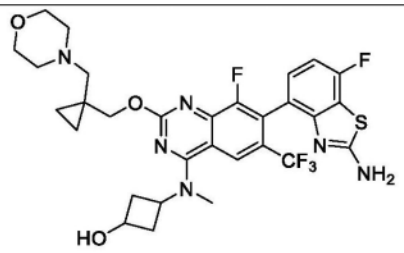
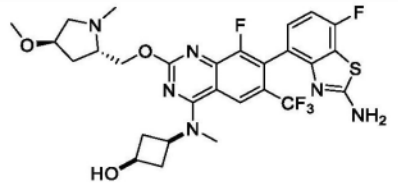
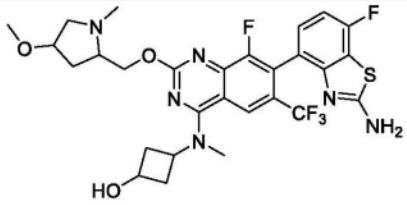
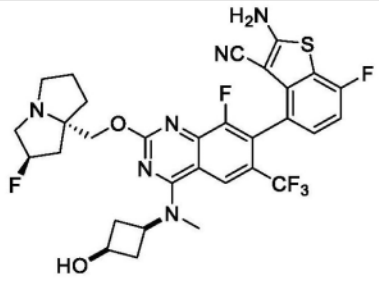
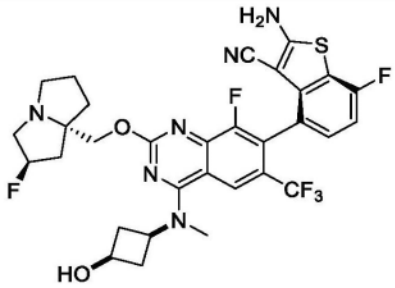
[3799]

化合物编号	结构	分析数据
11		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.40-2.00 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H)。
11a		
12		LCMS m/z [M+1]: 613.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.46 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H)。
12a		
13		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.44-3.38 (m, 4H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 5H), 2.18-2.08

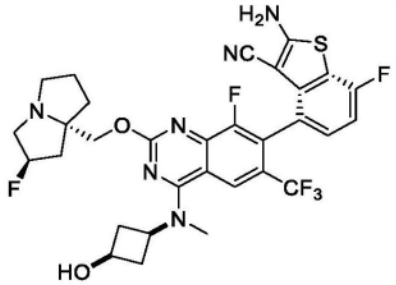
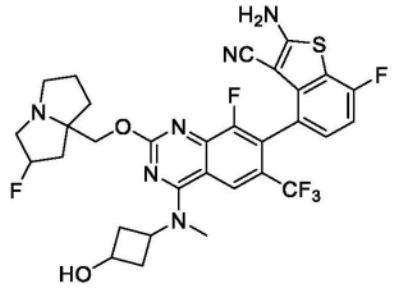
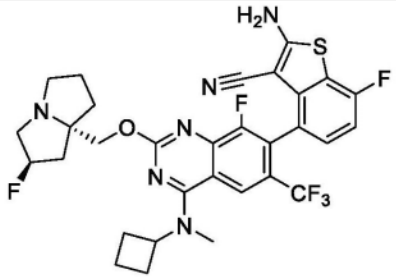
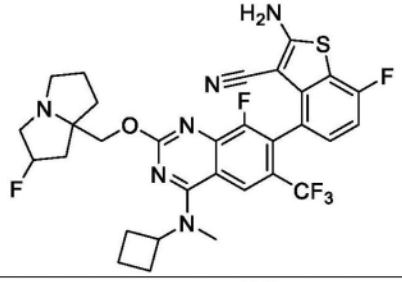
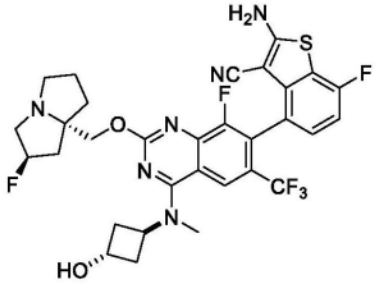
[3800]

化合物编号	结构	分析数据
		(m, 1H)。
14		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.68-3.60 (m 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 5H), 2.15-2.-05 (m, 1H)。
14a		
15		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 9H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.50-2.18 (m, 4H), 1.01-0.82 (m, 4H)。
15a		
16		LCMS m/z [M+1]: 651.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.15-3.60 (m, 7H), 3.50 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 4H)。

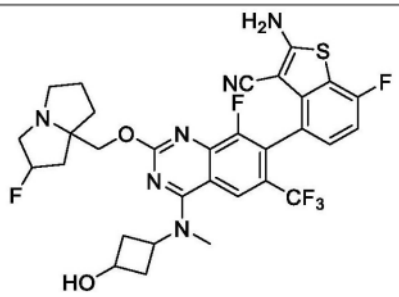
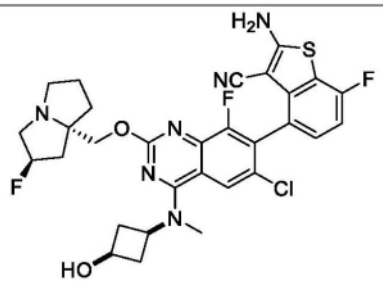
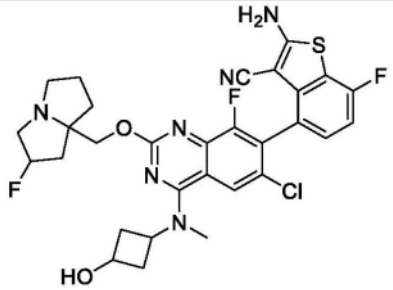
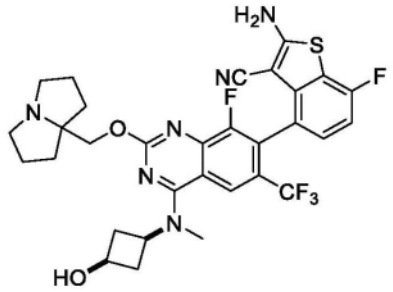
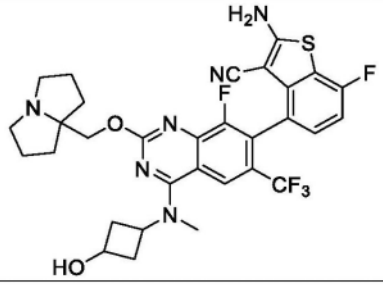
[3801]

化合物编号	结构	分析数据
16a		
17		LCMS m/z [M+1]: 625.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.22-4.05 (m, 3H), 3.95-3.73 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (br s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H)。
17a		
18		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.48-2.05 (m, 6H)。
19		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02-7.06 (t, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.45 (s， 3H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.88-2.89 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 6H), 1.92-2.04 (m, 3H)。

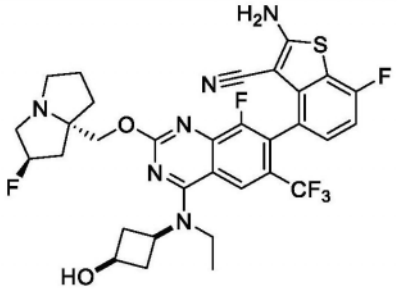
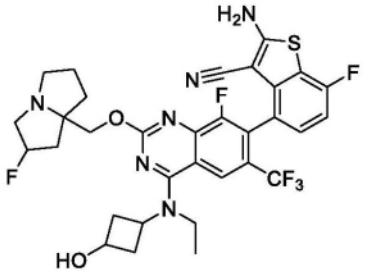
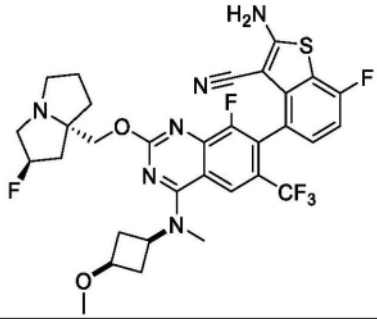
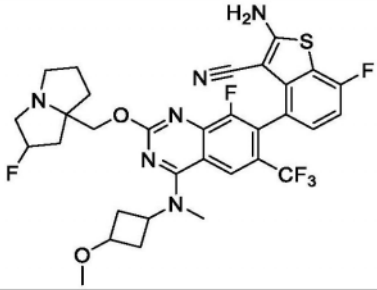
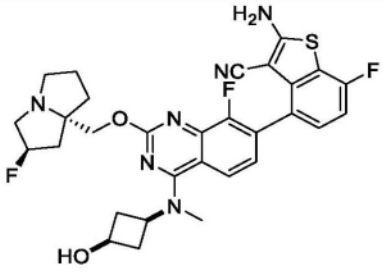
[3802]

化合物编号	结构	分析数据
20		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02-7.06 (t, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.45 (s， 3H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 6H), 1.92-2.04 (m, 3H)。
20a		
22		LCMS m/z [M+1]: 647.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.85 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.30-2.64 (m, 8H), 2.15 (s, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H)。
22a		
23		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.2 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.50 (s, 0.6H), 5.37 (s, 0.6H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 4H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.57-2.36 (m, 5H), 2.29-1.93

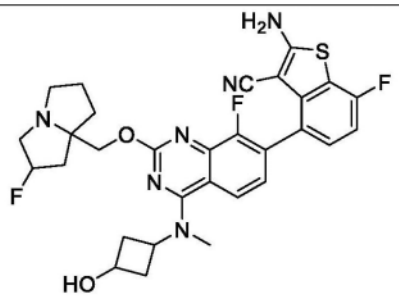
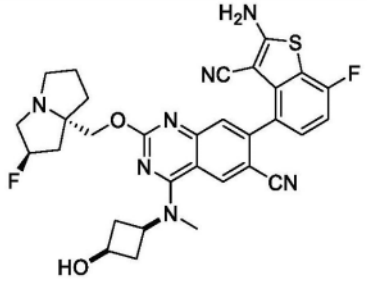
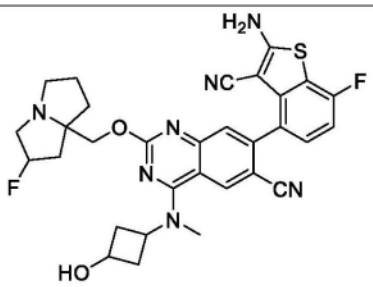
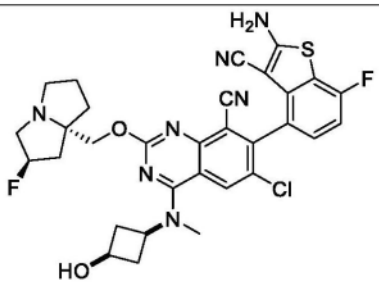
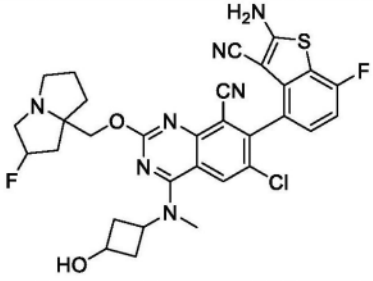
[3803]

化合物编号	结构	分析数据
		(m, 6H)。
23a		
24		LCMS m/z [M+1]: 629.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 0.52H), 5.35 (s, 0.59H), 4.52-4.24 (m, 3H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 2.54-2.01 (m, 9H)。
24a		
25		LCMS m/z [M+1]: 645.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.50 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, 1H), 4.60-4.69 (m, 2H),4.36 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.45 (s， 3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 10H)。
25a		

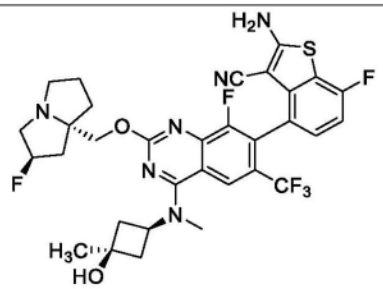
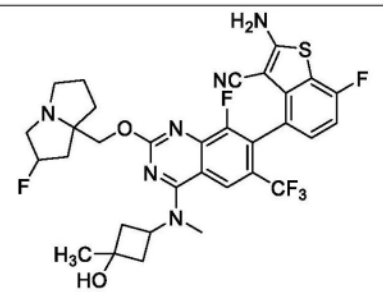
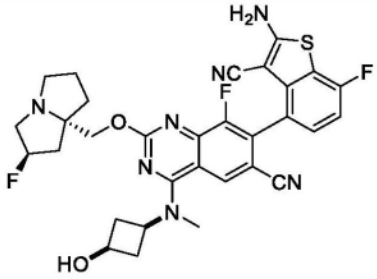
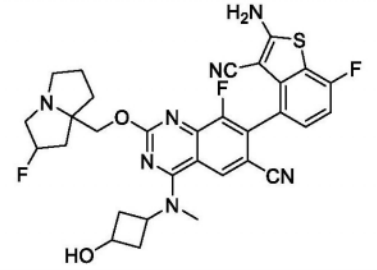
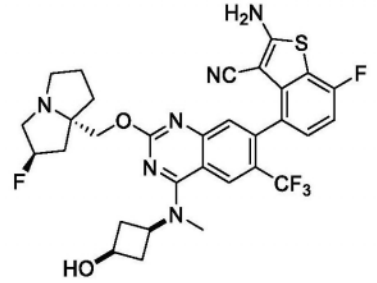
[3804]

化合物编号	结构	分析数据
26		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.41-2.27 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.02 (t, 2H)。
26a		
27		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.51-1.98 (m, 10H)。
27a		
28		LCMS m/z [M+1]: 595 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.61-5.38 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 4.01-3.72 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 3H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.75-1.88 (m, 8H)。

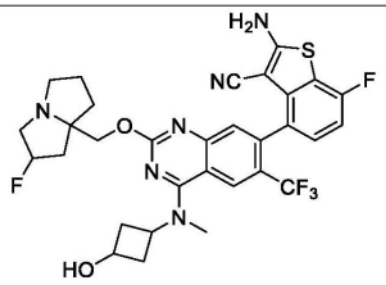
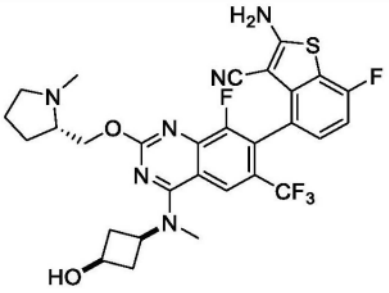
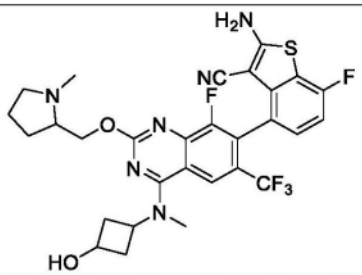
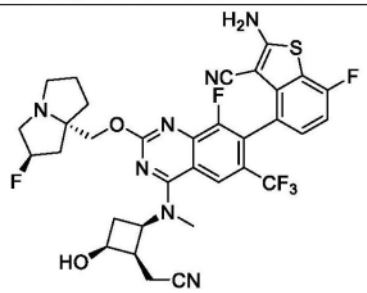
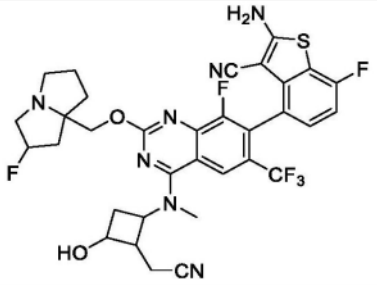
[3805]

化合物编号	结构	分析数据
28a		
29		LCMS m/z [M+1]: 602.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.56-5.43 (d, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.39-4.31(m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.62-2.31 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 5H)。
29a		
30		LCMS m/z [M+1]: 636 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.60-4.77 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 3.87-4.09 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.19-2.20 (m, 3H)。
30a		

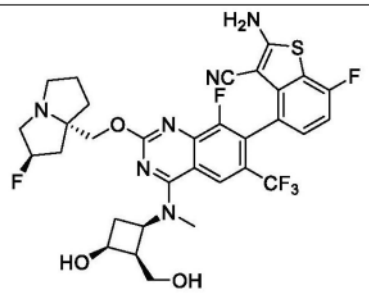
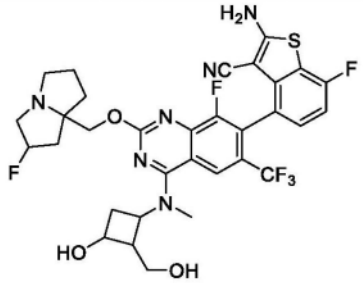
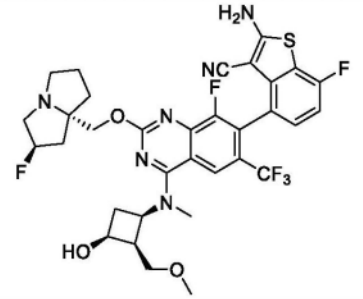
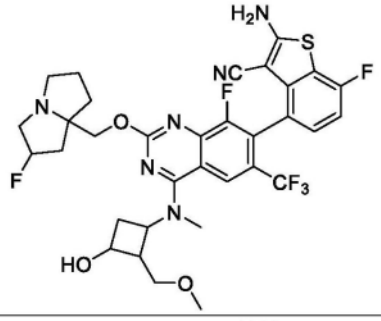
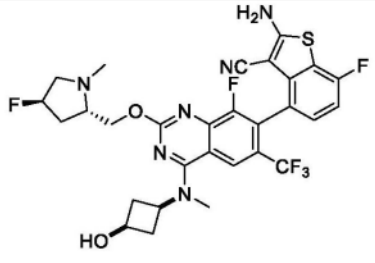
[3806]

化合物编号	结构	分析数据
31		LCMS m/z [M+1]: 677 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.48-5.37 (d, 1H), 4.54-4.38 (m, 3H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.58-2.00 (m, 10H), 1.37 (s, 3H)。
31a		
32		LCMS m/z [M+1]: 620.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.34-7.32 (s, 1H), 7.10-7.06 (s, 1H), 5.51 (s, 0.49H), 5.40 (s, 0.51H), 4.58-4.34 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.32-2.21 (m, 6H)。
32a		
33		LCMS m/z [M+1]: 645.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.39-4.27 (m, 3H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 6H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 5H), 2.08-1.93 (m, 3H)。

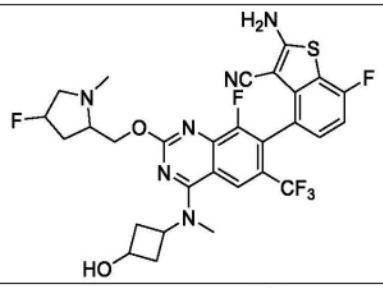
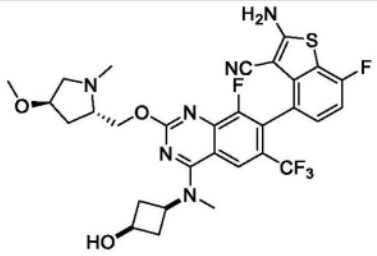
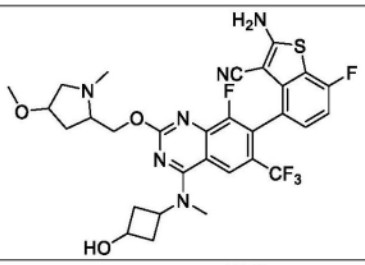
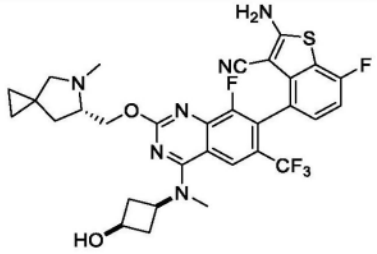
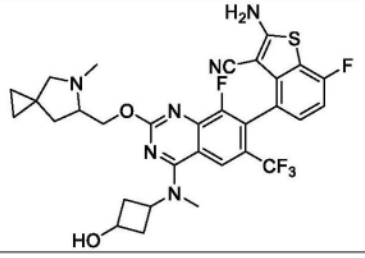
[3807]

化合物编号	结构	分析数据
33a		
35		LCMS m/z [M+1]: 619.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.04-4.09 (t, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 6H), 2.22-2.32 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H)。
35a		
36		
36a		

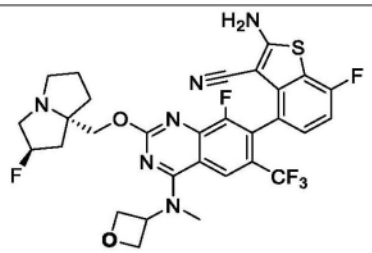
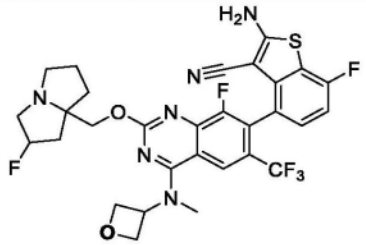
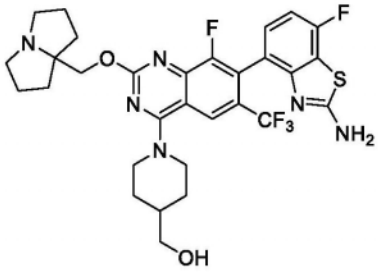
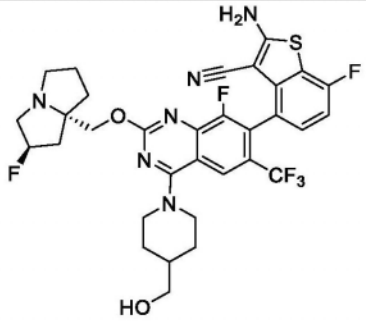
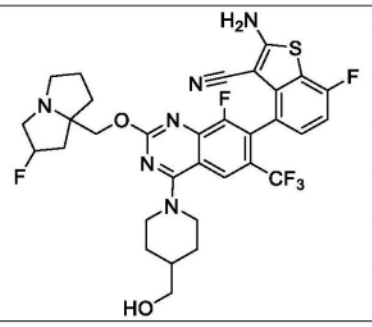
[3808]

化合物编号	结构	分析数据
37		LCMS m/z [M+1]: 693.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.52 (s, 0.52H), 5.39 (s, 0.48H), 4.53-4.33 (m, 4H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.52 (d, J=3.2 Hz, 3H), 2.85-1.93 (m, 10H)。
37a		
38		
38a		
39		LCMS m/z [M+1]: 638.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.58H), 5.25 (s, 0.57H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.08 (d,*J*= 4 Hz, 1H), 3.87-3.64 (m, 3H), 3.44 (d,*J*= 3.6 Hz, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 6H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

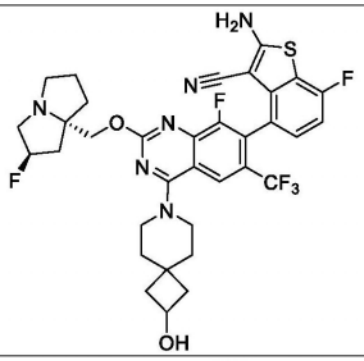
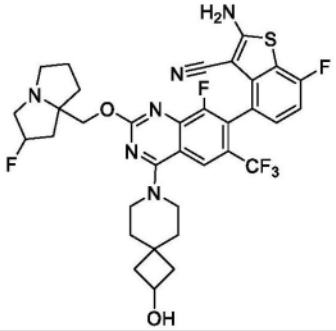
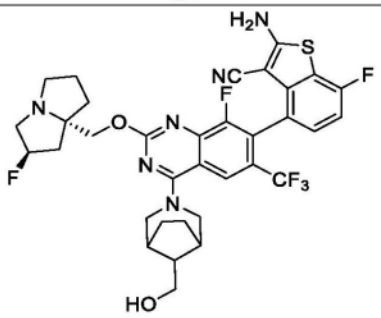
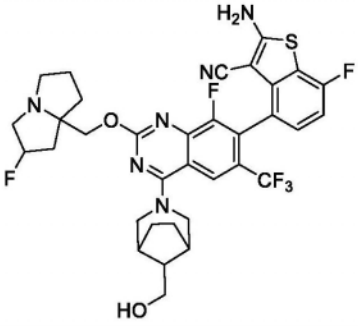
[3809]

化合物编号	结构	分析数据
39a		
40		LCMS m/z [M+1]: 649.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.79-4.75 (m, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.12 (d, 1H), 2.93 (d, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H)。
40a		
41		LCMS m/z [M+1]: 645.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.44 (d, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.96 (d, 3H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 0.78-0.62 (m, 4H)。
41a		

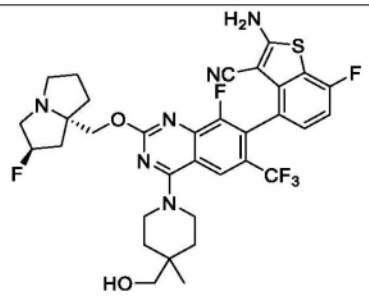
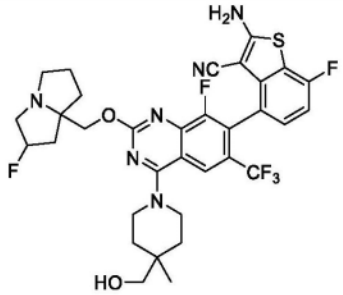
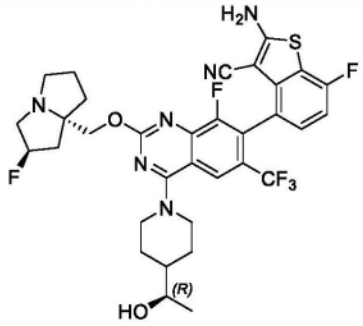
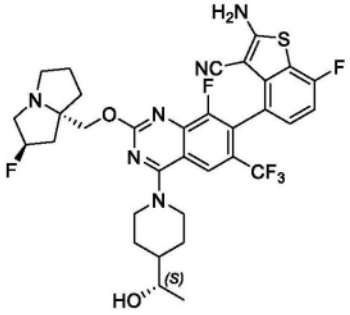
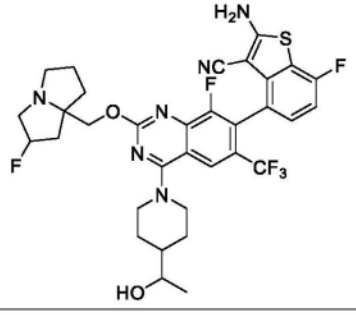
[3810]

化合物编号	结构	分析数据
42		
42a		
43		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 11H), 1.60-1.50 (m, 2H)。
44		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.57-4.74 (m, 4H), 3.81-4.03 (m, 3H), 3.38-3.51 (m, 5H), 3.52-3.74 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.96-1.99 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 2H)。
44a		

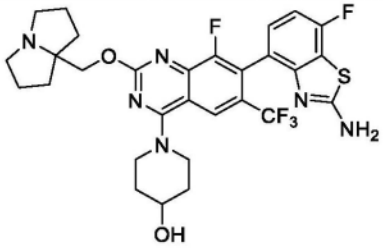
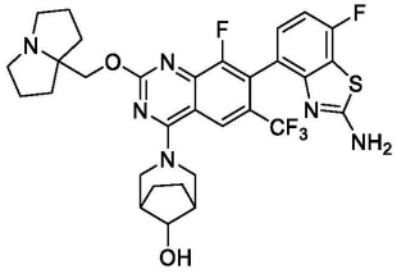
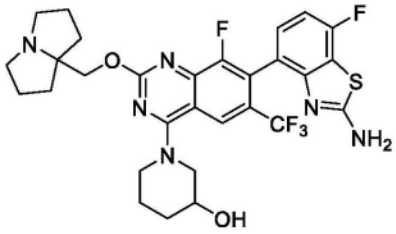
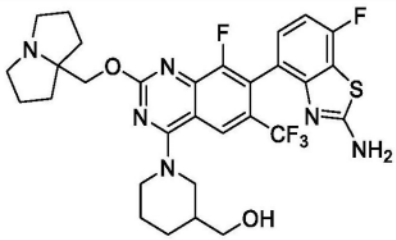
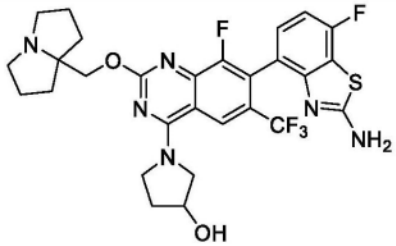
[3811]

化合物编号	结构	分析数据
45		LCMS m/z [M+1]: 703 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.58-4.74 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.81-4.07 (m, 7H), 3.45 (s, 1H), 2.15-2.72 (m, 8H), 1.79-1.83 (m, 6H)。
45a		
47		LCMS m/z [M+1]: 703.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.60-5.65 (m, 0.5H), 5.47-5.52 (m, 0.5H), 4.55-4.80 (m, 4H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 4H), 2.05-2.23 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H) 1.48-1.62 (m, 2H)。
47a		

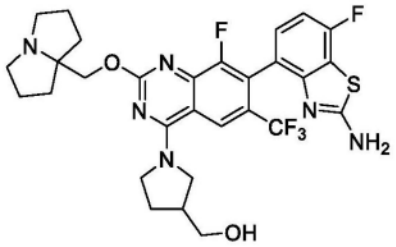
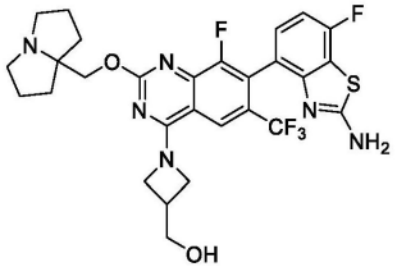
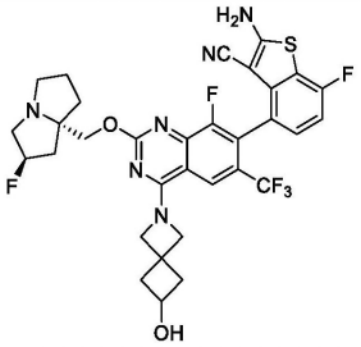
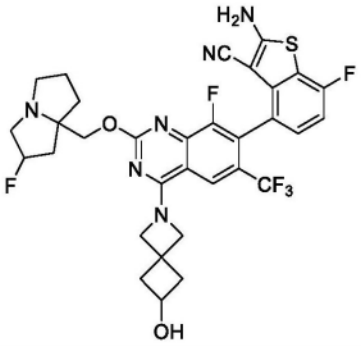
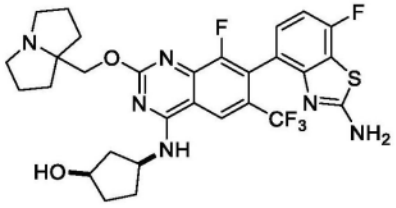
[3812]

化合物编号	结构	分析数据
48		LCMS m/z [M+1]:691.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.46-1.95 (m, 8H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (d, 2H), 1.11 (s, 3H)。
48a		
49		LCMS m/z [M+1]: 691.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 0.5H), 4.78-4.39 (m, 0.5H), 4.78-4.39 (m, 4H), 3.96-3.50 (m, 4H), 3.41-3.30 (m, 5H), 2.72-1.98 (m, 7H), 1.92-1.48 (m, 4H), 1.34-1.08 (m, 3H)。
50		LCMS m/z [M+1]: 691.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.67-4.39 (m, 5H), 3.65-3.45 (m, 4H), 2.61-1.98 (m, 10H), 1.88-1.83 (d, J=20Hz, 1H), 1.74-1.68 (m, 10H), 1.65-1.44 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 3H)。
50a		

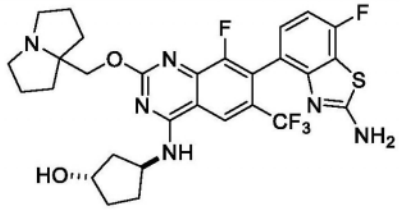
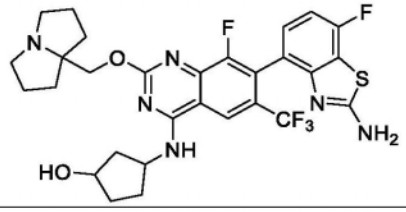
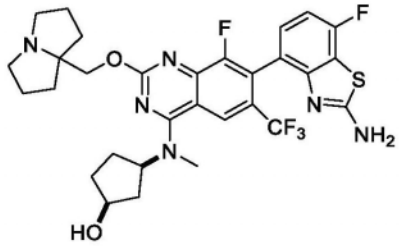
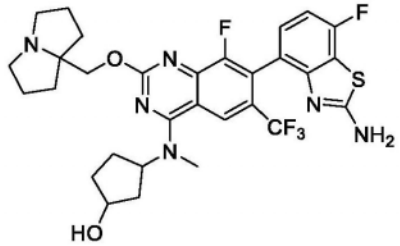
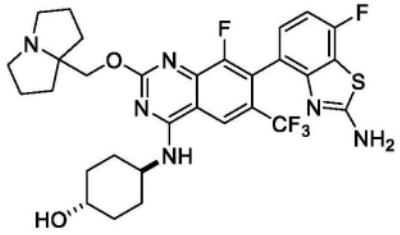
[3813]

化合物编号	结构	分析数据
51		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H), 1.80-1.70 (m, 2H)。
52		LCMS m/z [M+1]: 647.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 12H), 1.90-1.80 (m, 2H)。
53		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 10H), 1.95-1.80 (m, 2H)。
54		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 3H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.95 (m, 11H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)。
55		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.40-4.15 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.95 (m, 10H)。

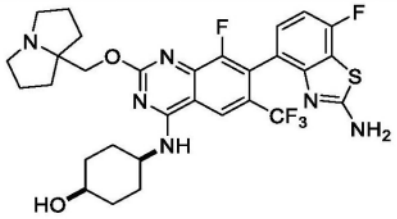
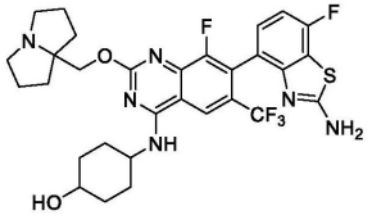
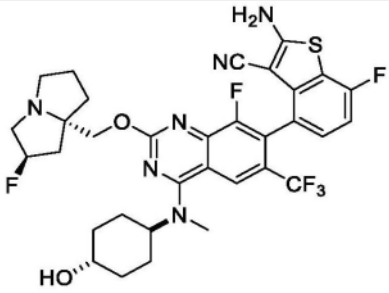
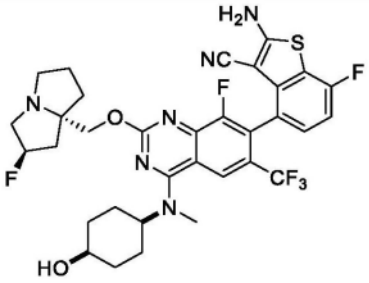
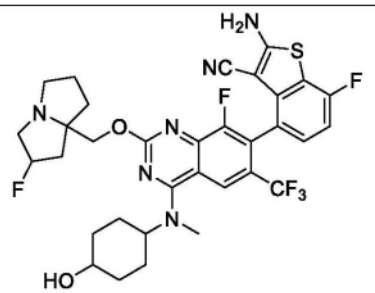
[3814]

化合物编号	结构	分析数据
56		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30-4.00 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 5H), 2.30-1.90 (m, 11H)。
57		LCMS m/z [M+1]: 607.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.14 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.65-4.40 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.35-1.95 (m, 9H)。
58		LCMS m/z [M+1]: 675.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.09 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.60-4.30 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.50-2.00 (m, 6H)。
58a		
60		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-1.70 (m, 14H)。

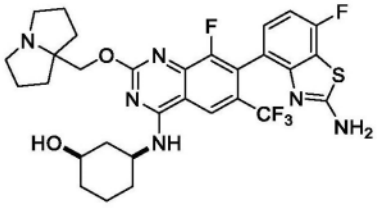
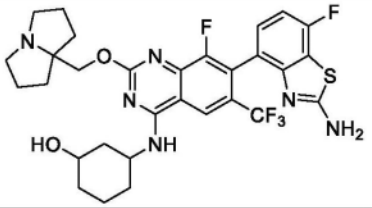
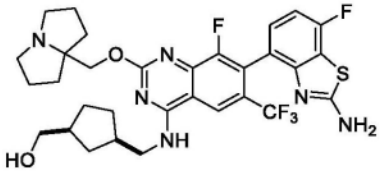
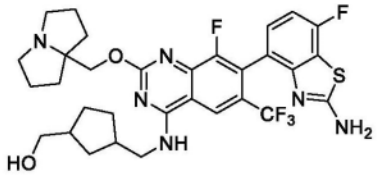
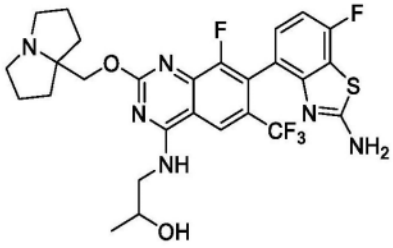
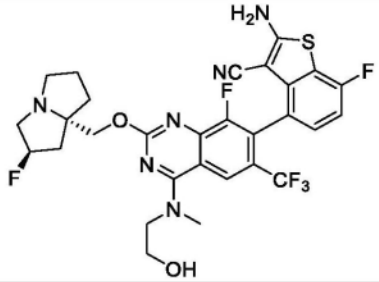
[3815]

化合物编号	结构	分析数据
61		LCMS m/z [M+1]: 621.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.62 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-1.70 (m, 14H)。
61a		
62		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 11H), 1.90-1.80 (m, 3H)。
62a		
63		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.61 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 12H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H)。

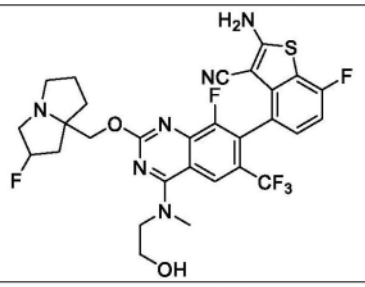
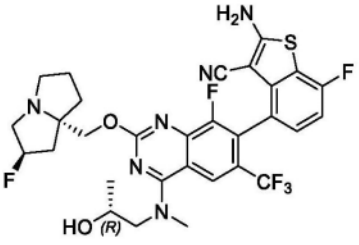
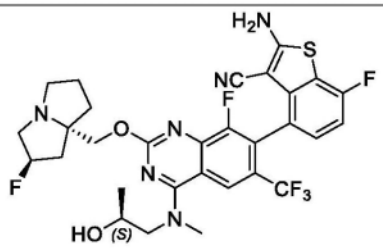
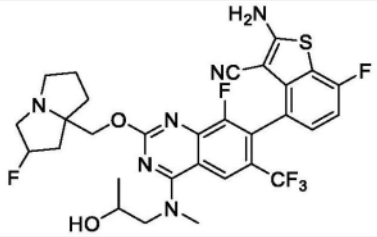
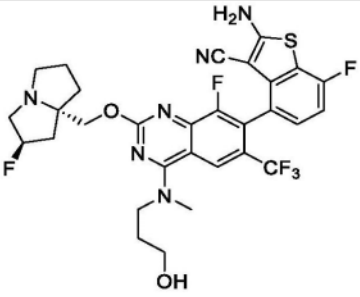
[3816]

化合物编号	结构	分析数据
64		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.65 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-1.70 (m, 16H)。
64a		
65		LCMS m/z [M+1]: 691 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.62-4.78 (m, 3H), 3.87-4.06 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 3H), 1.90-2.73 (m, 13H), 1.45-1.54 (m, 2H)。
66		LCMS m/z [M+1]: 691.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.51-4.71 (m, 3H), 3.87-4.03 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 1.95-2.33 (m, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 4H)。
66a		

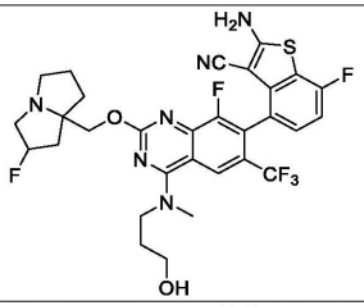
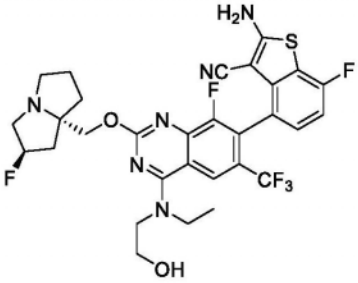
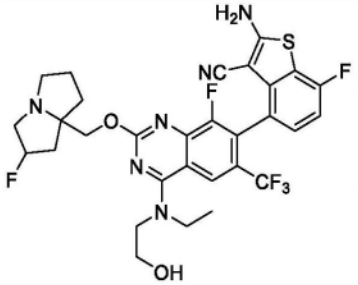
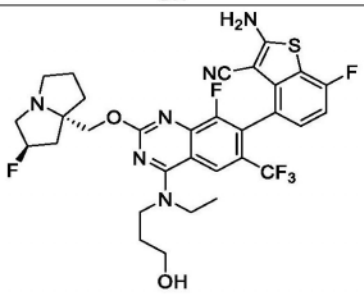
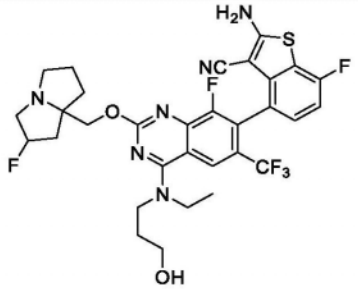
[3817]

化合物编号	结构	分析数据
67		LCMS m/z [M+1]: 635.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.40-1.90 (m, 12H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H)。
67a		
68		LCMS m/z [M+1]: 649.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-2.00 (m, 12H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 1H)。
68a		
69		LCMS m/z [M+1]: 505.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.54 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 8H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
70		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.07-3.86 (m, 6H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.71-2.13 (m, 7H)。

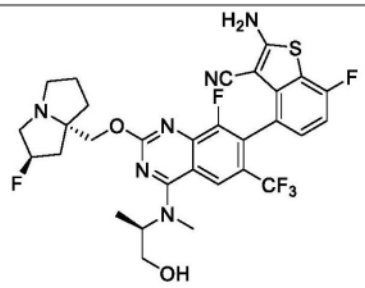
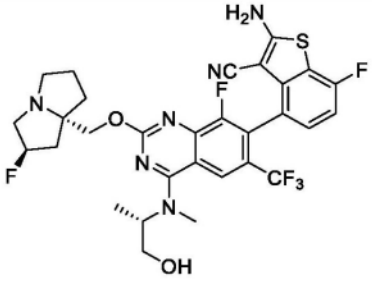
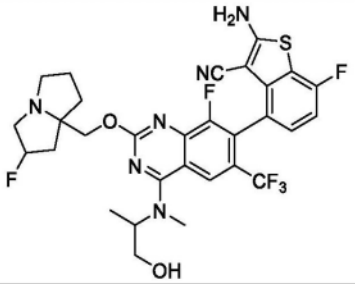
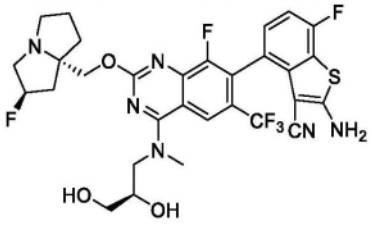
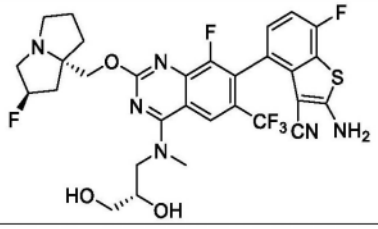
[3818]

化合物编号	结构	分析数据
70a		
71		LCMS m/z [M+1]: 651.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.67-8.57 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 1H), 7.11-6.95 (m, 1H), 5.51-5.28 (m, 1H), 4.55-4.24 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.52-1.89 (m, 6H), 1.39-1.18 (m, 3H)。
72		LCMS m/z [M+1]: 651.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.67-8.60 (d,1H), 8.49 (s,1H), 7.24-7.18 (m,1H), 7.06-6.98 (m,1H), 5.55-5.50 (m, 0.5H), 5.42-5.36 (m, 0.5H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.40-4.30 (m,1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.80-3.57 (m, 6H), 6.30-3.25 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 7H), 1.32-1.24 (d, 3H)。
72a		
73		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.59-4.75 (m, 2H), 3.87-4.06 (m, 5H), 3.71 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.33-2.68 (m, 5H), 2.06-2.09 (m, 3H)。

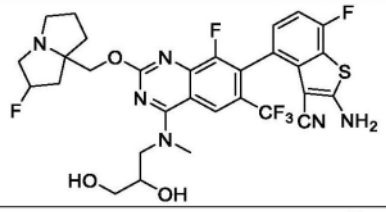
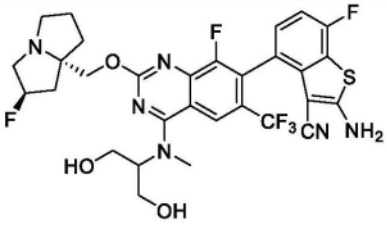
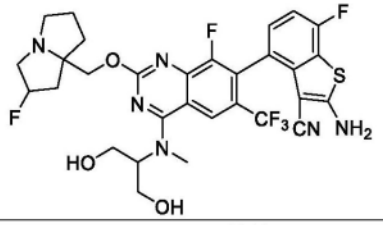
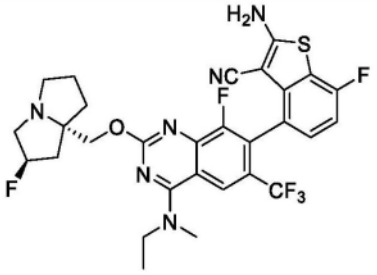
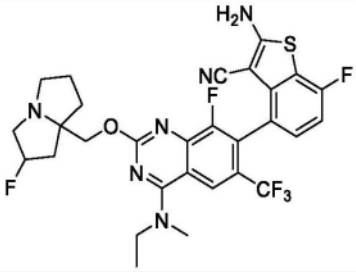
[3819]

化合物编号	结构	分析数据
73a		
74		LCMS m/z [M+1]: 651.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.53 (m, 0.5H), 5.40 (m, 0.5H), 4.45-4.59 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 2.03-2.57 (m, 10H), 1.48-1.52 (m, 3H)。
74a		
75		LCMS m/z [M+1]: 665.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.96-3.863 (m, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.41-1.88 (m, 9H), 1.50 (t, 3H)。
75a		

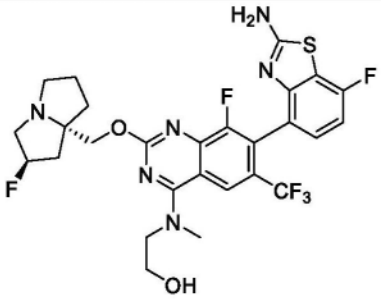
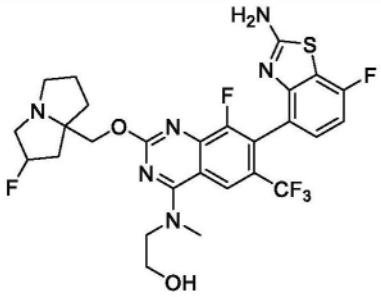
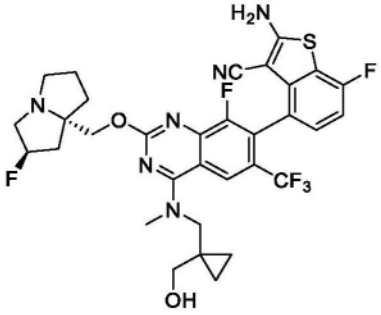
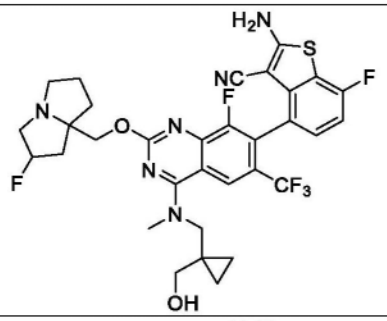
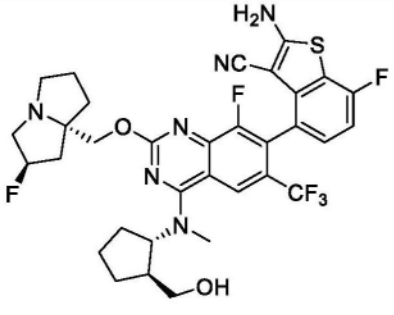
[3820]

化合物编号	结构	分析数据
76		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 0.5H), 5.35-5.34 (m, 0.5H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.73-3.49 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 3H), 3.22-3.20 (m, 1H) 2.42-1.99 (m, 7H), 1.36-1.29 (m, 5H)。
77		LCMS m/z [M+1]: 652.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.47-5.46 (m, 0.5H), 5.34-5.32 (m, 0.5H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 3.38-3.37 (m, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 4H) 1.35-1.32 (m, 3H)。
77a		
78		LCMS m/z [M+1]: 667.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.61 (s,1H), 7.23-7.19 (m,1H), 7.04-6.98 (m,1H), 5.53-5.50 (m,0.5H), 5.40-5.37 (m, 0.5H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.92-3.84 (m,1H), 3.72-3.57 (m, 7H), 2.59-2.32 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 1H)。
79		LCMS m/z [M+1]: 667 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.73-

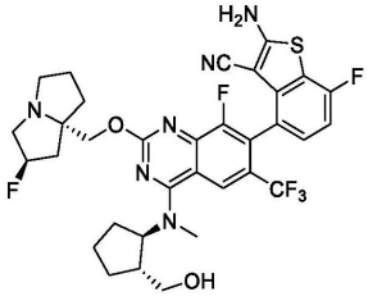
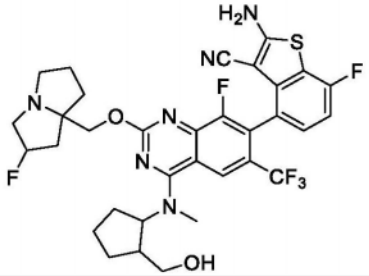
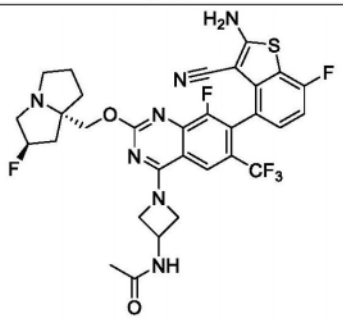
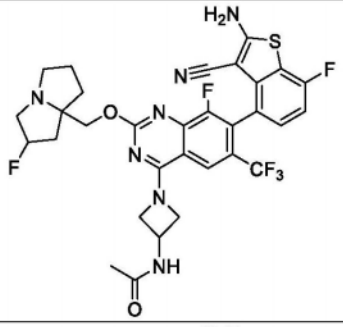
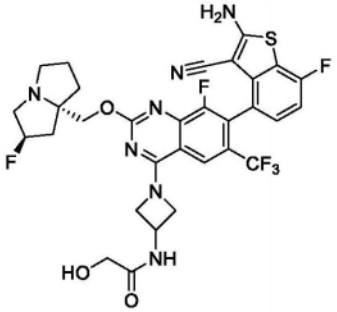
[3821]

化合物编号	结构	分析数据
		3.58 (m, 6H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.62-2.04 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H)。
79a		
80		LCMS m/z [M+1]: 667 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.55 (m, 0.5H), 5.42 (m, 0.5H), 4.98 (m, 1H), 4.74-4.44 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42-1.94 (m, 8H)。
80a		
81		LCMS m/z [M+1]: 621.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.44 (t, 3H)。
81a		

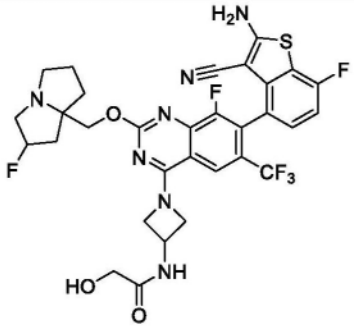
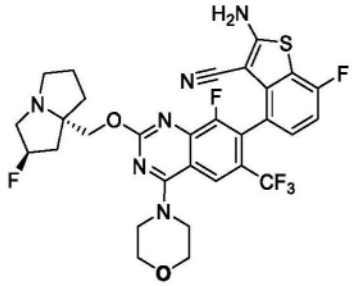
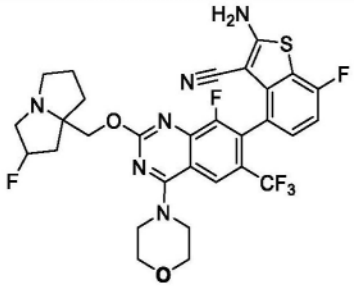
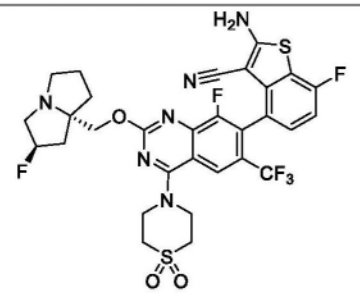
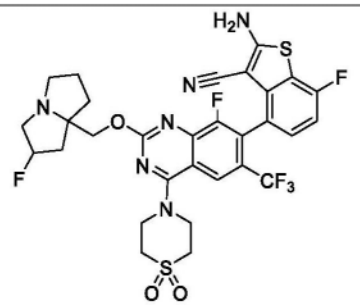
[3822]

化合物编号	结构	分析数据
82		LCMS m/z [M+1]: 613.3 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 0.5H), 7.18 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.82-3.60 (m, 6H), 2.61-2.03 (m, 7H)。
82a		
83		LCMS m/z [M+1]: 677 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.29-4.40 (m, 2H), 3.94-4.07 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 1.91-2.35 (m, 8H), 1.36 (d, 2H), 0.58-0.75 (m, 4H)。
83a		
86		LCMS m/z [M+1]: 691.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.55 (d, J=3.6 Hz, 0.54H), 5.42 (s, 0.53H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.88-3.53 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 2.60-1.63 (m, 14H), 1.61-1.52 (m, 1H)。

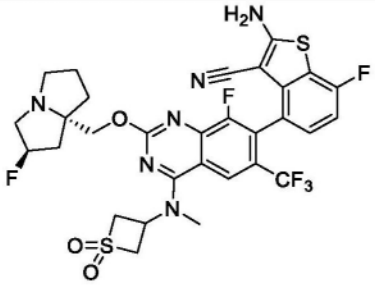
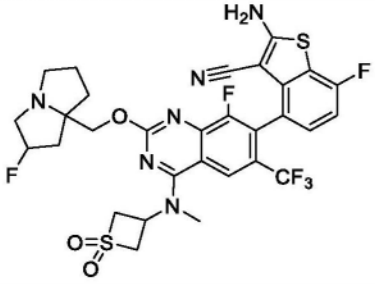
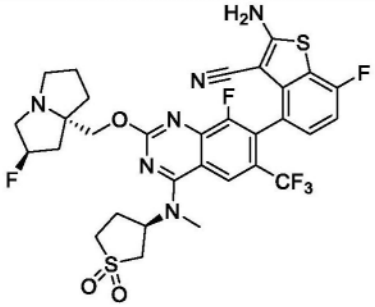
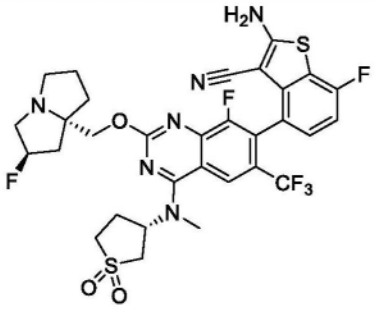
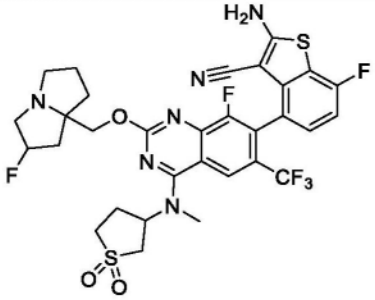
[3823]

化合物编号	结构	分析数据
87		LCMS m/z [M+1]: 691.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, 1H), 5.42 (m, 0.5H), 5.28 (m, 0.5H), 4.90-4.93 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52-3.61 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 5H), 2.18-2.40 (m, 2H), 1.57-1.97-2.07 (m, 7H)。
87a		
88		LCMS m/z [M+1]: 675.7 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.77-4.82 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.07-2.37 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 3H)。
88a		
89		LCMS m/z [M+1]: 691.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.80 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.90-5.15 (m, 5H), 4.52-4.75 (m, 2H), 3.81-4.09 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.21-2.49 (m, 3H) 1.92-2.20 (m, 2H)。

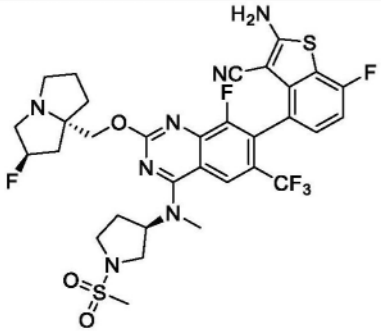
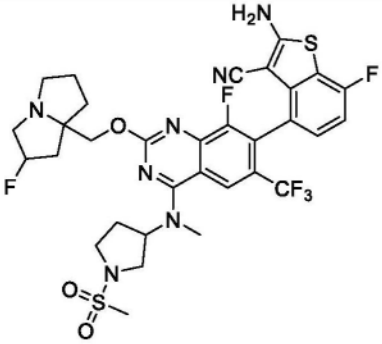
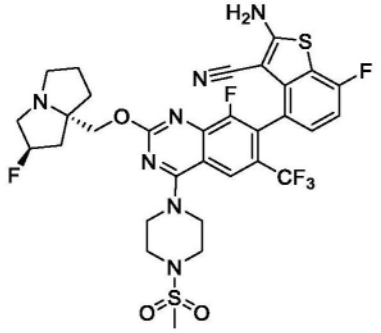
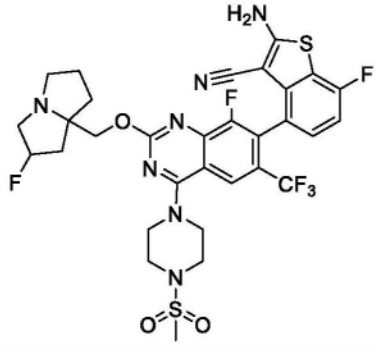
[3824]

化合物编号	结构	分析数据
89a		
90		LCMS m/z [M+1]: 649 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (S, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 4.59-4.75 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 11H), 3.43-3.47 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H)。
90a		
91		LCMS m/z [M+1]: 697.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.60-4.81 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 3H), 3.88-4.08 (m, 3H), 3.41-3.58 (m, 4H), 2.33-2.79 (m, 8H)。
91a		

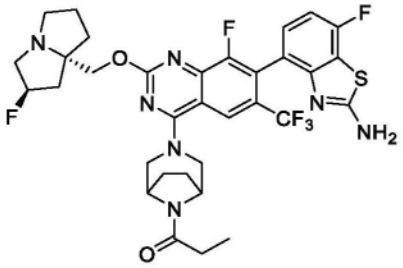
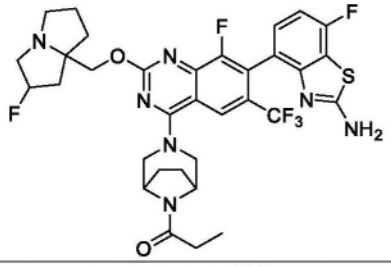
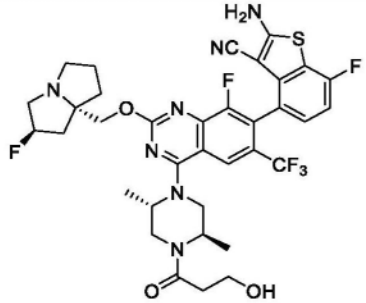
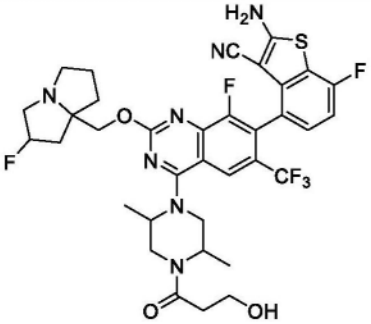
[3825]

化合物编号	结构	分析数据
92		
92a		
93		LCMS m/z [M+1]: 711.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 0.5H), 5.47-5.37 (m, 1.5H), 4.63-4.49 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.75-1.96 (m, 9H)。
94		LCMS m/z [M+1]: 711.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.68-1.99 (m, 9H)。
94a		

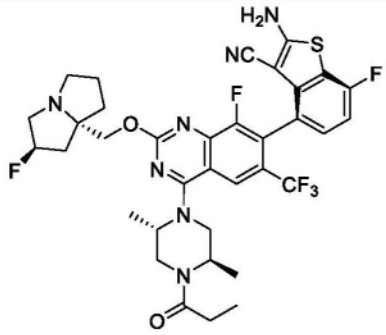
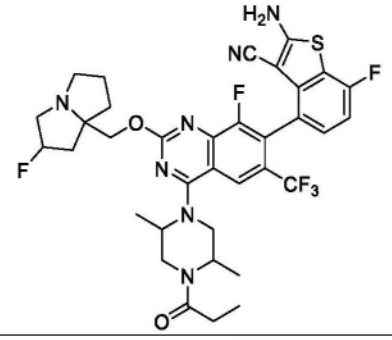
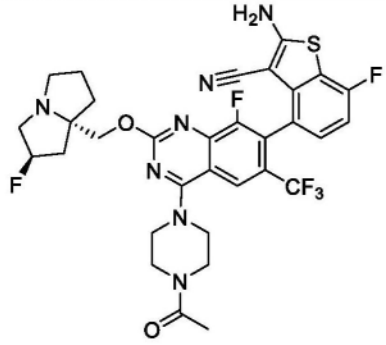
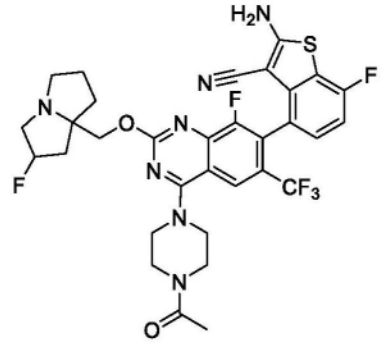
[3826]

化合物编号	结构	分析数据
95		LCMS m/z [M+1]: 741.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 0.5H), 8.32 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.46-3.49 (m, 7H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H)。
95a		
96		LCMS m/z [M+1]: 726.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.51 (s, 0.61H), 5.38 (s, 0.51H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 3H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.58-2.03 (m, 7H)。
96a		

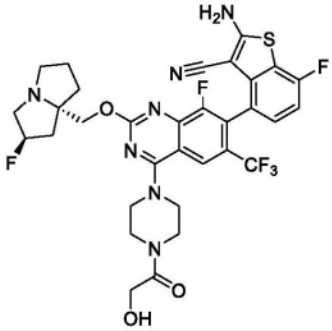
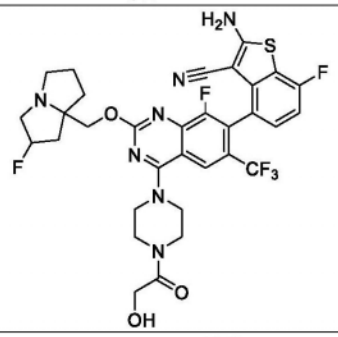
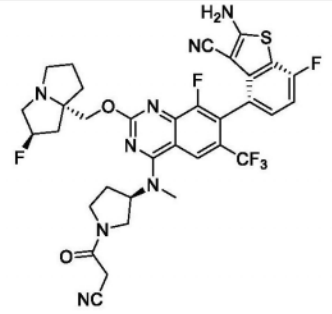
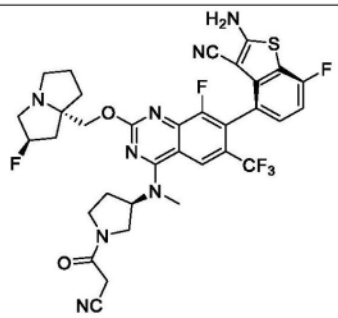
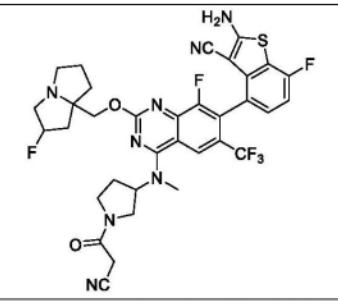
[3827]

化合物编号	结构	分析数据
97		LCMS m/z [M+1]: 706.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.50 (m, 6H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.25-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
97a		
98		LCMS m/z [M+2]/2: 376.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.50-4.25 (br s, 1H), 4.23-4.12 (m,1 H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.70-3.58 (m,1H), 3.55-3.45 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 3H)。
98a		

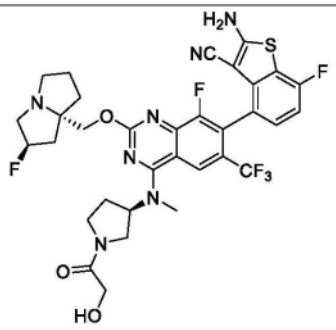
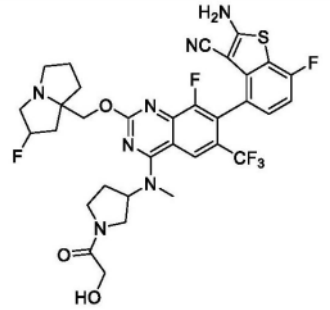
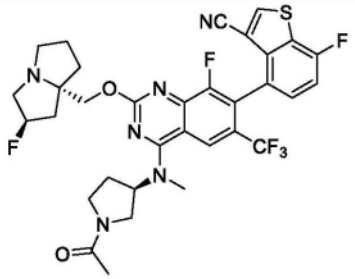
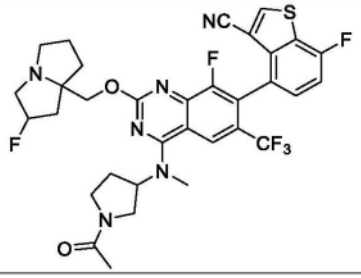
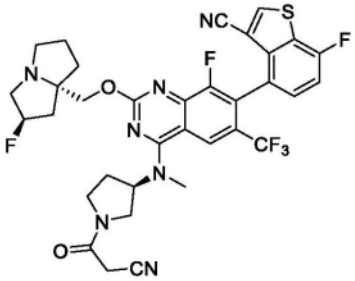
[3828]

化合物编号	结构	分析数据
99		LCMS m/z [M+1]: 732.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.75-2.00 (m, 8H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 3H), 1.30-1.12 (m, 3H)。
99a		
100		LCMS m/z [M+1]: 690.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.42H), 5.23 (s, 0.64H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 4H), 3.82 (d,J=10Hz, 4H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.30 (s, 2H)。
100a		

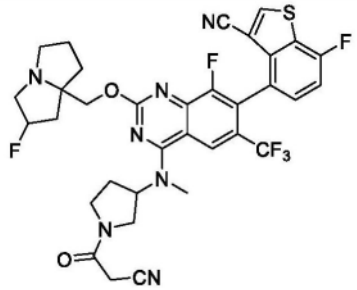
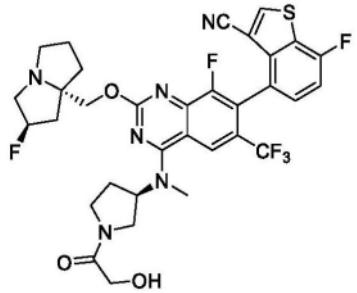
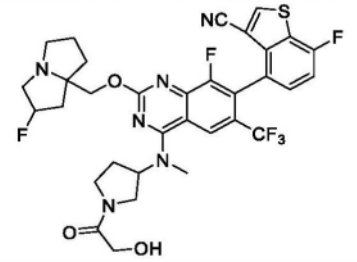
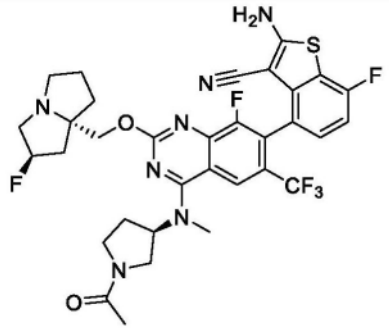
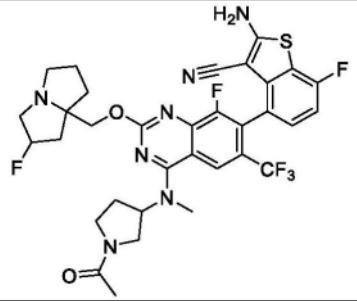
[3829]

化合物编号	结构	分析数据
101		LCMS m/z [M+1]: 706.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05-7.00 (s, 1H), 5.49 (s, 0.42H), 5.35 (s, 0.54H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 5H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.50-2.04 (m, 6H)。
101a		
102		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.15-3.80 (m, 7H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.26-2.12 (m, 1H)。
103		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.70-3.40 (m, 6H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.22-2.10 (m, 1H)。
103a		

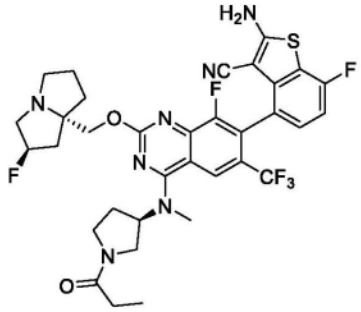
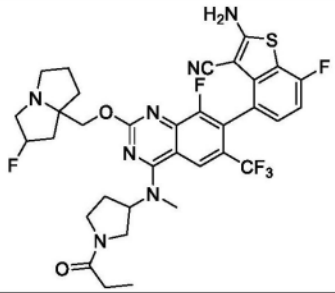
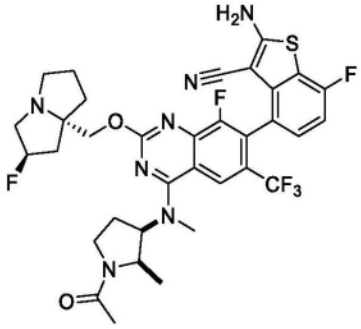
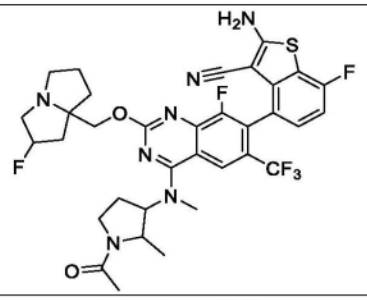
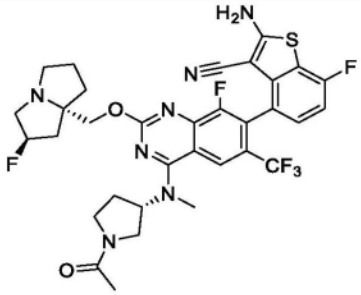
[3830]

化合物编号	结构	分析数据
104		LCMS m/z [M+1]: 729.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 59 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.10-3.75 (m, 5H), 3.70-3.40 (m, 6H), 2.80-2.30 (m, 7H), 2.22-2.10 (m, 1H)。
104a		
105		LCMS m/z [M+1]: 689.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.50-5.28 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 5H), 2.75-2.30 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 4H)。
105a		
106		LCMS m/z [M+1]: 714.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 56.4 Hz, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.05-3.80 (m, 4H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 4H), 2.55-2.30 (m, 7H),

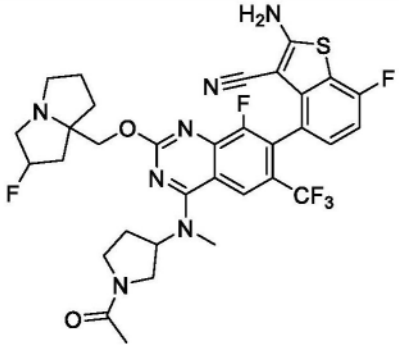
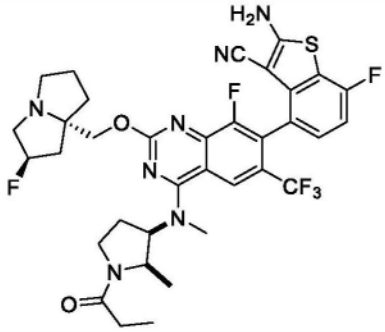
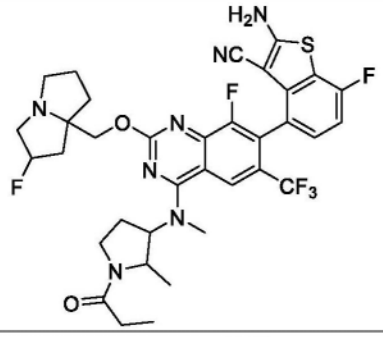
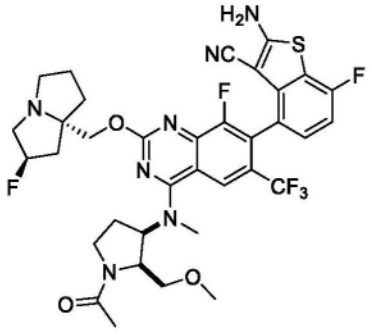
[3831]

化合物编号	结构	分析数据
		2.25-2.10 (m, 1H)。
106a		
107		LCMS m/z [M+1]: 705.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 57.6 Hz, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 3H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.15-3.70 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 5H), 2.80-2.00 (m, 8H)。
107a		
112		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 3H), 5.40-5.19 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.76-2.33 (m, 5H), 2.30-2.04 (m, 6H)。
112a		

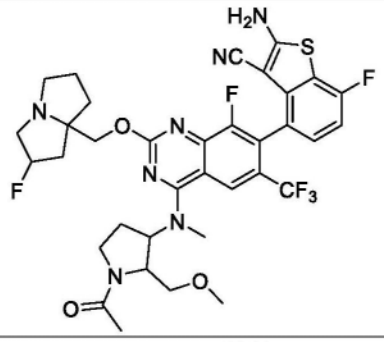
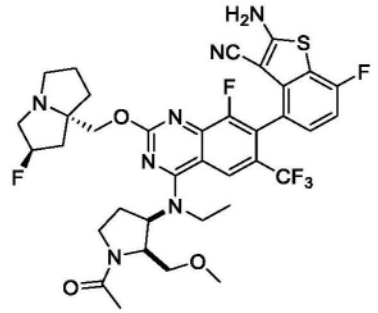
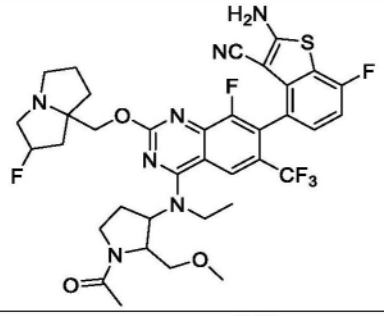
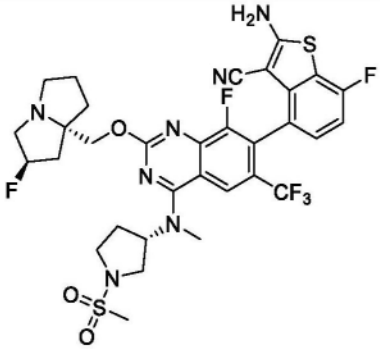
[3832]

化合物编号	结构	分析数据
113		LCMS m/z [M+1]: 718.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.49-5.19 (m, 3H), 4.61-4.31 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.86-3.83(m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 6H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.49-1.95 (m, 10H), 1.18-1.14 (m, 3H)。
113a		
114		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.53-5.53 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 6H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.18-1.17 (m, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H)。
114a		
115		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.22-5.40 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.47-3.72 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.13-2.20 (m,

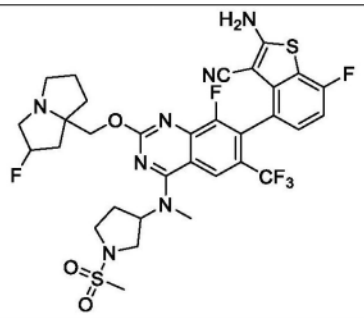
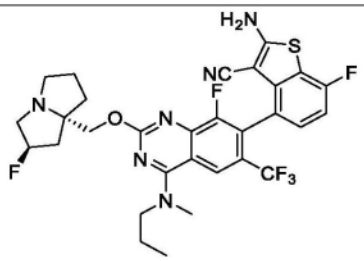
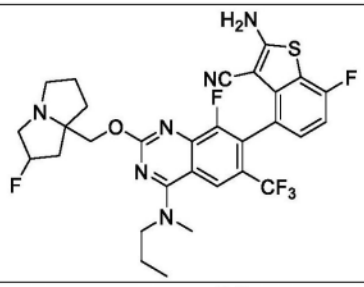
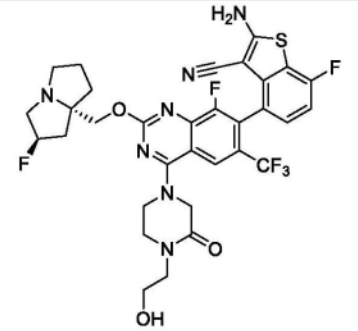
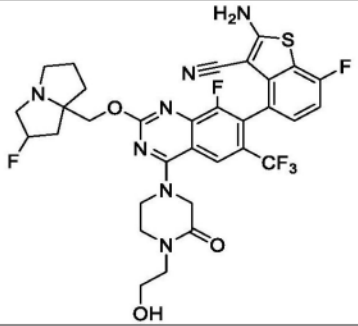
[3833]

化合物编号	结构	分析数据
		1H), 2.05-2.13 (d, 3H), 1.75-2.05 (m, 4H)。
115a		
116		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.50-5.33 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 3.62-3.43 (m, 7H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.23-2.03 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.19-1.04 (m, 6H)。
116a		
117		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37(d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 2H), 3.81-3.61 (m, 6H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 6H), 3.03 (t, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.35-1.89 (m, 11H)。

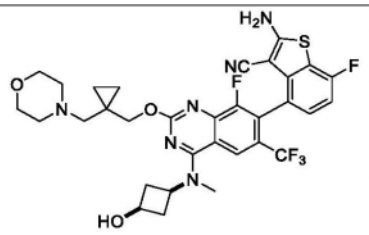
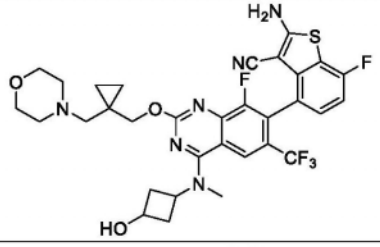
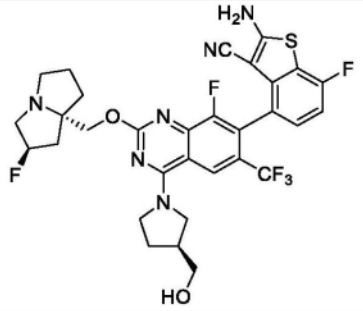
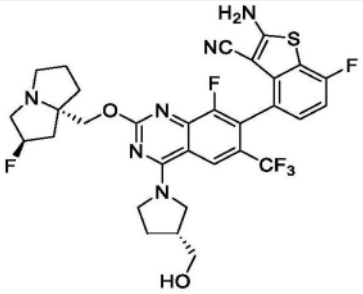
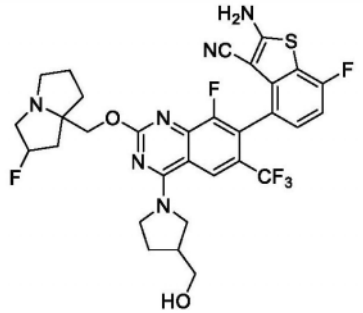
[3834]

化合物编号	结构	分析数据
117a		
118		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 2H), 4.19-4.39 (m, 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.54-3.72 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.68-2.94 (m, 3H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.19-2.49 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.88-2.07 (m, 3H), 1.35-1.53 (m, 3H)。
118a		
119		LCMS m/z [M+1]: 740.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.22-5.42 (m, 4H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.38 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.35-2.53 (m, 2H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.18 (t, 2H), 1.97-2.07 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H)。

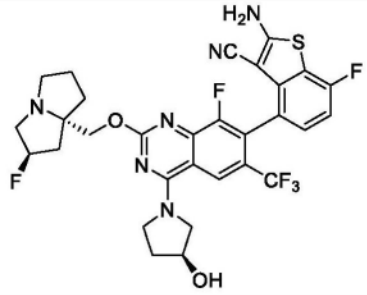
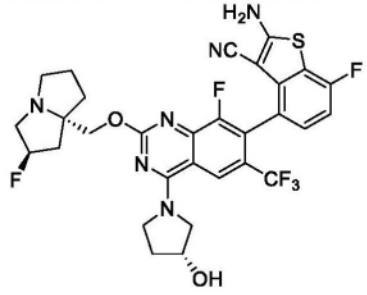
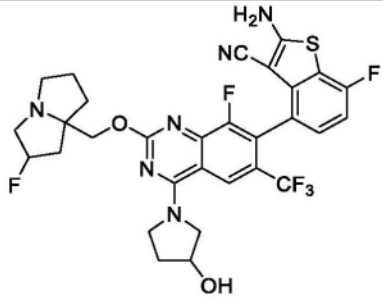
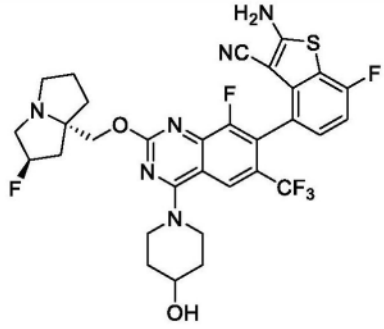
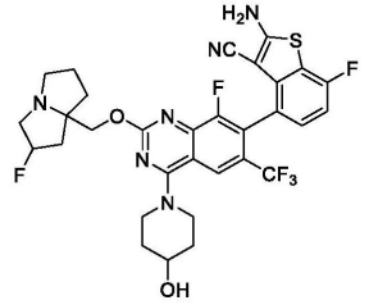
[3835]

化合物编号	结构	分析数据
119a		
120		LCMS m/z [M+1]: 635 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 4.38-4.61 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.59-3.76 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 1.99-2.63 (m, 6H), 1.83-1.99 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。
120a		
121		LCMS m/z [M+1]: 706.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.65 (s, 1H), 4.53-4.16 (m, 3H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.66-3.34 (m, 3H), 3.29-3.07 (m, 5H), 2.95-2.65 (m, 2H), 2.52-1.80 (m, 6H)。
121a		

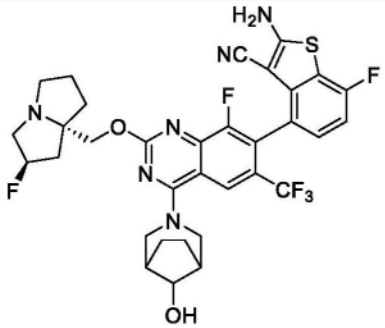
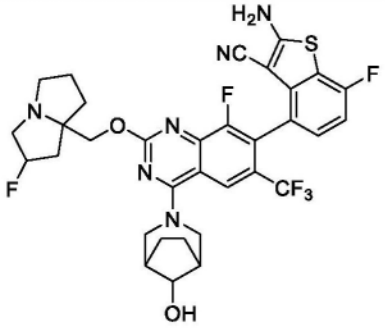
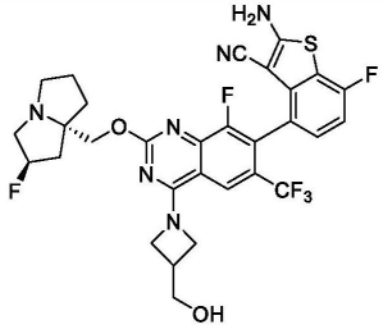
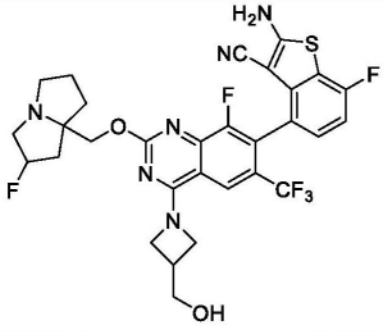
[3836]

化合物编号	结构	分析数据
122		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.43-4.44 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H),4.05-4.09 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.61-2.87 (m, 8H), 2.24-2.27 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 3H), 0.74-0.77 (m, 2H), 0.55-0.57 (m, 2H)。
122a		
123		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.59 (d, J=3.6 Hz, 0.52H), 5.46 (d, J=3.6 Hz, 0.53H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.17-3.62 (m, 9H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.71-1.91 (m, 9H)。
124		LCMS m/z [M+1]: 663.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 3H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.45-1.76 (m, 10H)。
124a		

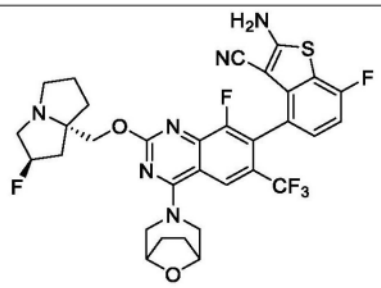
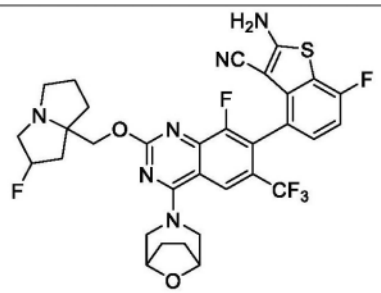
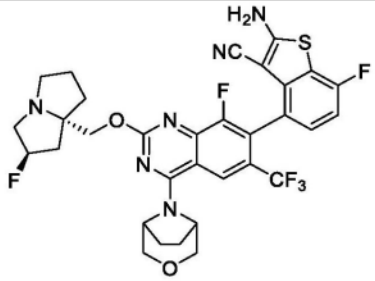
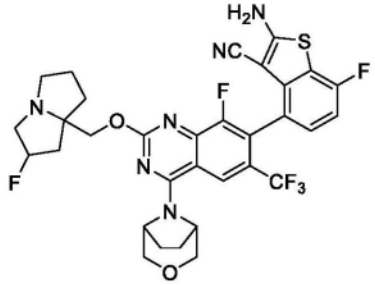
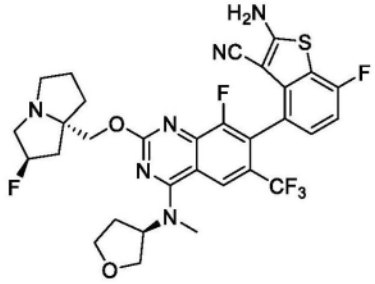
[3837]

化合物编号	结构	分析数据
125		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.52 (s, 0.47H), 5.38 (s, 0.50H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.14-3.56 (m, 7H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.48-2.02 (m, 8H)。
126		LCMS m/z [M+1]: 649.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.28-4.06 (m, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.42-1.85 (m, 10H)。
126a		
127		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.6H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.74-3.48 (m, 5H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.59-2.03 (m, 8H), 1.78-1.70 (m, 2H)。
127a		

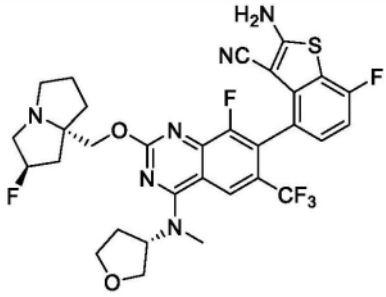
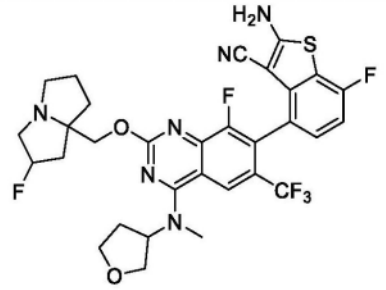
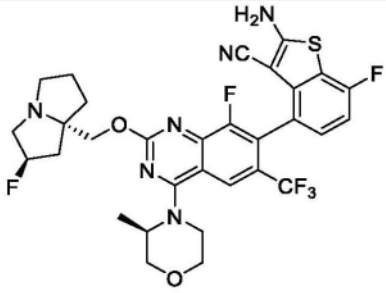
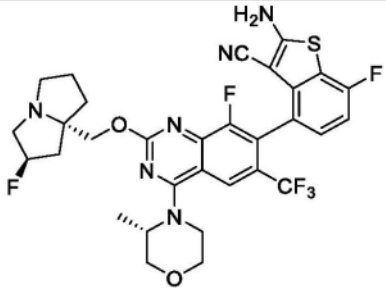
[3838]

化合物编号	结构	分析数据
128		LCMS m/z [M+1]: 689.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H)。
128a		
129		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.59 (s, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 3.81-3.82 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 1.88-2.41 (m, 8H)。
129a		

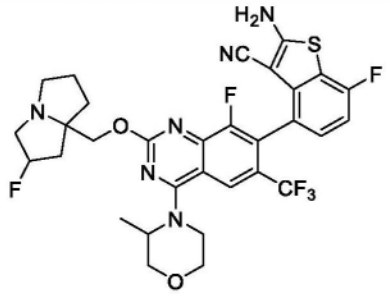
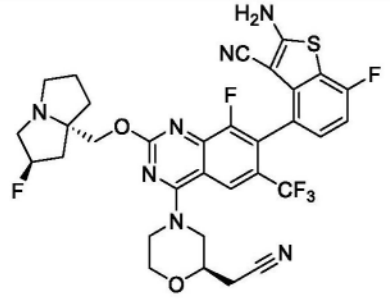
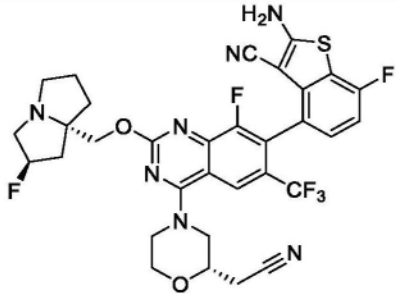
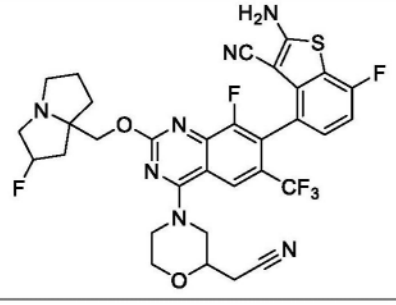
[3839]

化合物编号	结构	分析数据
130		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.42-4.55 (m, 3H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.82-2.02 (m, 6H)。
130a		
131		LCMS m/z [M+1]: 675.1 1H NMR (400 MHz, DMCO) 8.08 (t, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 4.80 (d, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.76 (t., 2H), 3.00-3.08 (m, 3H), 2.81-2.89 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 7H), 1.76-1.84 (m, 3H)。
131a		
132		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.31-5.43 (s, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.40-3.55 (d, 3H), 3.17-

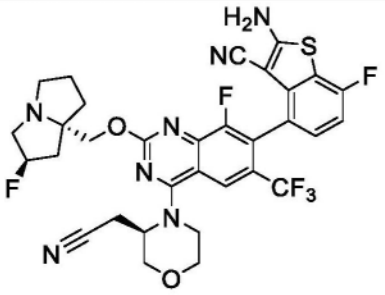
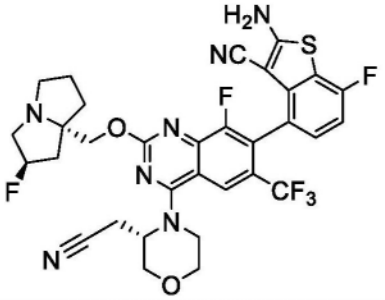
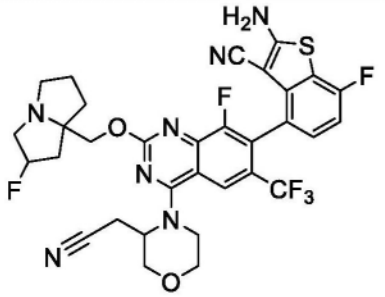
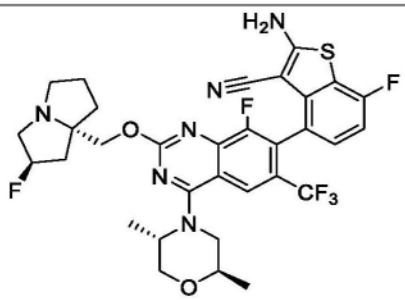
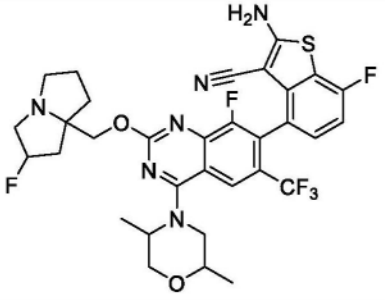
[3840]

化合物编号	结构	分析数据
		3.27 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 4H), 1.83-2.05 (m, 3H)。
133		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.32 (d, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.04-4.18 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 3H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.17-2.38 (m, 5H), 1.86-2.02 (m, 3H)。
133a		
134		LCMS m/z [M+1]: 663 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (t, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.02-4.14 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 3H), 1.76-1.84 (m, 3H), 1.45-1.49 (m, 3H)。
135		LCMS m/z [M+1]: 663 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ 8.07 (t, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.59-4.69 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 3.82-3.97 (m, 2H), 3.54-3.77 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.05 (t, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H), 1.44-1.49 (m, 3H)。

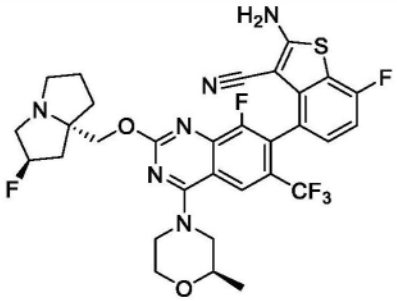
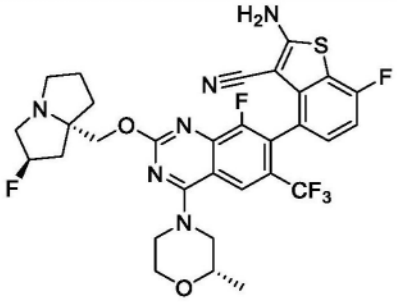
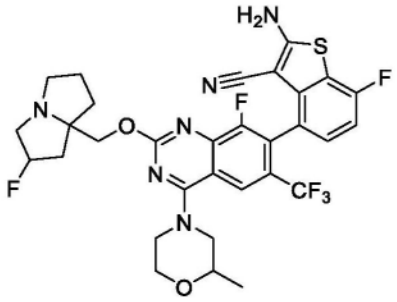
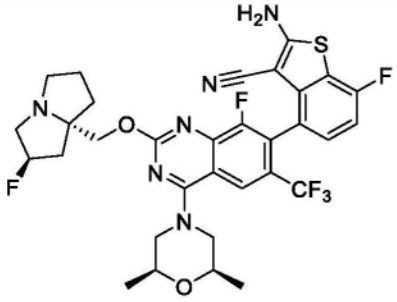
[3841]

化合物编号	结构	分析数据
135a		
136		LCMS m/z [M+1]: 688.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 4.47-4.63 (m, 3H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 3.63-3.84 (m, 5H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.05-2.06 (m, 1H)。
137		LCMS m/z [M+1]: 688.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 3H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.16-2.43 (m, 3H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H)。
137a		

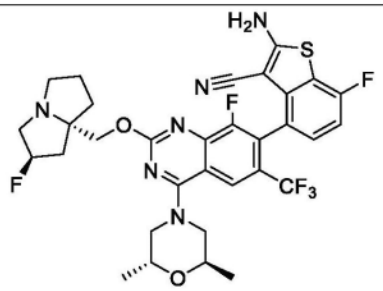
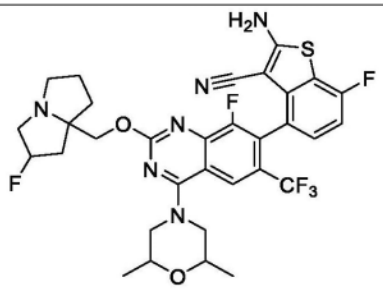
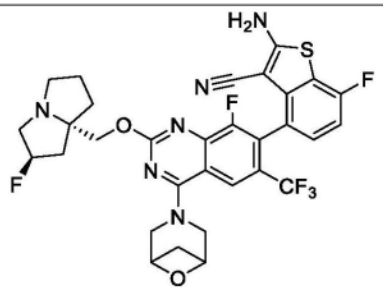
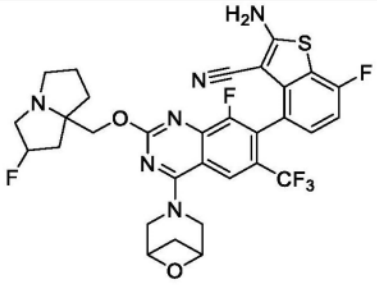
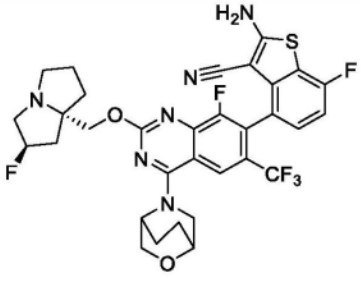
[3842]

化合物编号	结构	分析数据
138		
139		
139a		
140		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.51-5.63 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 3.83-4.48 (m, 8H), 3.30-3.63 (m, 2H), 2.32-2.63 (m, 6H), 1.53-1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28-1.31 (m, 3H)。
140a		

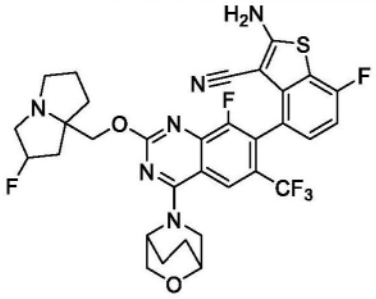
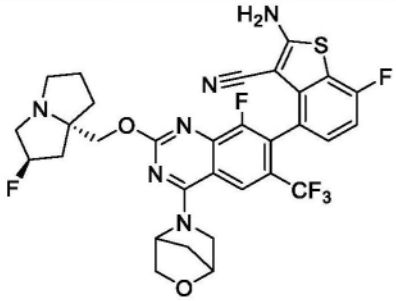
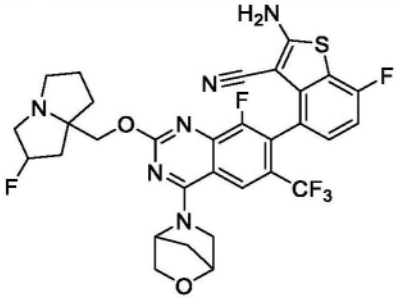
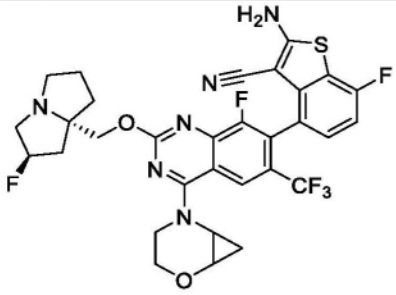
[3843]

化合物编号	结构	分析数据
141		LCMS m/z [M+1]: 663.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.49-5.62 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59-4.75 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 3.47-4.40 (m, 9H), 2.33-2.62 (m, 6H), 1.24 -1.56 (m, 3H)。
142		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.62-4.75 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 2H), 3.71-4.09 (m, 6H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.51-2.78 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。
142a		
143		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.43-4.51(m, 2H), 3.78-4.07 (m, 5H), 3.42-3.52 (s, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 2.54-2.77 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 6H)。

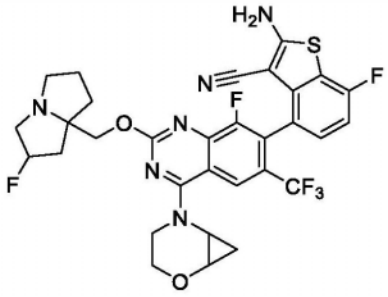
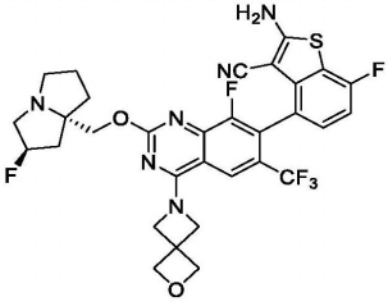
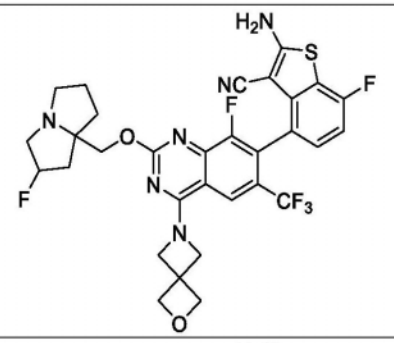
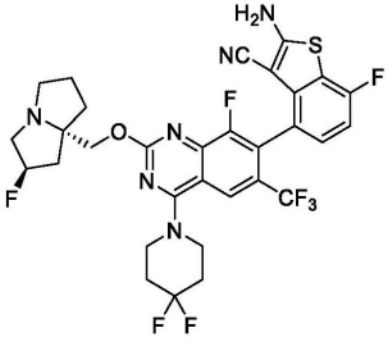
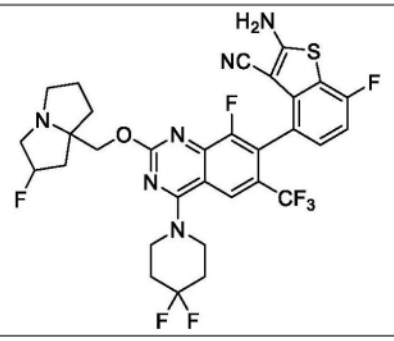
[3844]

化合物编号	结构	分析数据
144		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 6.99-7.07 (t, J = 9.0 Hz,1H), 5.56 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.76 (m, 2H), 4.21- 4.31 (m, 2H), 3.79-4.12 (m, 7H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.55 -2.75 (m, 2H), 2.28-2.48 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 6H)。
144a		
145		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.43-4.59 (m, 5H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.47-3.78 (m, 3H), 1.95-2.56 (m, 8H), 1.29 (s, 2H)。
145a		
146		LCMS m/z [M+1]: 675.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.56-4.75 (m, 3H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 3H), 3.95-4.09 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 2.50- 2.75 (m, 2H), 2.05-2.46 (m, 7H), 1.82-1.93 (s,

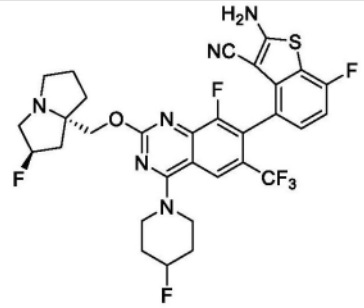
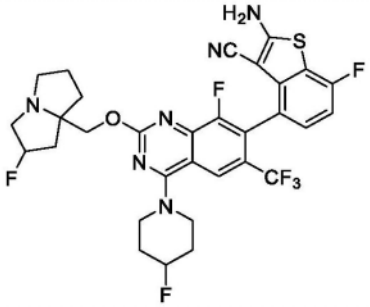
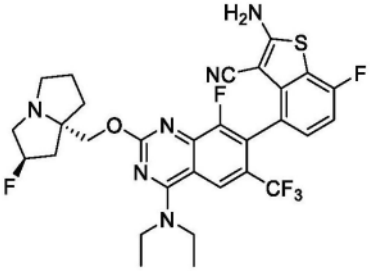
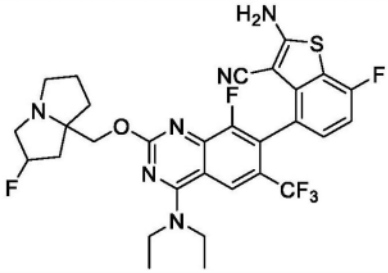
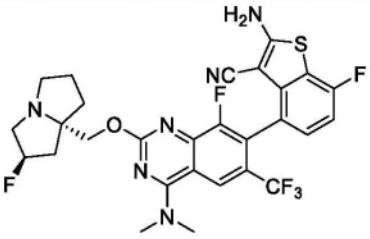
[3845]

化合物编号	结构	分析数据
		1H)。
146a		
147		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J= 50.8 Hz, 1H), 4.60-4.84 (m, 3H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 6H), 3.40-3.55 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 4H)。
147a		
148		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.10-4.36 (m, 3H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 1H), 2.10-2.42 (m, 3H), 1.83-2.06 (m, 3H), 1.12-1.25 (m, 2H)。

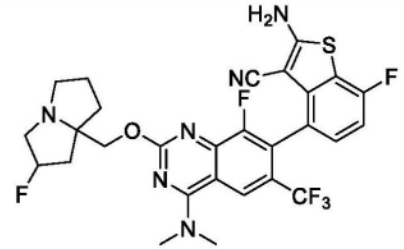
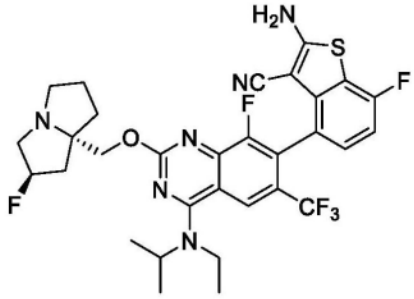
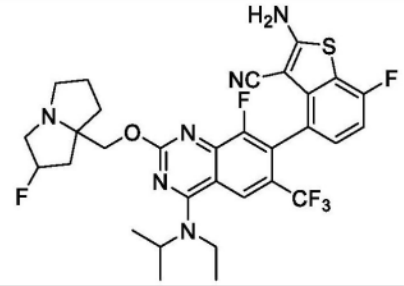
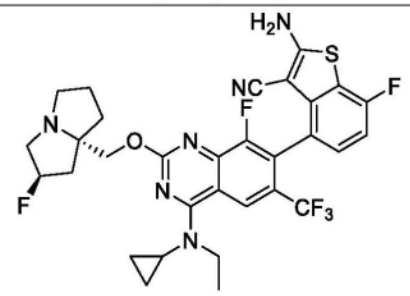
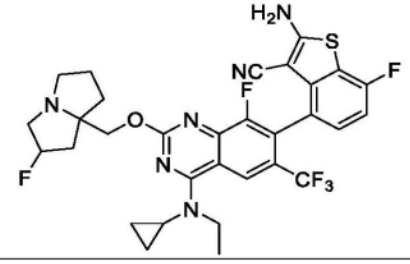
[3846]

化合物编号	结构	分析数据
148a		
149		LCMS m/z [M+1]: 661.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.91 (s, 7H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 3H), 3.19-3.11 (m,1H), 2.50-1.86 (m, 7H)。
149a		
150		LCMS m/z [M+1]: 683.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.12-2.34 (m, 7H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H)。
150a		

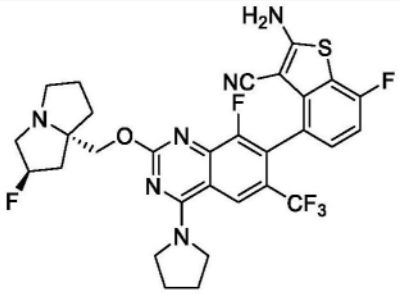
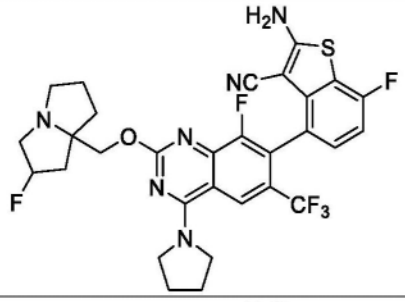
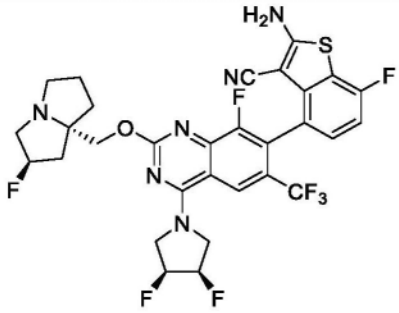
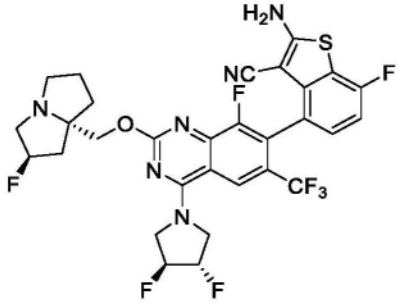
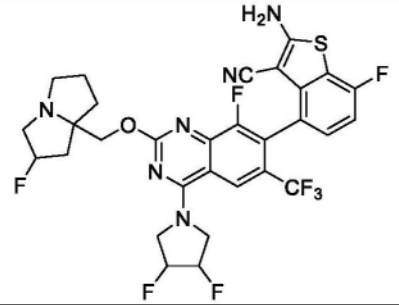
[3847]

化合物编号	结构	分析数据
151		LCMS m/z [M+1]: 665.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.27 (s, 0.5H), 5.14 (s, 0.5H), 4.95 (s, 0.5H), 4.52 (s, 0.5H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 3H), 2.69-2.95 (m, 1H), 2.00-2.26 (m, 5H), 1.78-1.96 (m, 5H)。
151a		
152		LCMS m/z [M+1]: 635.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.44-5.37 (m, 0.5H), 5.30-5.24 (m, 0.5H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 4H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.46-1.83 (m, 7H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 6H)。
152a		
153		LCMS m/z [M+1]: 607.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.352 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.385 (s, 0.5H), 5.252 (s, 0.5H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.57-3.446 (m, 6H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.35-2.13 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 3H)。

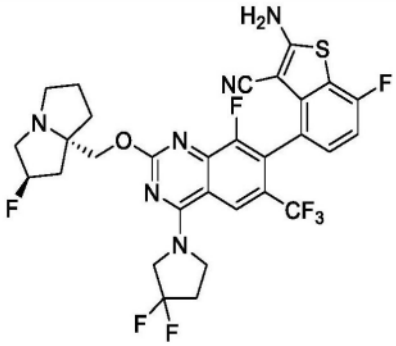
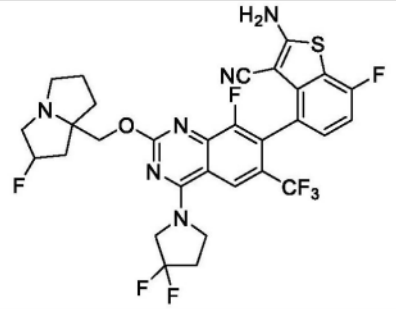
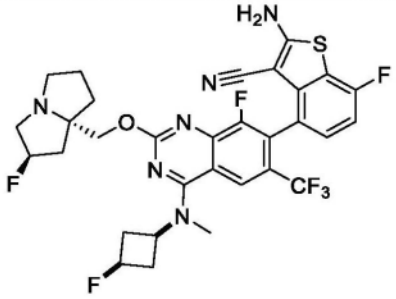
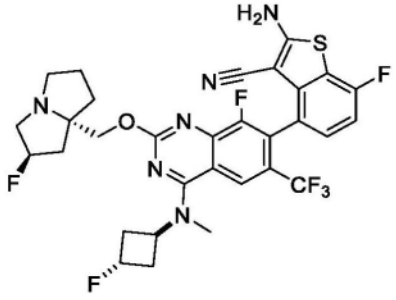
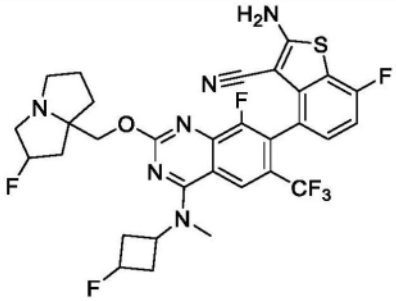
[3848]

化合物编号	结构	分析数据
153a		
154		LCMS m/z [M+1]: 649 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.80-4.86 (m, 2H), 4.18-4.37 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 1.83-2.40 (m, 7H), 1.33-1.48 (m, 9H)。
154a		
155		LCMS m/z [M+1]: 646.9 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.29 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.04-1.10 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H)。
155a		

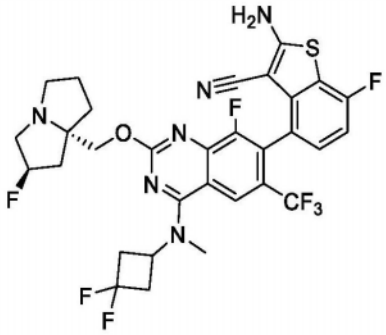
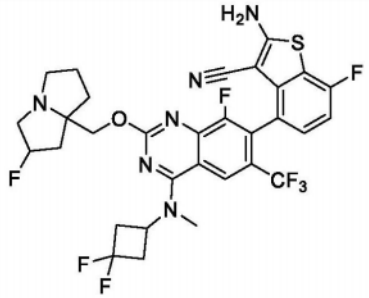
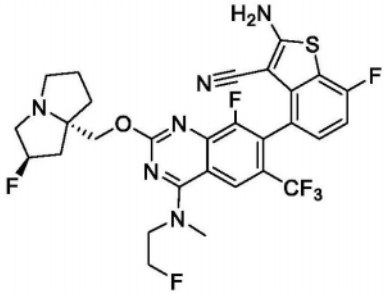
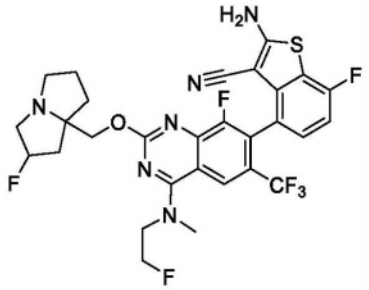
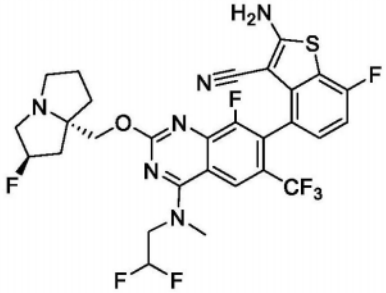
[3849]

化合物编号	结构	分析数据
156		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.42 (s, 0.55H), 5.29 (s, 0.55H), 4.65 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.66-3.38 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.59-1.94 (m, 10H)。
156a		
157		LCMS m/z [M+1]: 669.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.62-5.57 (m, 0.5H), 5.52-5.49 (m, 0.5H), 5.48-5.43 (m, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.53-4.20 (m, 4H), 4.02-3.66 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 1H), 2.70-2.07 (m, 6H)。
158		LCMS m/z [M+1]: 669.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54-5.36 (m, 3H), 4.57-4.39 (m, 5H), 3.66-3.48 (m, 3H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.52-2.01 (m, 6H)。
158a		

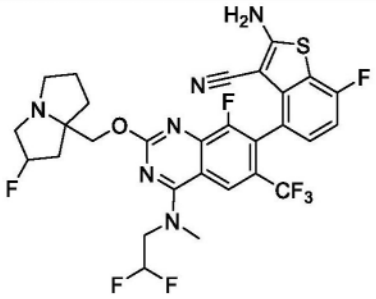
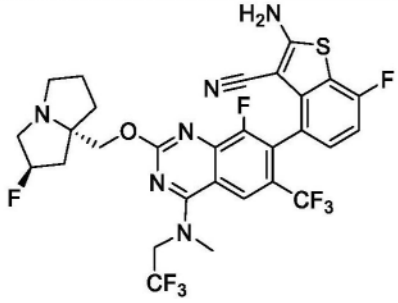
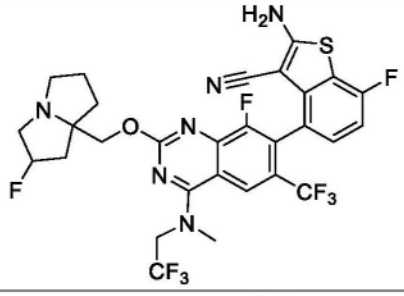
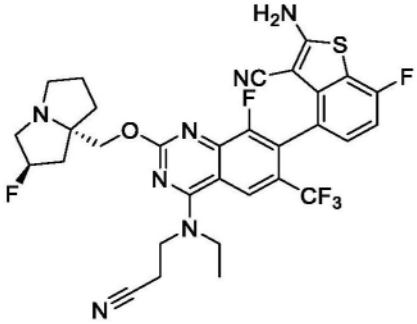
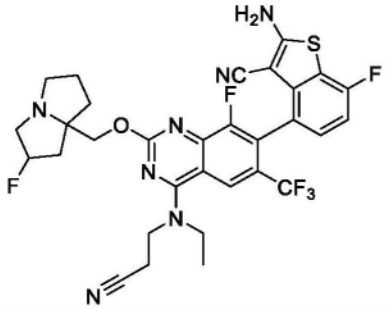
[3850]

化合物编号	结构	分析数据
159		LCMS m/z [M+1]: 669.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.46-4.18 (m, 6H), 3.27-3.07 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.39-1.83 (m, 7H)。
159a		
160		
161		LCMS m/z [M+1]: 655.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.269 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.028 (t, 1H), 5.620 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.317 (s, 0.5H), 5.174 (s, 0.5H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 3H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 6H), 2.52-2.16 (m, 4H)。
161a		

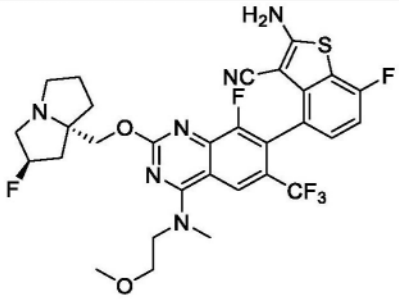
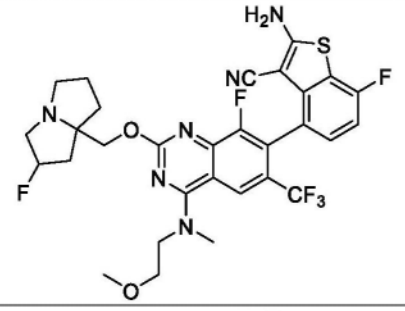
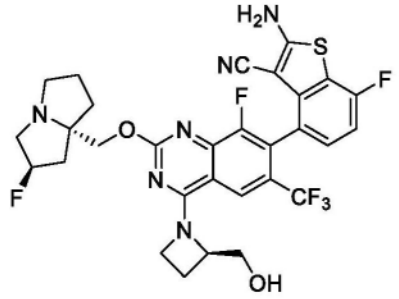
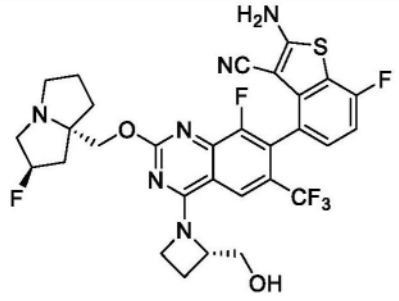
[3851]

化合物编号	结构	分析数据
162		LCMS m/z [M+1]: 683.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25-2.92 (m, 8H), 2.36-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
162a		
163		
163a		
164		LCMS m/z [M+1]: 657.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 0.3H), 6.37-6.39 (m, 0.5H), 6.23-6.25 (m, 0.3H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.22-4.32 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.11-2.39 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H)。

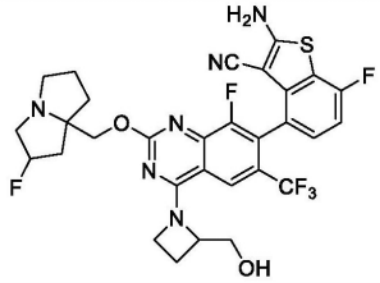
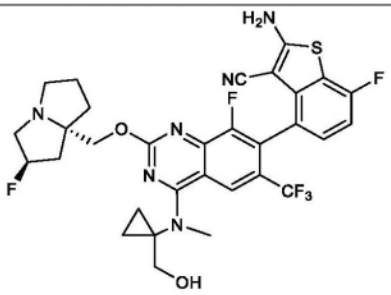
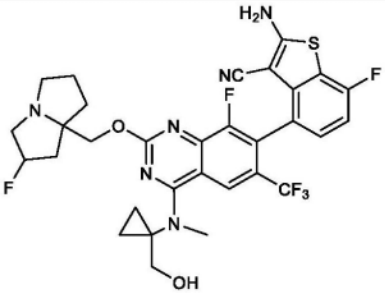
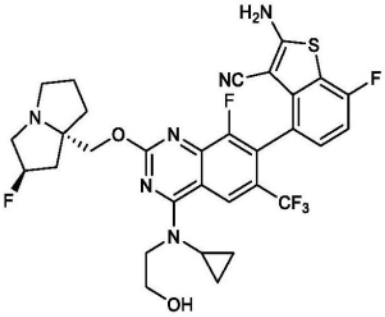
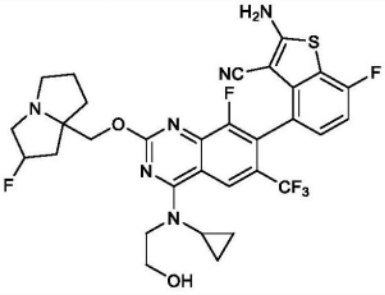
[3852]

化合物编号	结构	分析数据
164a		
165		LCMS m/z [M+1]: 674.7 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.486 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.031 (t, 1H), 5.630 (s, 0.5H), 5.500 (s, 0.5H), 4.87-4.82 (m, 2H), 4.72-4.600 (m, 2H), 4.037-3.862 (m, 3H), 3.766 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.80-2.46 (m, 3H), 2.44-2.30 (m, 3H)。
165a		
166		
166a		

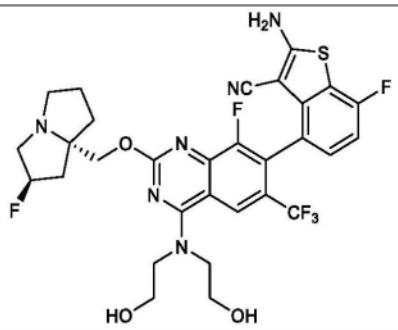
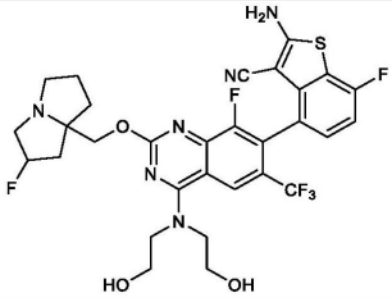
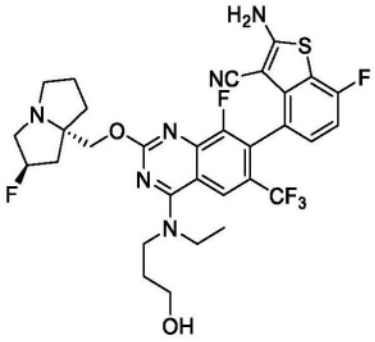
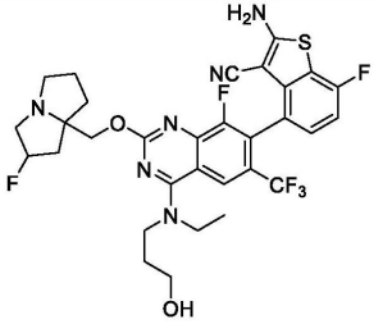
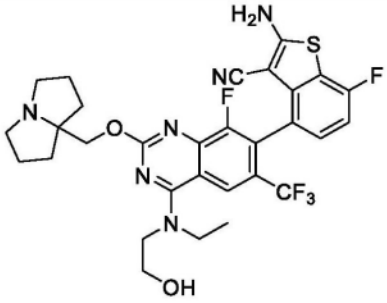
[3853]

化合物编号	结构	分析数据
167		LCMS m/z [M+1]: 651.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.57-4.75 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.77-4.05 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H)。
167a		
168		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.089 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 5.368 (s, 0.5H), 5.231 (s, 0.5H), 4.975 (s, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.802-3.875 (m, 1H), 3.183-3.275 (m, 3H), 2.987-3.053 (m, 1H), 2.605-2.67 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.29-2.395 (m, 1H), 2.07-2.29 (m, 3H), 1.855-2.045 (m, 3H)。
169		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97 (s, 1H), 4.62-4.82 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 3H), 1.82-2.03 (m, 3H)。

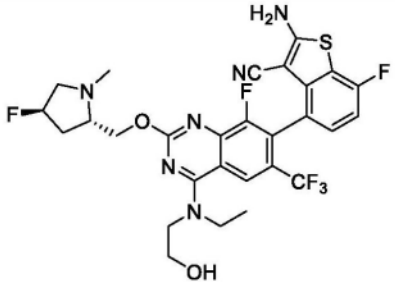
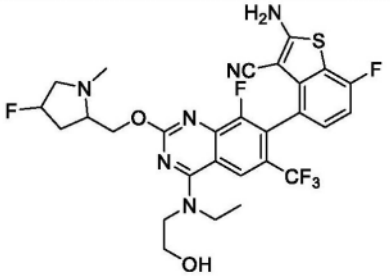
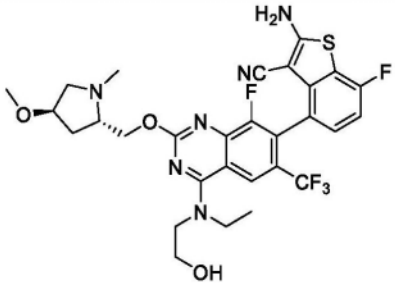
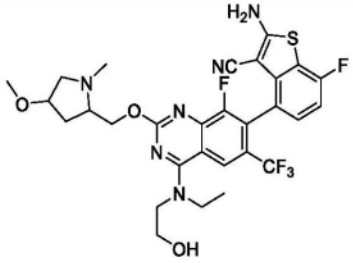
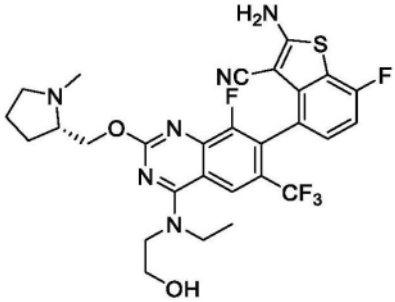
[3854]

化合物编号	结构	分析数据
169a		
170		LCMS m/z [M+1]: 663.1。 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.05 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.01-1.02 (m, 4H)。
170a		
171		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.17-4.28 (m, 3H), 3.95-4.04 (m, 3H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 3H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.10-2.32 (m, 3H), 1.85-1.99 (m, 3H), 1.07-1.10 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)。
171a		

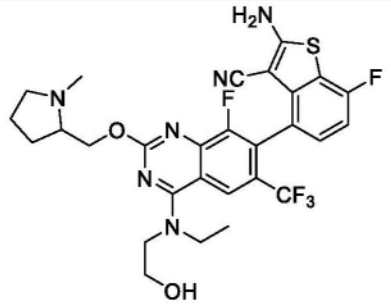
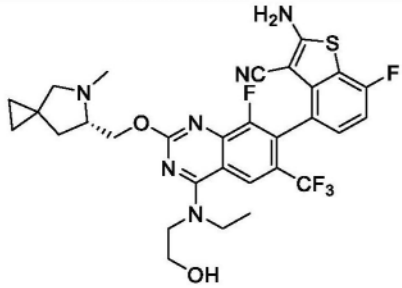
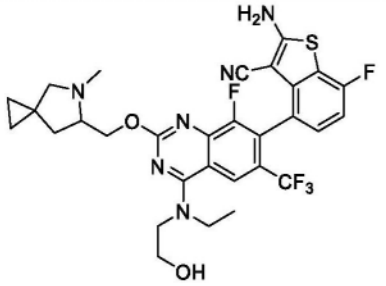
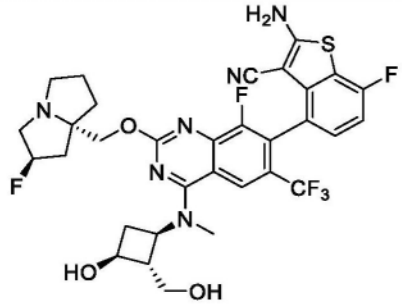
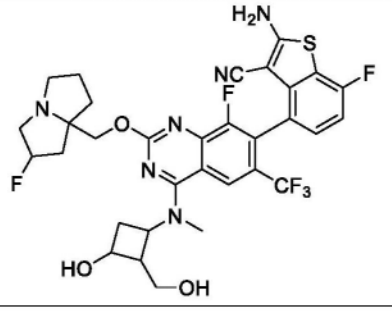
[3855]

化合物编号	结构	分析数据
174		LCMS m/z [M+1]: 667.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 6H), 3.66-3.82 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 2H), 1.81-2.48 (m, 8H)。
174a		
175		LCMS m/z [M+1]: 665.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.96-3.863 (m, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.41-1.88 (m, 9H), 1.50 (t, 3H)。
175a		
176		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.08-3.86 (m, 6H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.22-1.81 (m, 10H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H)。

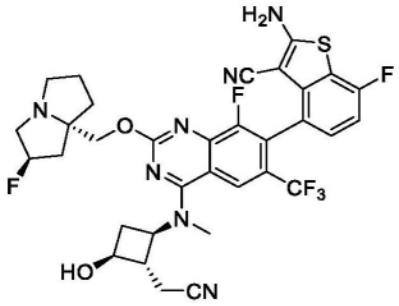
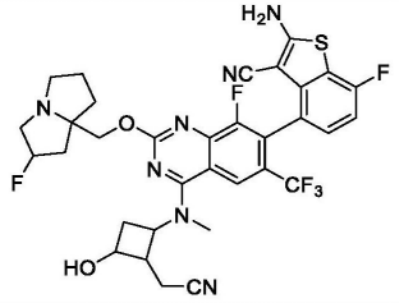
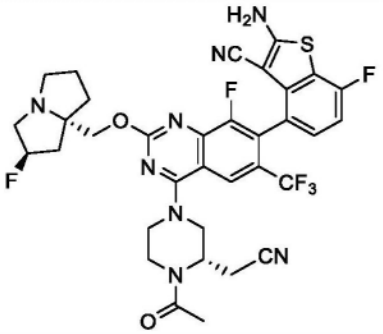
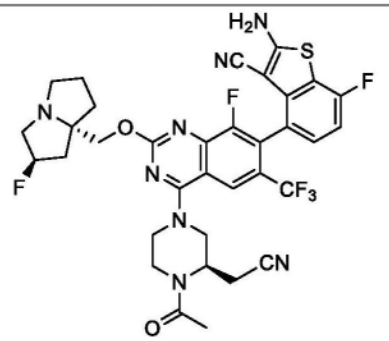
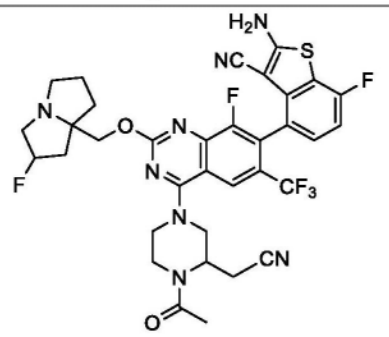
[3856]

化合物编号	结构	分析数据
177		LCMS m/z [M+1]: 625.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.29 (s, 0.61H), 5.15 (s, 0.61H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.03-3.91 (m, 6H), 3.64-3.47 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.65 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 3H)。
177a		
178		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 6H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 4H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 3H)。
178a		
179		LCMS m/z [M+1]: 607.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 5H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 3H), 1.52 (t, J=6.8Hz, 3H)。

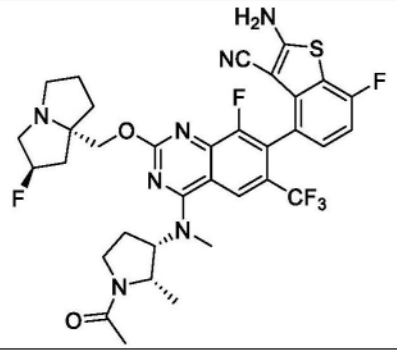
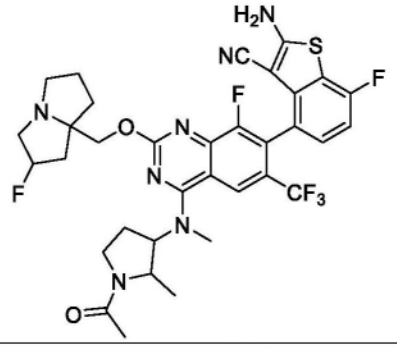
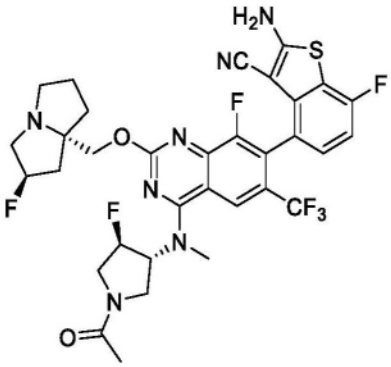
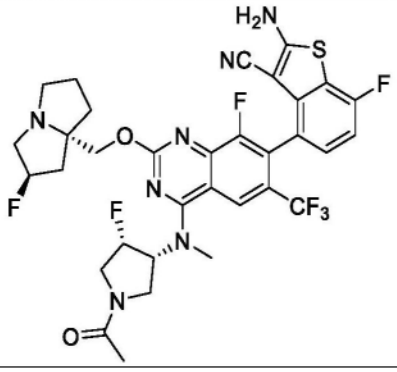
[3857]

化合物编号	结构	分析数据
179a		
180		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56-8.49 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.09-2.57 (m, 6H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 3H), 0.74-0.51 (m, 4H)。
180a		
181		LCMS m/z [M+1]: 693.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53 (s, 0.55H), 5.40 (s, 0.56 H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 3.93-3.59 (m, 7H), 3.51 (m, 3H), 2.79-2.03 (m, 10H)。
181a		

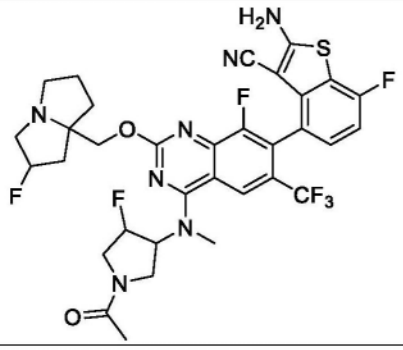
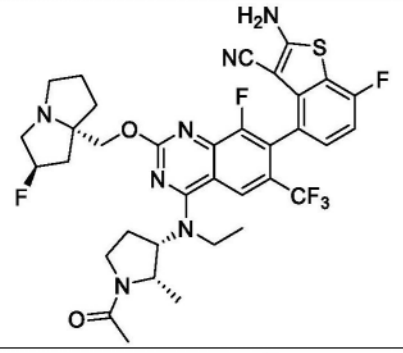
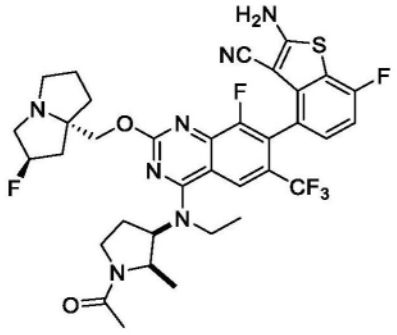
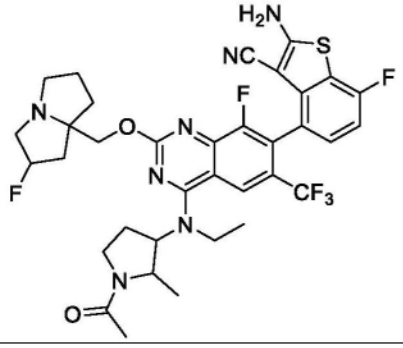
[3858]

化合物编号	结构	分析数据
182		LCMS m/z [M+1]: 702.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.48 (s, 0.56H), 5.35 (s, 0.57H), 4.51-4.43 (m, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 6H), 3.23 (s, 1H), 2.97-2.01 (m, 13H)。
182a		
183		LCMS m/z [M+1]: 729.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.00 (s, 1H), 4.65-4.25 (m, 5H), 4.00-3.65 (m, 4H), 3.20-2.80 (m, 5H), 2.45-2.14 (m, 6H), 2.07-1.89 (m, 3H)。
184		LCMS m/z [M+1]: 729.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.72-4.28 (m, 5H), 4.02-3.35 (m, 5H), 3.23-2.87 (m, 4H), 2.45-2.14 (m, 6H), 2.06-1.91 (m, 3H)。
184a		

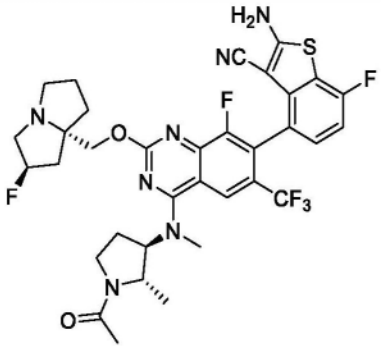
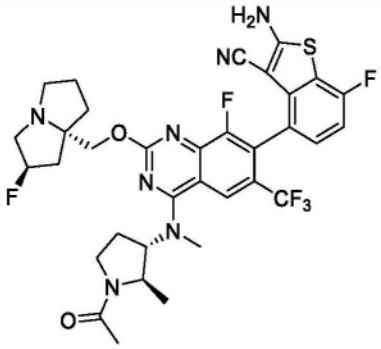
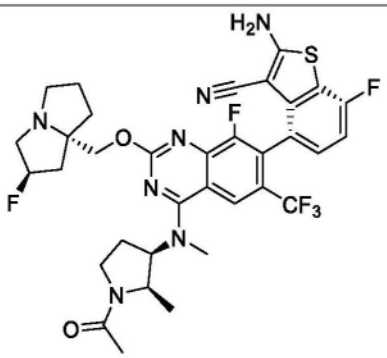
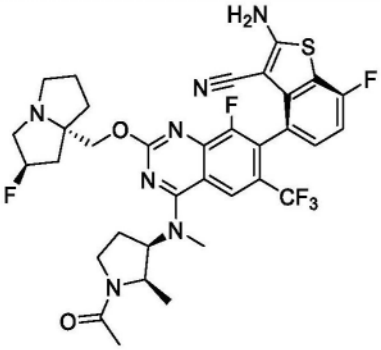
[3859]

化合物编号	结构	分析数据
185		
185a		
186		LCMS m/z [M+1]: 722.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.23-5.25 (m, 1H), 5.15 (s, 0.5H), 4.51 (s, 1H), 3.96-4.24 (m, 3H), 3.53-3.85 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 3H), 3.02-3.13 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.09 (t, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 4H)。
187		LCMS m/z [M+1]: 722.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.80 (d, 0.5H), 5.66 (d, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.28-4.15 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 3H), 3.63 (d, 3H), 3.24 (d, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14 (d, 4H), 2.0.1-1.87 (m, 4H)。

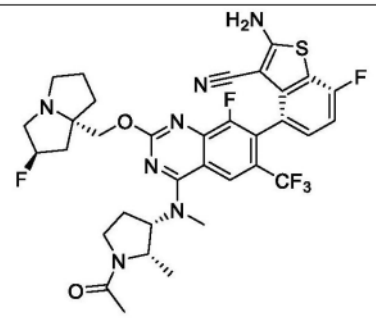
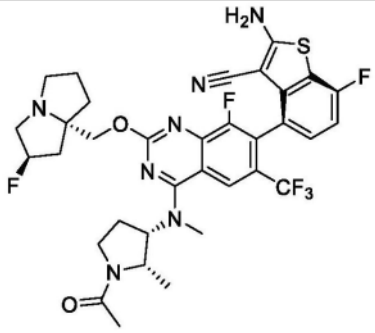
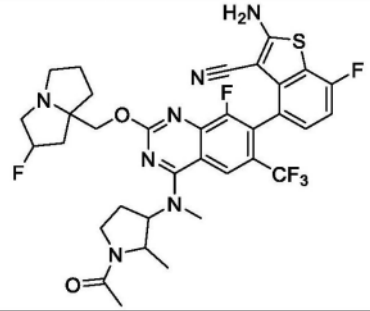
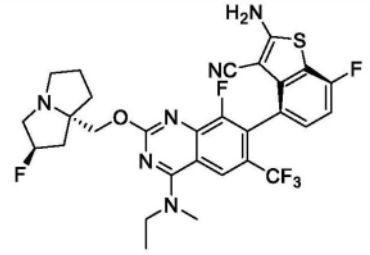
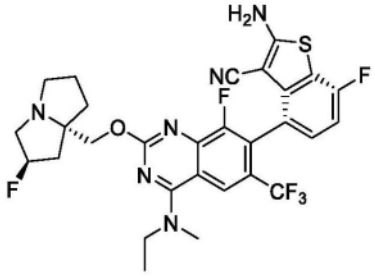
[3860]

化合物编号	结构	分析数据
187a		
188		
189		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CDOD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.70-3.46 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.14-1.80 (m, 7H), 1.44-1.33 (m, 3H), 1.11-1.97 (m, 3H)
189a		

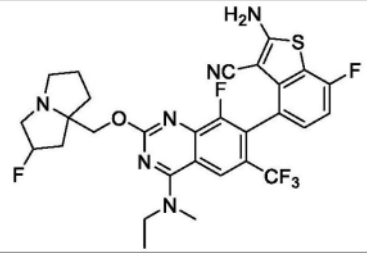
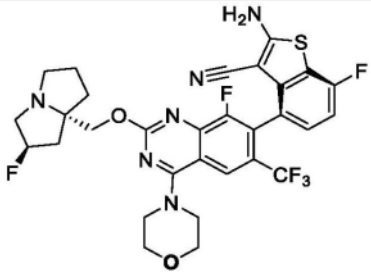
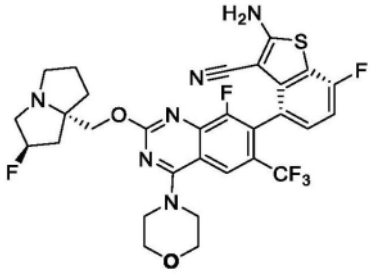
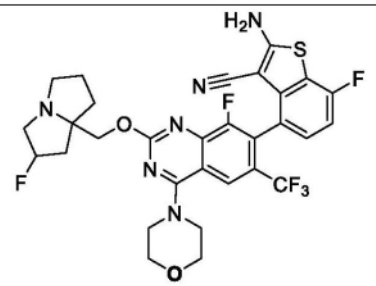
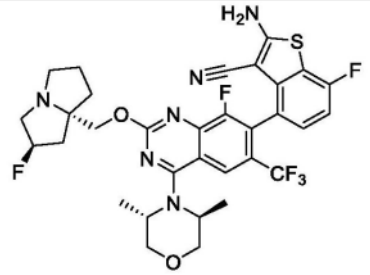
[3861]

化合物编号	结构	分析数据
190		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 7H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H)。
191		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 3H), 2.28-1.91 (m, 7H), 1.50-1.39 (m, 3H)。
192		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.83-4.66 (m, 3H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.71-3.44 (m, 5H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 3H)。
193		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.83-4.60 (m, 3H), 4.08-3.81 (m, 4H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 3H)。

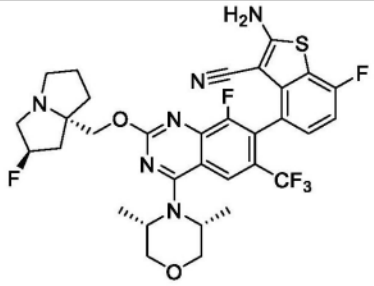
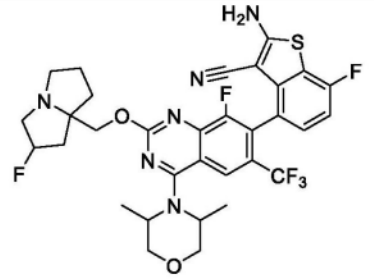
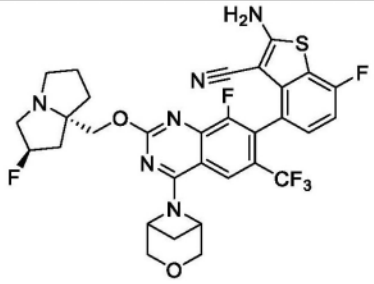
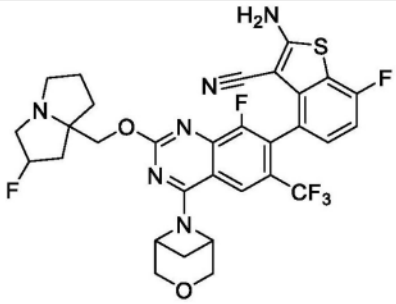
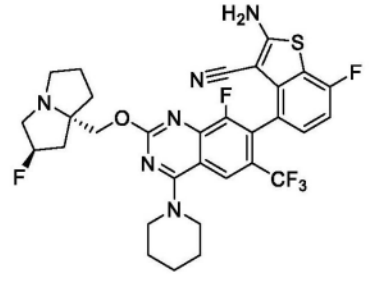
[3862]

化合物编号	结构	分析数据
194		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.80-4.63 (m, 3H), 4.05-3.81 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 3H)。
195		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.62 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.98 (t, 1H), 4.81-4.58 (m, 3H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.71-3.56 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 4H), 1.16-1.05 (m, 3H)。
195a		
196		LCMS m/z [M+1]: 621.0. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
197		LCMS m/z [M+1]: 621.0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 3H), 2.03-1.82 (m,

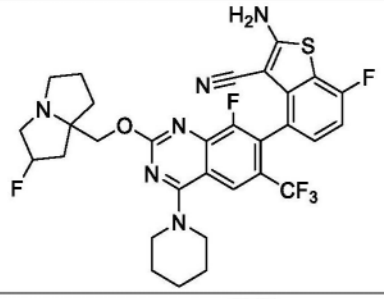
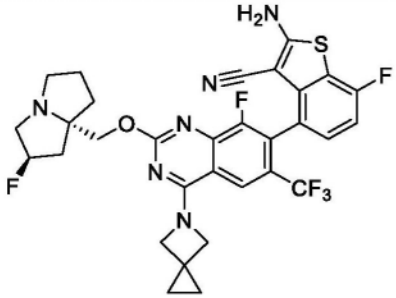
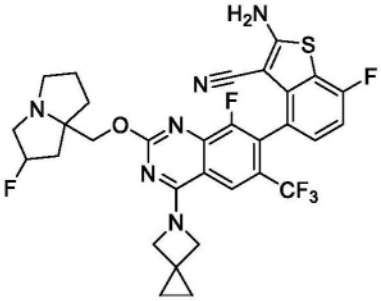
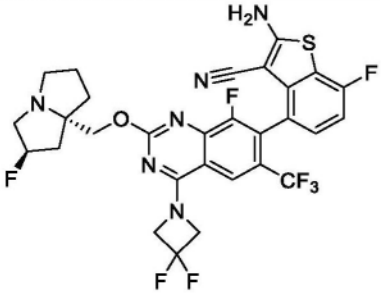
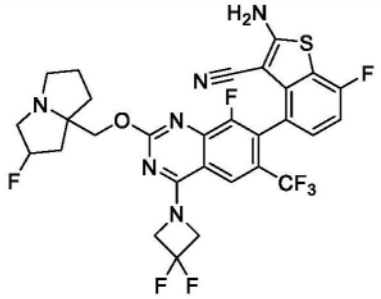
[3863]

化合物编号	结构	分析数据
		3H), 1.44 (t, 3H)。
197a		
198		LCMS m/z [M+1]: 649.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 6H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.82-2.84 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 3H)。
199		LCMS m/z [M+1]: 649.0 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.14 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 6H), 3.02-3.10 (m, 3H), 2.82-2.83 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 3H), 1.77-1.85 (m, 3H)。
199a		
200		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.33 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.12-1.17 (m, 6H)。

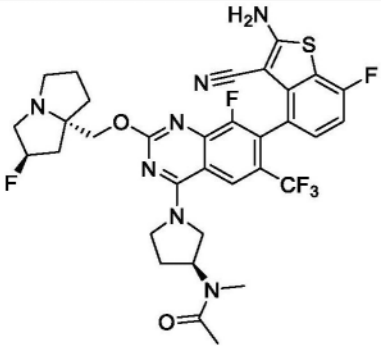
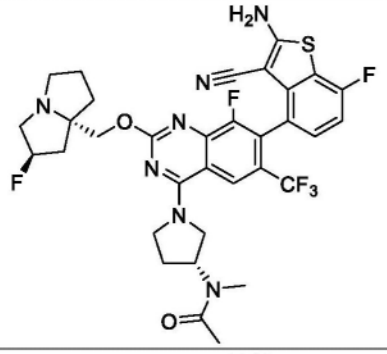
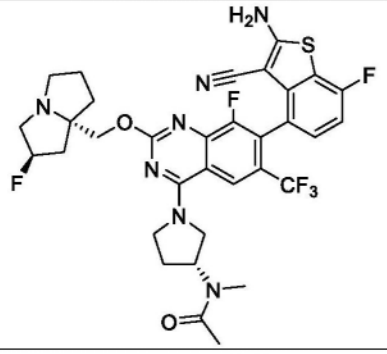
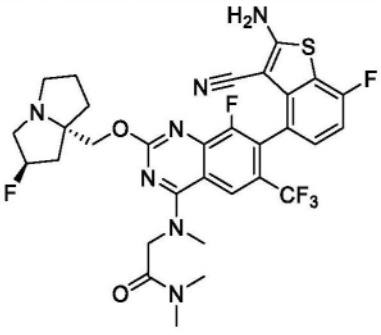
[3864]

化合物编号	结构	分析数据
201		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.35-2.12 (m, 3H),2.03-1.87 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 6H)
201a		
202		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.14-4.98 (m, 2H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.00 (d, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.31-1.88 (m, 8H)
202a		
203		LCMS m/z [M+1]: 647.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.00 (s, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 3H), 1.95-1.99 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.83 (s, 5H)。

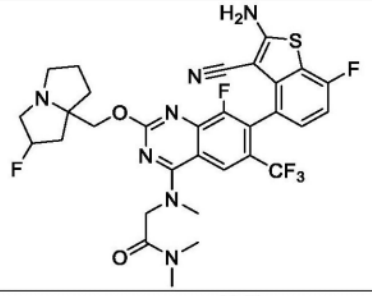
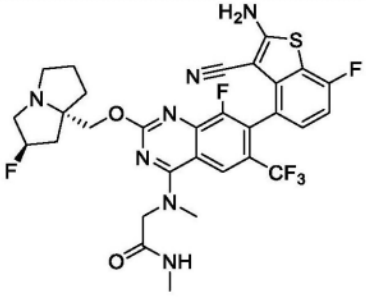
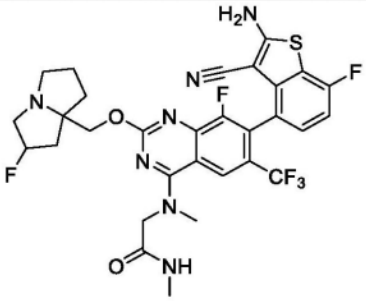
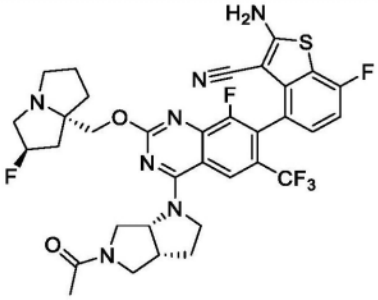
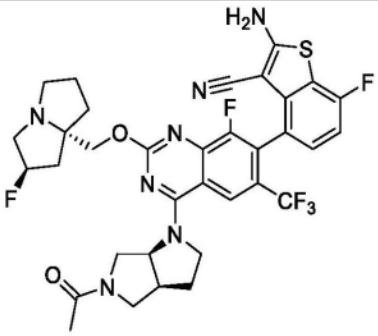
[3865]

化合物编号	结构	分析数据
203a		
204		LCMS m/z [M+1]: 645.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.48-4.82 (m, 4H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.14-2.37 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H), 0.84 (s, 4H)。
204a		
205		LCMS m/z [M+1]: 655.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.34 (s, 0.68H), 5.24 (s, 0.59H), 5.07-5.01 (m, 4H), 4.34-4.23 (m, 2H), 3.26-2.99 (m, 6H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.03-1.88 (m, 3H)。
205a		

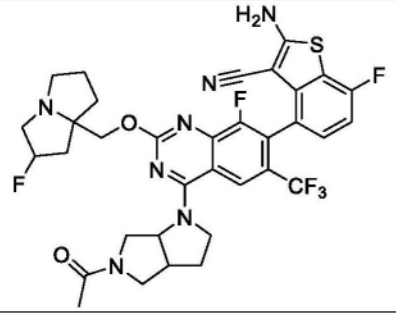
[3866]

化合物编号	结构	分析数据
206		LCMS m/z [M+1]: 704 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.21-4.41 (m, 3H), 3.92-4.21 (m, 3H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 3H), 2.99-3.14 (m, 3H), 2.94 (d, 1H), 2.10-2.42 (m, 8H), 1.87-2.05 (m, 3H)。
207		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.35-4.10 (m, 5H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 3H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.38-2.11 (m, 8H), 2.06-1.82 (m, 4H)。
207a		
208		LCMS m/z [M+1]: 678.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.287 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.008 (t, 1H), 5.393 (s, 0.5H), 5.258 (s, 0.5H), 4.803 (t, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.204 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.168 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 1H), 3.036 (s, 3H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H)。

[3867]

化合物编号	结构	分析数据
208a		
209		LCMS m/z [M+1]: 664.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.17-3.27 (m, 3H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.09-2.36 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 3H)。
209a		
210		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01-5.15 (m, 1H), 4.16-4.47 (m, 4H), 3.87-4.13 (m, 2H), 3.68-3.86 (m, 2H), 3.43-3.67 (m, 2H), 2.99-3.18 (m, 2H), 1.73-2.49 (m, 12H)。
211		LCMS m/z [M+1]: 716.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.12 (s, 0.5H), 5.02 (s, 0.5H), 4.47-4.21 (m, 4H), 4.06-3.72 (m, 3H), 3.65-3.36 (m, 3H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.49-1.93 (m, 12H)。

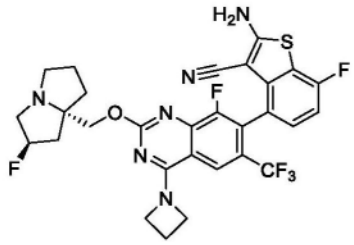
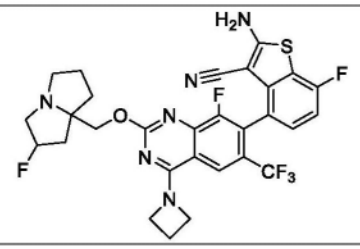
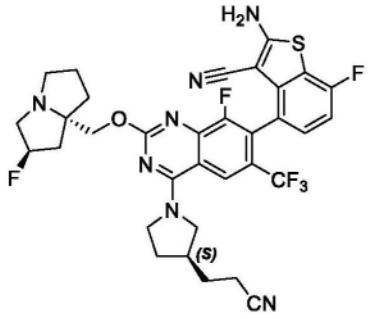
[3868]

化合物编号	结构	分析数据
211a		

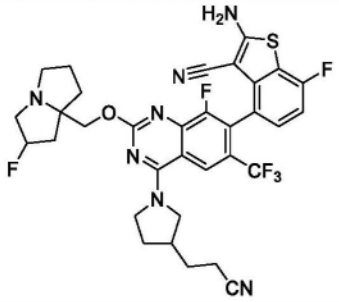
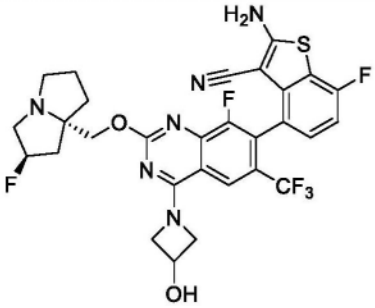
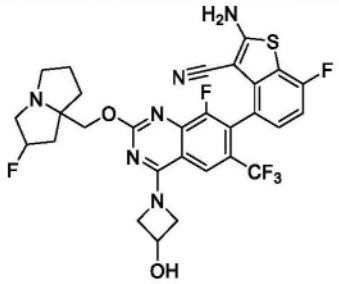
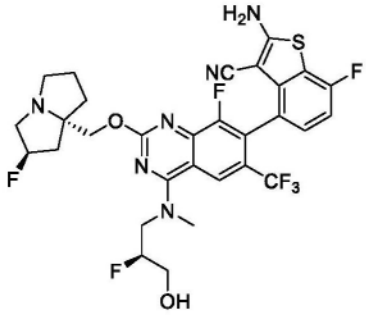
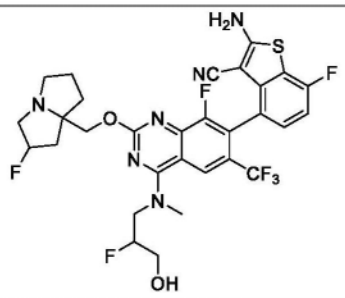
[3869] 表6包括本公开的所选化合物。

[3870] 表6.本公开的所选化合物。

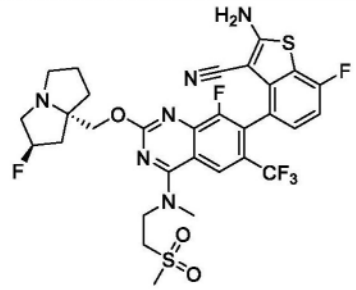
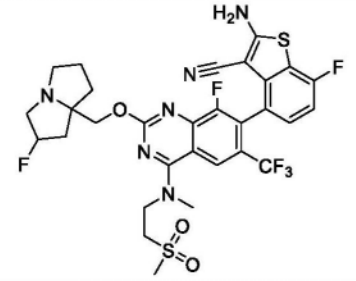
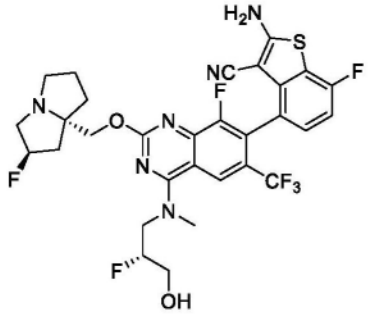
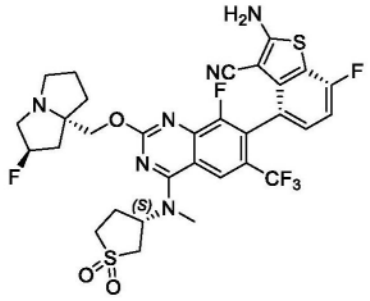
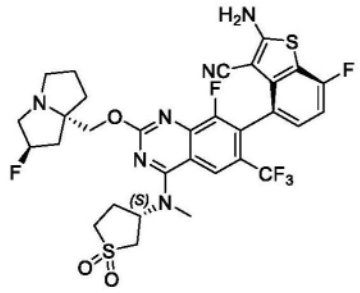
[3871]

化合物编号	结构	分析数据
212		LCMS m/z [M+1]: 619.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.52-5.53 (m, 0.5H), 5.39-5.40 (m, 0.5H), 4.40-4.68 (m, 4H), 3.54-3.94 (m, 4H), 3.18-3.29 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H)。
212a		
214		LCMS m/z [M+1]: 686.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 0.58H), 5.26 (s, 0.58H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.50-2.14 (m, 6H), 2.05-1.84 (m, 7H)。

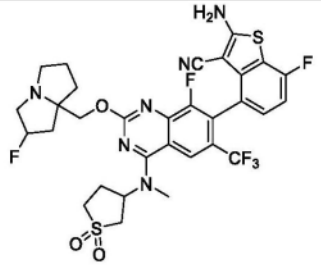
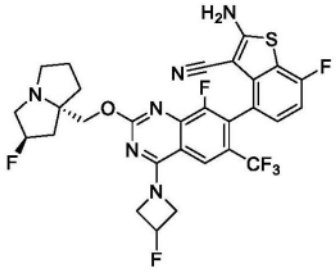
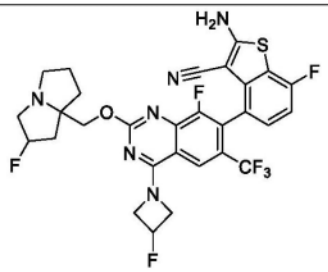
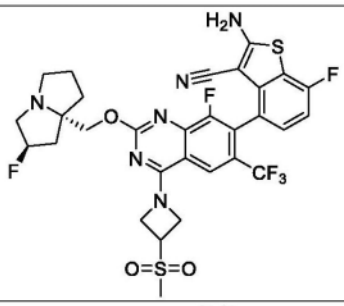
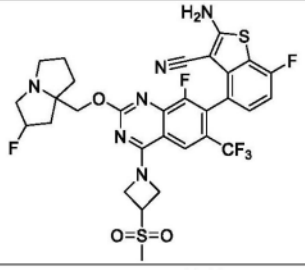
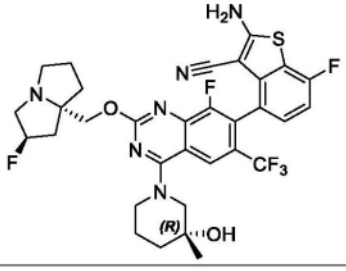
[3872]

化合物编号	结构	分析数据
214a		
215		LCMS m/z [M+1]: 635.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.80-4.81(m, 3H), 4.28-4.52 (m, 3H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 1.89-2.03 (m, 3H)。
215a		
216		LCMS m/z [M+1]: 669.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.41-5.37 (s, 0.5H), 5.27-5.24 (s, 0.5H), 5.16-5.11 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 4.42-4.21 (m, 3H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 3H)。
216a		

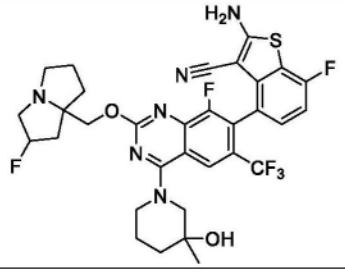
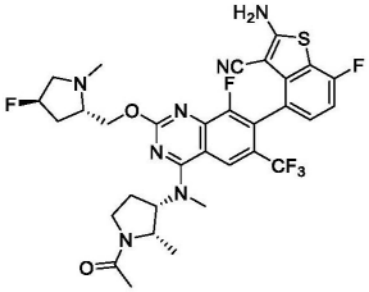
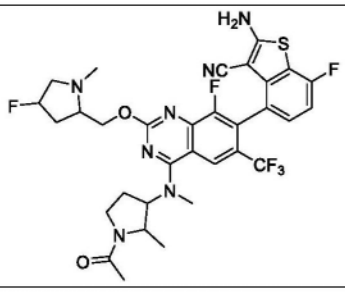
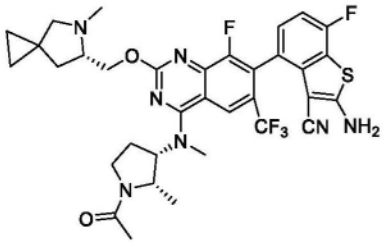
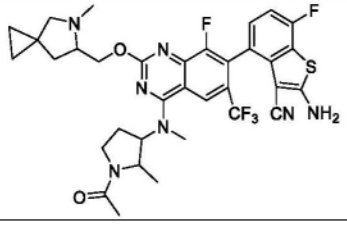
[3873]

化合物编号	结构	分析数据
217		LCMS m/z [M+1]: 699.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.43-4.20 (m, 4H), 3.79-3.58 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H)。
217a		
218		LCMS m/z [M+1]: 669.18 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.15-5.09 (m, 0.5H), 5.04-4.97 (m, 0.5H), 4.43-4.16 (m, 3H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.41-2.07 (m, 3H), 2.05-1.82 (m, 3H)。
220		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.26-5.22 (m, 0.5H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 3H)。
221		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 0.5H), 5.26-5.22 (m, 0.5H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 5H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 3H)。

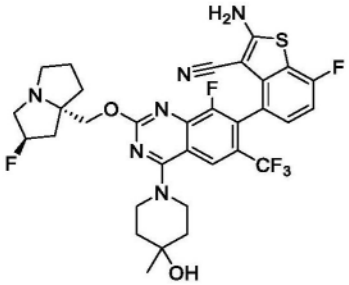
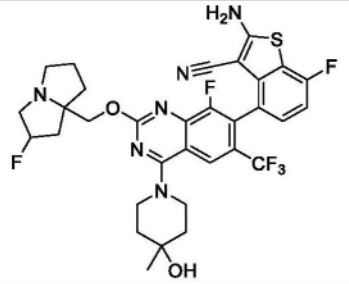
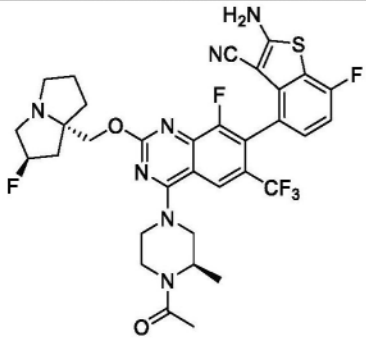
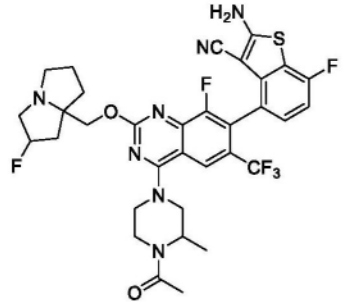
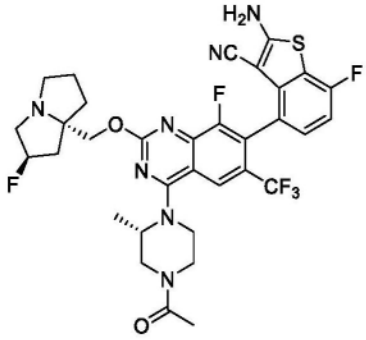
[3874]

化合物编号	结构	分析数据
221a		
222		LCMS m/z [M+1]: 637.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.49 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.05-4.92 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H)。
222a		
223		LCMS m/z [M+1]: 697.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H)。
223a		
224		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.30-4.33 (d, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 4H),

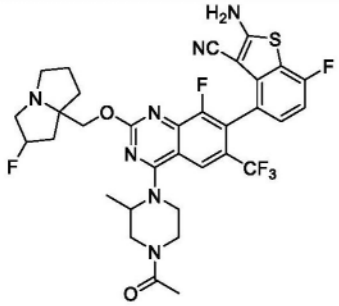
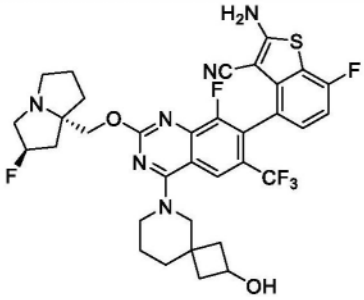
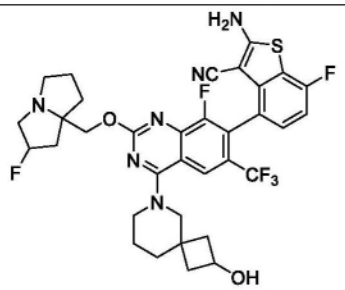
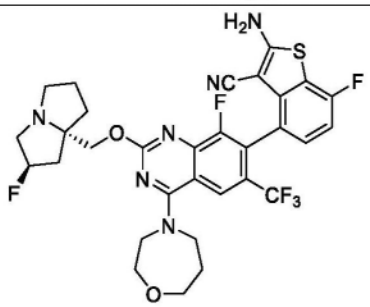
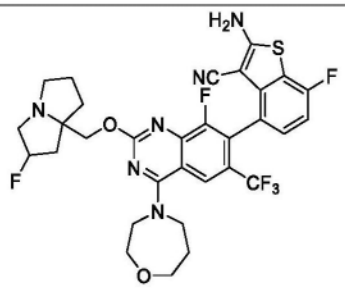
[3875]

化合物编号	结构	分析数据
		1.74-2.03 (m, 6H), 1.26 (d, 3H)。
224a		
226		LCMS m/z [M+1]: 692.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.92 - 5.03 (m, 2H), 4.66 - 4.77 (m, 2H), 4.23 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 4.09 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.57 - 3.72 (m, 5H), 3.14 - 3.21 (m, 3H), 2.63 - 2.76 (m, 2H), 2.38 - 2.49 (m, 2H), 2.03 - 2.14 (m, 3H), 1.07 - 1.19 (m, 3H)。
226a		
227		LCMS m/z [M+1]: 700.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.11(d, J = 19.4 Hz, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.29.(d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.15-1.18 (m, 1H), 1.06-110 (m, 2H), 0.72-0.92 (m, 5H)。
227a		

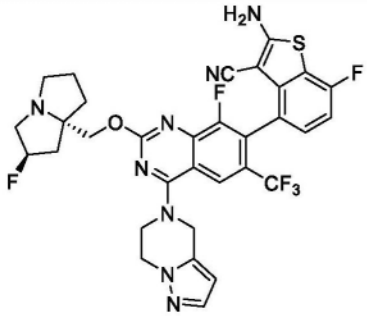
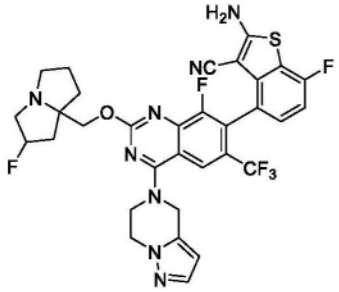
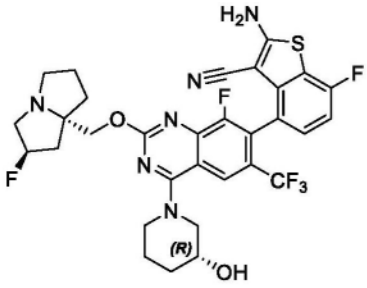
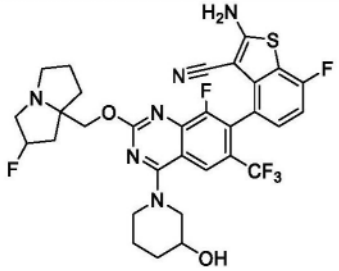
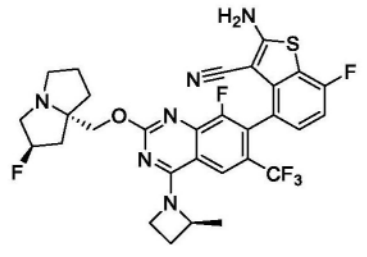
[3876]

化合物编号	结构	分析数据
228		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.14-2.29 (m, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 5H), 1.32 (s, 3H)。
228a		
229		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H,), 5.38 (d, 0.5H), 5.24 (d, 0.5H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.48-4.18 (m, 5H), 3.96-3.65 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.11 (m, 6H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 3H)。
229a		
230		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (d, 0.5H), 5.23 (d, 0.5H), 4.47-4.22 (m, 4H), 4.04-3.50 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 6H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H)。

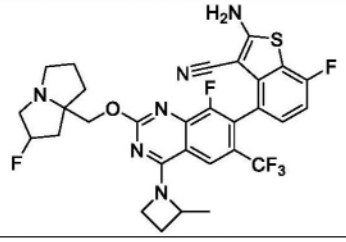
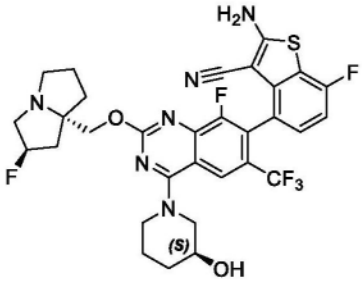
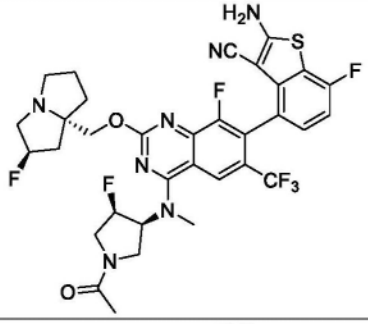
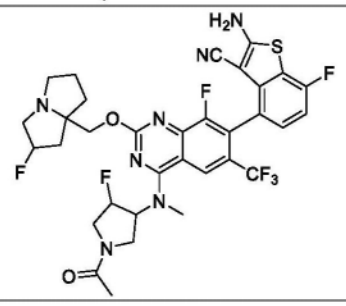
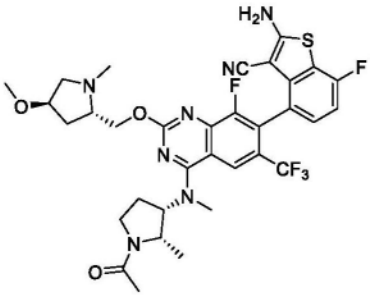
[3877]

化合物编号	结构	分析数据
230a		
231		LCMS m/z [M+1]: 703.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。
231a		
232		LCMS m/z [M+1]: 663.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 5H), 2.04-1.84 (m, 3H)。
232a		

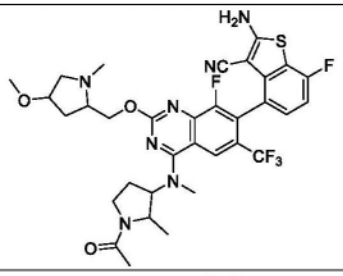
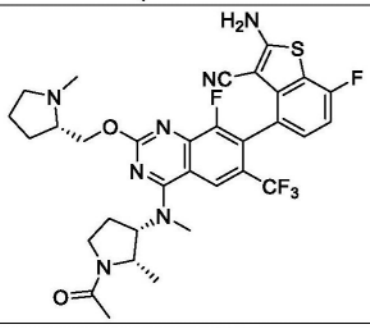
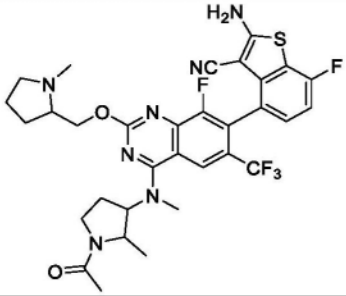
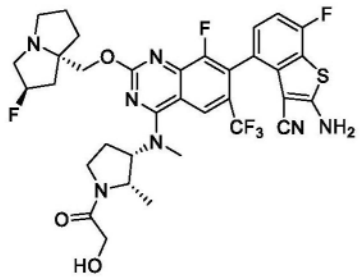
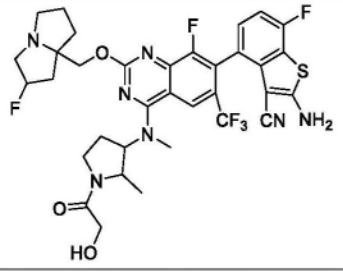
[3878]

化合物编号	结构	分析数据
233		LCMS m/z [M+1]: 685.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.54-7.47 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 2.5H), 4.52-4.22 (m, 6H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.38-2.11 (m, 3H), 2.03-1.84 (m, 3H)。
233a		
234		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26-8.28 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.14-2.31 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.71-1.73 (m, 2H)。
234a		
235		LCMS m/z [M+1]: 633.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.08-2.48 (m, 5H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 3H)。

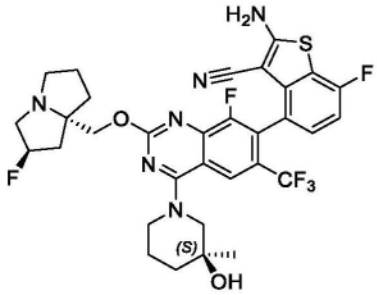
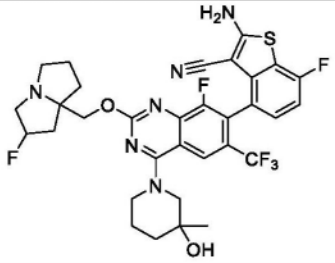
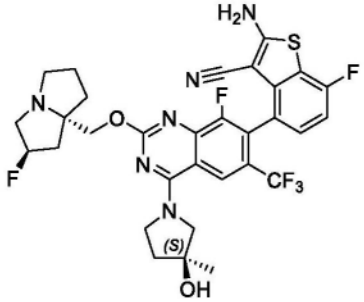
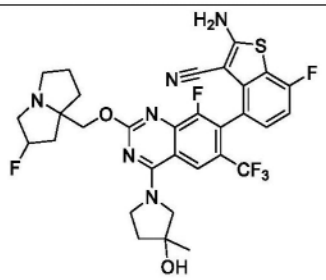
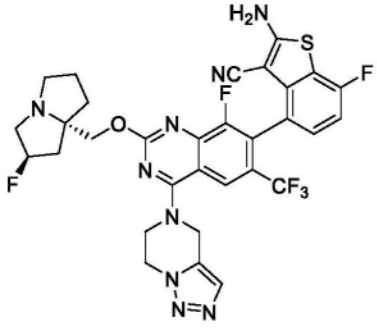
[3879]

化合物编号	结构	分析数据
235a		
236		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.14-2.35 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 5H), 1.69-1.75 (m, 2H)。
237		LCMS m/z [M+1]: 722.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.80 (d, 0.5H), 5.66 (d, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.11-5.29 (m, 1.5H), 4.14-4.32 (m, 3H), 3.73-4.07 (m, 3H), 3.63 (d, 3H), 3.16-3.29 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 3H)。
237a		
238		LCMS m/z [M+1]: 704.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 4.89 - 4.99 (m, 1H), 4.43 - 4.61 (m, 4H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 3.39 - 3.71 (m, 6H), 3.26 - 3.28 (m, 1H), 3.02 - 3.10 (m, 1H), 2.60 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.56 (m, 3H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 1.91 - 2.20 (m, 7H)。

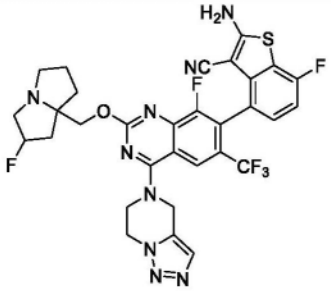
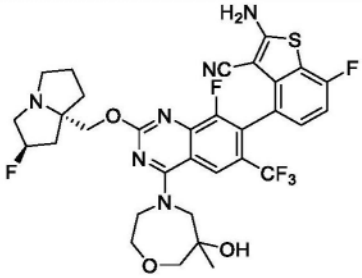
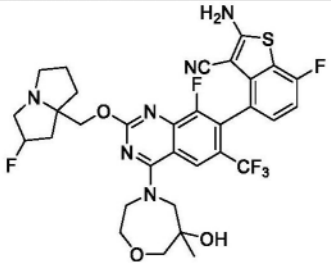
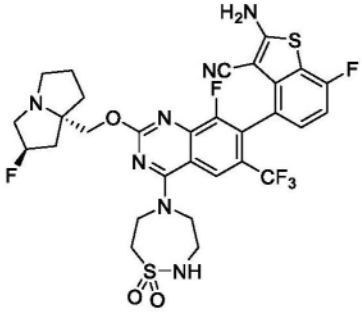
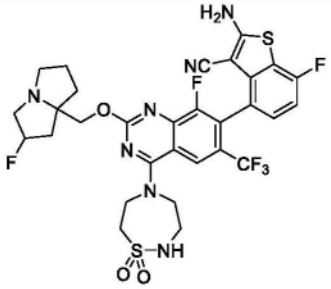
[3880]

化合物编号	结构	分析数据
238a		
239		LCMS m/z [M+1]: 674.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 4.41 - 4.62 (m, 3H), 3.76 - 3.86 (m, 1H), 3.46 - 3.70 (m, 5H), 3.13 - 3.20 (m, 1H), 2.91 - 3.00 (m, 1H), 2.42 - 2.69 (m, 6H), 2.00 - 2.22 (m, 5H), 1.72 - 1.91 (m, 4H)。
239a		
240		LCMS m/z [M+1]: 734.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.59 (m, 2H), 2.33-2.74 (m, 7H), 2.17-2.36 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 3H)。
240a		

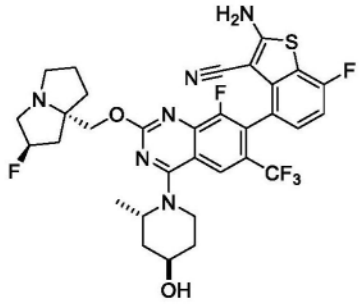
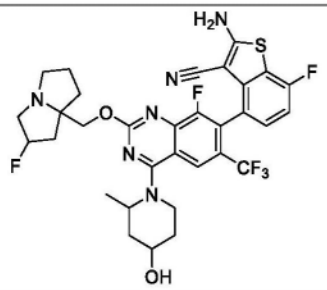
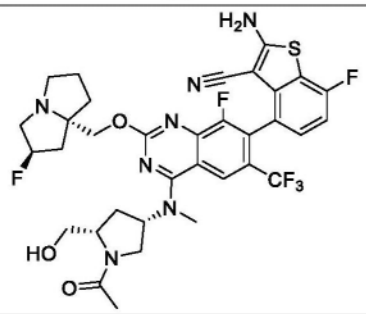
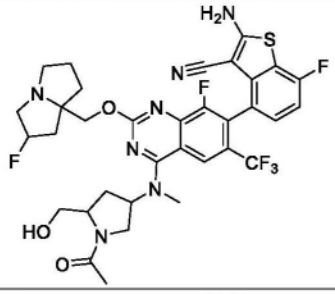
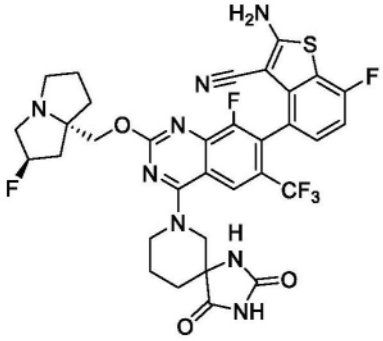
[3881]

化合物编号	结构	分析数据
241		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (d, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.25-4.36 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 1.76-2.04 (m, 6H), 1.27 (d, 3H)。
241a		
242		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.436 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.027 (t, 1H), 5.409 (s, 0.5H), 5.274 (s, 0.5H), 4.42-4.23 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.547 (s, 3H)。
242a		
243		LCMS m/z [M+1]: 686.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.40 (s, 0.58H), 5.35 (s, 2H), 5.27 (s, 0.52H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.51-4.30 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 3H)。

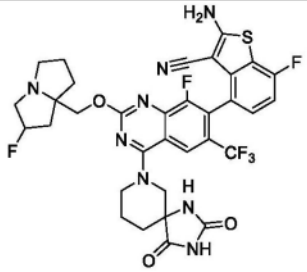
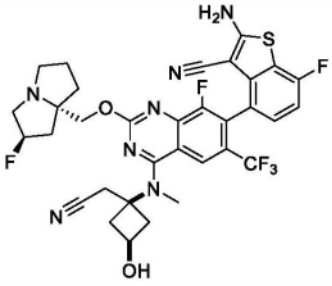
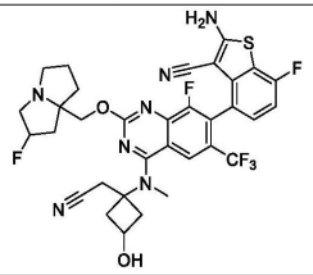
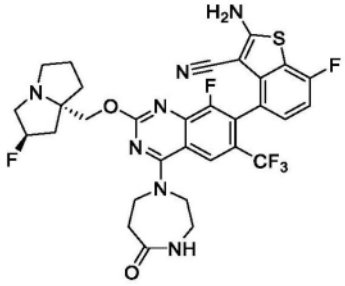
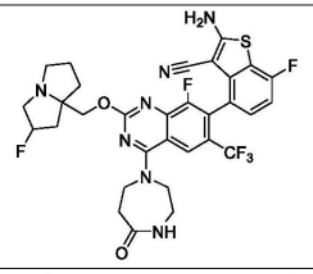
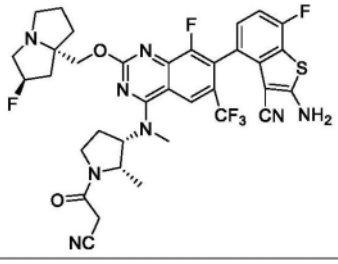
[3882]

化合物编号	结构	分析数据
243a		
244		LCMS m/z [M+1]: 693.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.94 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.62-4.44 (m, 5H), 4.16-3.68 (m, 9H), 2.47-2.05 (m, 6H), 1.28 (s, 3H)。
244a		
245		LCMS m/z [M+1]: 712.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.46-4.31 (m, 5H), 3.74-3.36 (m, 8H), 3.18-2.98 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H)。
245a		

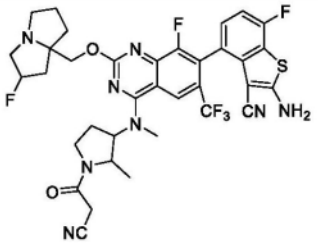
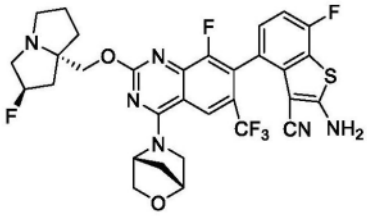
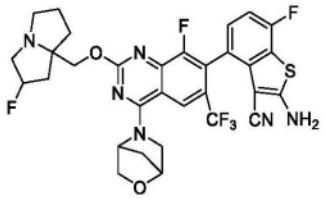
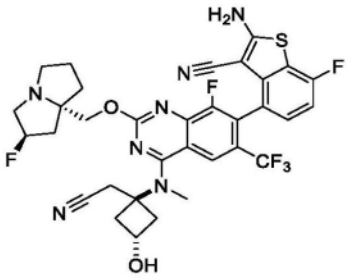
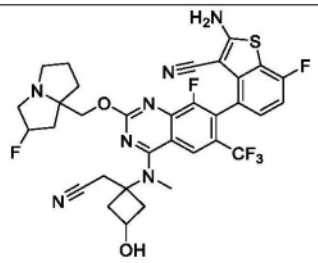
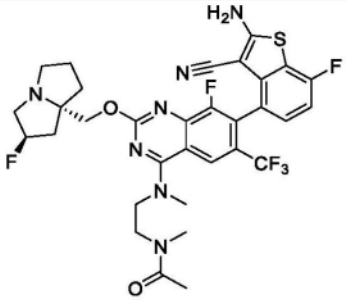
[3883]

化合物编号	结构	分析数据
246		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.96 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.24-2.41 (m, 2H), 1.90-2.20 (m, 6H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.55 (t, 3H)。
246a		
247		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.64 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.20-5.38 (m, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.82-4.15 (m, 5H), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 4H), 2.10-2.78 (m, 1H)。
247a		
248		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.25-4.56 (m, 4H), 3.33-3.70 (m, 5H), 3.04-3.14 (m, 1H), 1.86-2.49 (m, 11H)。

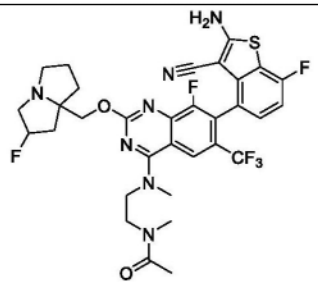
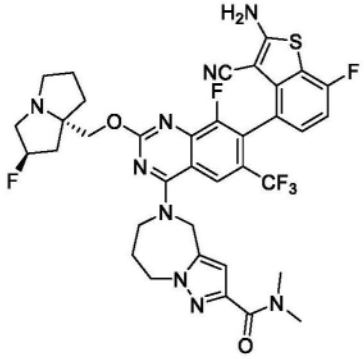
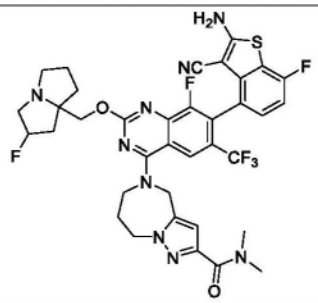
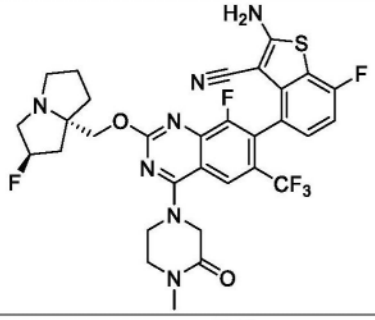
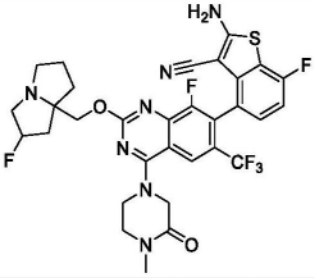
[3884]

化合物编号	结构	分析数据
248a		
249		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.22-4.37 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.20-2.56 (m, 5H), 1.88-2.20 (m, 5H)。
249a		
251		LCMS m/z [M+1]: 676.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.99-3.04 (m, 3H), 2.13-2.34 (m, 3H), 1.88-2.03 (m, 3H)。
251a		
252		LCMS m/z [M+1]: 743.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.88 Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 3.71-4.05 (m, 6H), 3.41-3.66 (m, 6H), 2.33-2.76 (m, 7H), 2.16-2.21 (m, 1H),

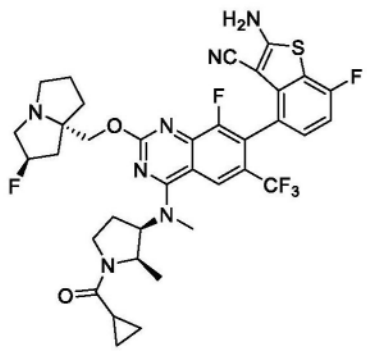
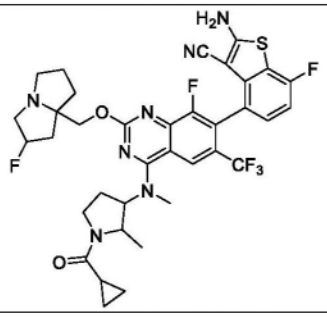
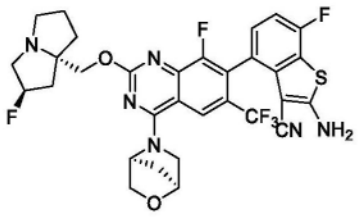
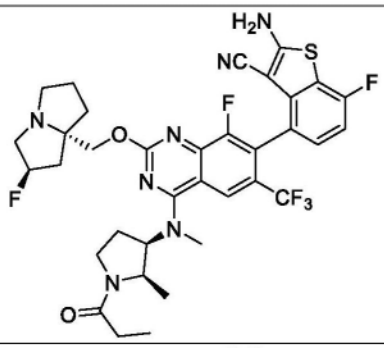
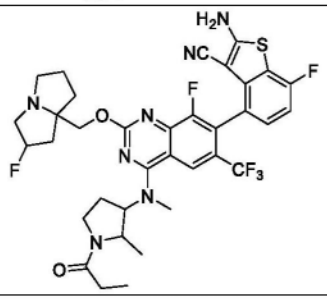
[3885]

化合物编号	结构	分析数据
		1.07-1.10 (m, 3H)。
252a		
253		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.3, Hz, 1H), 5.48-5.61 (m, 2H), 4.56-4.76 (m, 2H), 4.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.80-4.12 (m, 6H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.05-2.79 (m, 9H)。
253a		
254		LCMS m/z [M+1]: 702.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.61 (s, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 5H)。
254a		
255		LCMS m/z [M+1]: 692 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.38-8.34 (m, 1H),7.21-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.41-2.10 (m, 4H), 2.07-1.78 (m, 5H)

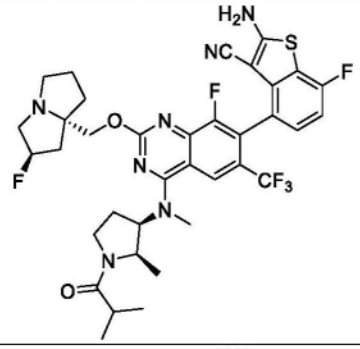
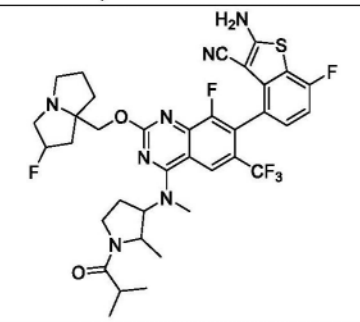
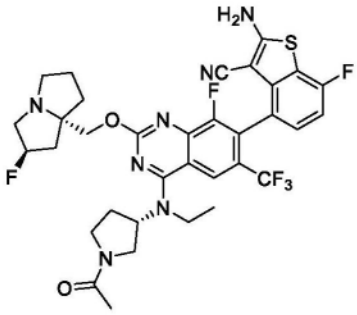
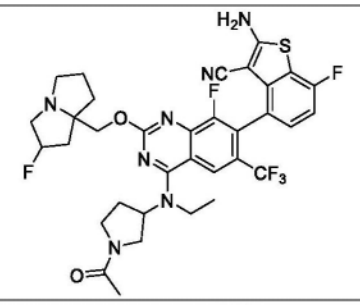
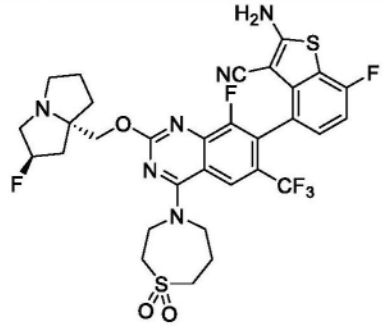
[3886]

化合物编号	结构	分析数据
255a		
256		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 (s, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.15-4.40 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 3H), 2.94-3.12 (m, 4H), 2.11-2.45 (m, 5H), 1.84-2.04 (m, 3H)。
256a		
257		LCMS m/z [M+1]: 676.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.62 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 3H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 4H), 2.16-2.39 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 3H)。
257a		

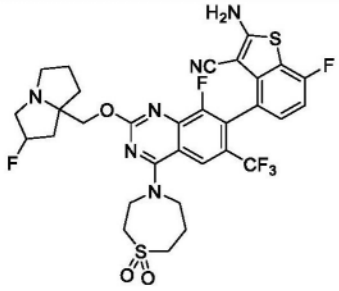
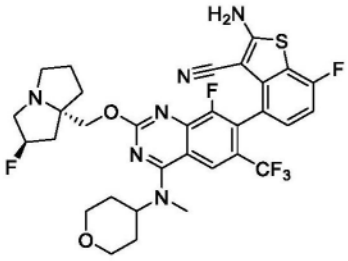
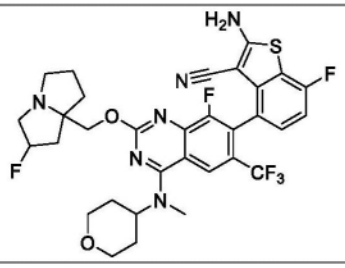
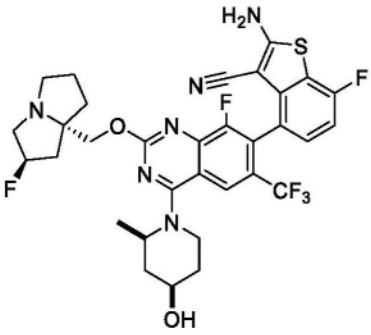
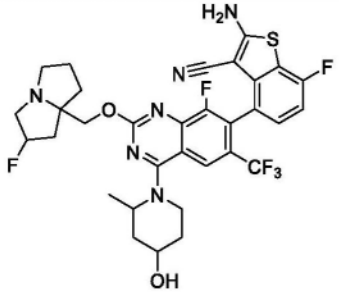
[3887]

化合物编号	结构	分析数据
258		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 - 8.46 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.95 - 5.10 (m, 2H), 4.58 - 4.76 (m, 2H), 3.71 -4.07 (m, 5H), 3.62 - 3.71 (m, 3H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 2.46 - 2.77 (m, 4H), 2.28 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 0.84 - 1.26 (m, 7H)。
258a		
259		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 6.99 -7.06 (m, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.58 (m, 1H), 4.59 - 4.78 (m, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 3.97 -4.12 (m, 4H), 3.78 - 3.97 (m, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 2.57 - 2.75 (m, 2H), 2.31 - 2.48 (m, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 3H)。
260		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.97 -5.04 (m, 1H), 4.58 - 4.82 (m, 3H), 3.79 -4.06 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 2.56 - 2.75 (m, 3H), 2.28 - 2.49 (m, 6H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 1.04 - 1.21 (m, 6H)。
260a		

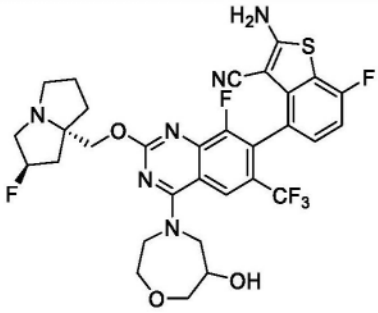
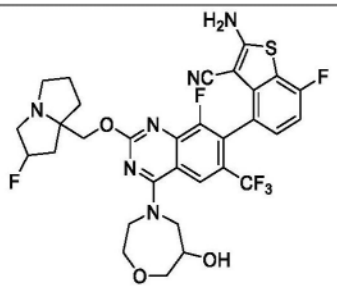
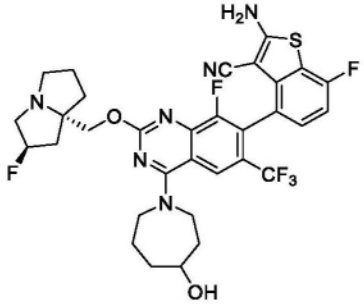
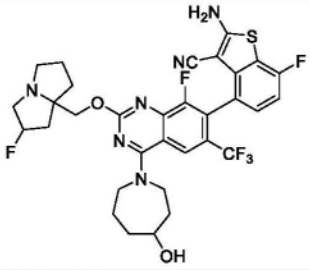
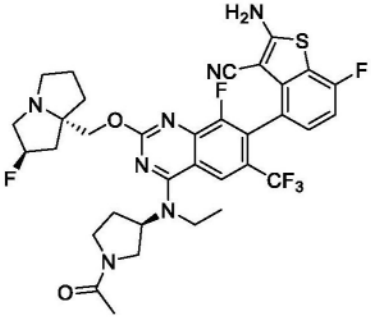
[3888]

化合物编号	结构	分析数据
261		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.59-4.82 (m, 3H), 3.82-4.07 (m, 4H), 3.62-3.73 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.55-2.83 (m, 4H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.13 (s, 1H), 1.03-1.20 (m, 9H)。
261a		
262		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-5.06 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 3.41-4.07 (m, 6H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.20-2.54 (m, 4H), 2.08-2.17 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 3H)。
262a		
263		LCMS m/z [M+1]: 711.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.21-4.36 (m, 6H), 3.69-3.70 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.12-2.37 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 3H)。

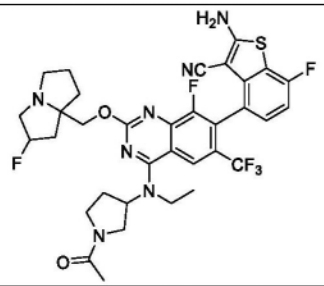
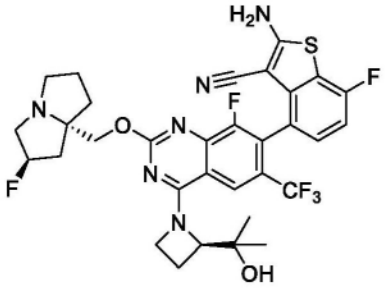
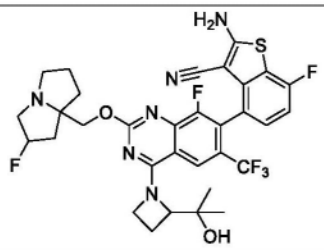
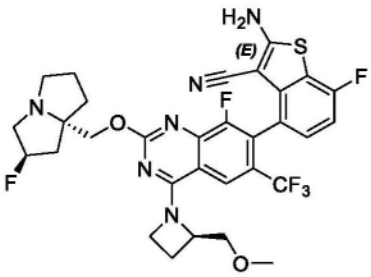
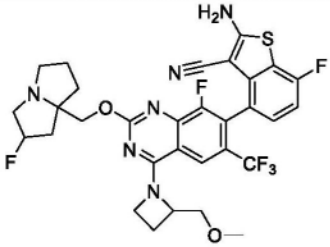
[3889]

化合物编号	结构	分析数据
263a		
264		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.273 (s, 1H), 7.198-7.232 (s, 1H), 6.989-7.031 (s, 1H), 5.382 (s, 0.5H), 5.248 (s, 0.5H), 4.234-4.312 (m, 2H), 4.081-4.110 (m, 2H), 3.570-3.634 (m, 2H), 3.404 (m, 3H), 3.344 (s, 1H), 3.249 (m, 3H), 3.017-3.054 (s, 1H), 2.341-2.391 (m, 2H), 1.881-2.288 (m, 8H)。
264a		
265		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.087-8.104 (s, 1H), 7.198-7.232 (s, 1H), 6.989-7.033 (s, 1H), 5.443 (s, 0.5H), 5.310 (s, 0.5H), 4.733 (s, 1H), 4.400 (m, 2H), 4.182 (m, 2H), 3.886 (s, 1H), 3.438-3.558 (m, 3H)。 2.319-2.459 (m, 2H), 2.213-2.233 (s, 1H), 1.961-2.097 (m, 5H), 2.233 (s, 1H), 1.838-1.871 (m, 2H), 1.688-1.716 (m, 3H)。
265a		

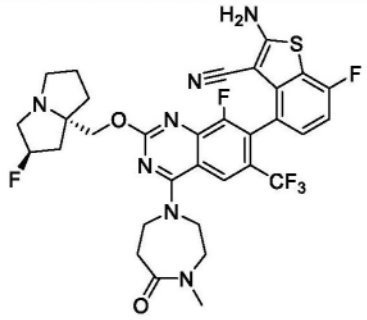
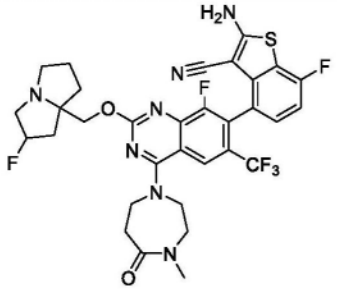
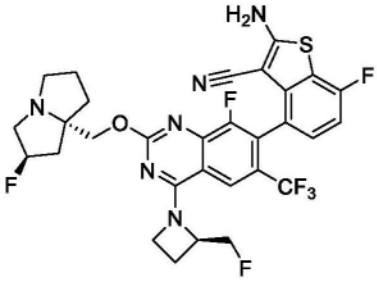
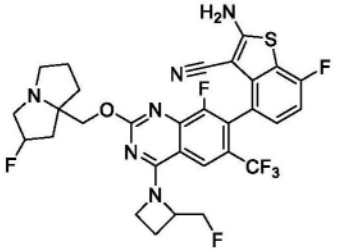
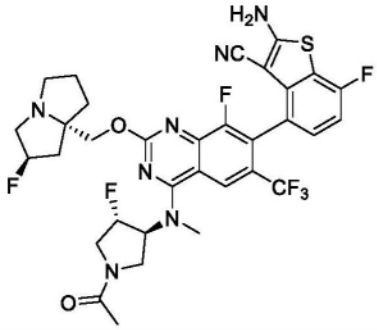
[3890]

化合物编号	结构	分析数据
266		LCMS m/z [M+1]: 679.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59-8.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.40-5.35 (s, 0.5H), 5.27-5.22 (s, 0.5H), 4.37-3.90 (m, 9H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.05-1.86 (m, 3H)。
266a		
267		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.11-3.96 (m, 5H), 3.66-3.53 (m, 3H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.49-1.77 (m, 12H)。
267a		
268		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.98-5.09 (m, 1H), 4.19-4.35 (m, 2H), 3.72-4.05 (m, 4H), 3.53-4.61 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 3H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.05-2.60 (m, 8H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.35-1.52 (m, 3H)。

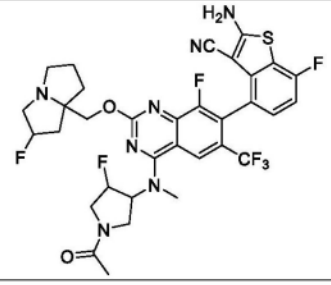
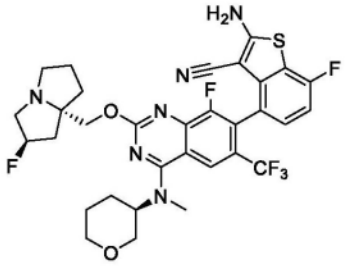
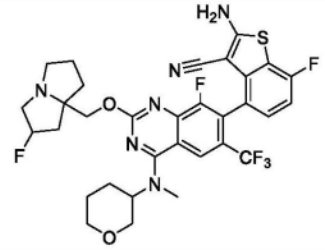
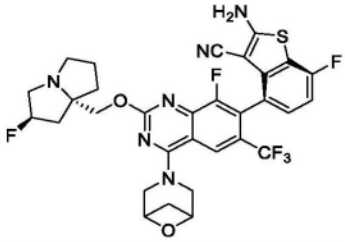
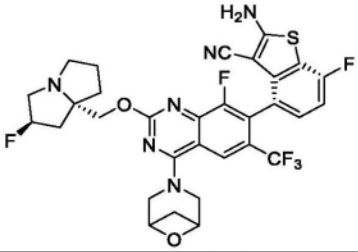
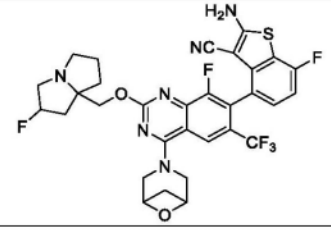
[3891]

化合物编号	结构	分析数据
268a		
269		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.45-2.08 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 3H)
269a		
270		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09-8.08 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.03 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 3H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 2H), 2.44-1.89 (m, 6H)。
270a		

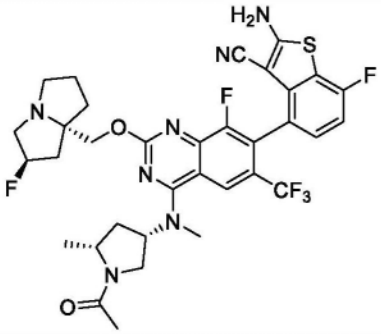
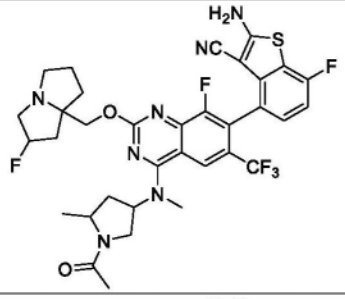
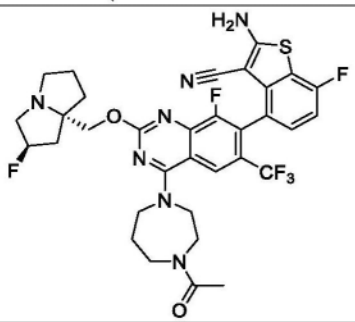
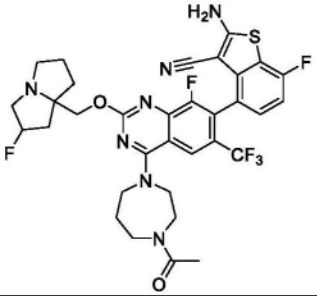
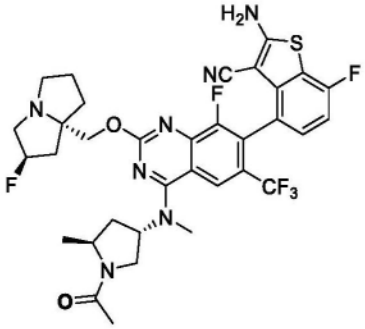
[3892]

化合物编号	结构	分析数据
271		LCMS m/z [M+1]: 690.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.23-4.37 (m, 2H), 3.96-4.20 (m, 4H), 3.73-3.90 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.97-3.12 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.13-2.37 (m, 3H), 1.82-2.05 (m, 3H)。
271a		
272		LCMS m/z [M+1]: 651.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.02-5.25 (m, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 4.38-4.55 (m, 2H), 3.57-3.83 (m, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.37-2.78 (m, 4H), 2.12-2.35 (m, 3H) 1.97-2.10 (m, 1H)。
272a		
273		LCMS m/z [M+1]: 722.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.71-5.72 (m, 0.5H), 5.57-5.60 (m, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.19-5.24 (m, 1.5H), 4.06-4.32 (m, 4H), 3.75-3.94 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.23-3.27 (m, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 3H)。

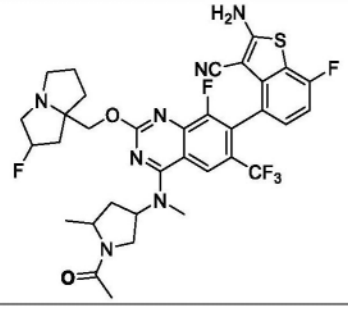
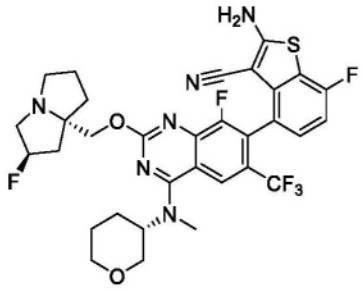
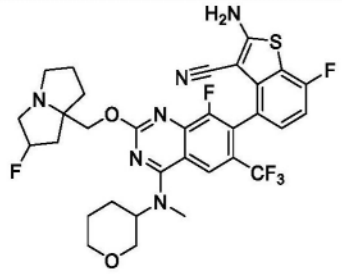
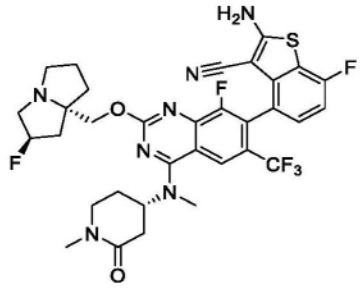
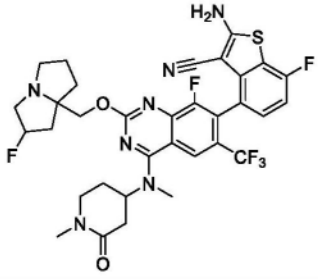
[3893]

化合物编号	结构	分析数据
273a		
274		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.71-4.74 (m, 1H), 4.31-4.34 (d, 1H), 4.23-4.25 (d, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.91-3.93 (d, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.41 (d, 3H), 3.15-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H) 2.07-2.14 (m, 3H) 1.85-2.03 (m, 5H)。
274a		
275		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22-5.37 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 4H), 3.12-3.26 (m, 4H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.09-2.40 (m, 4H), 1.84-2.03 (m, 4H)。
276		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.21-5.38 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 3H), 4.18-4.42 (m, 4H), 3.10-3.29 (m, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 1.81-2.40 (m, 8H)。
276a		

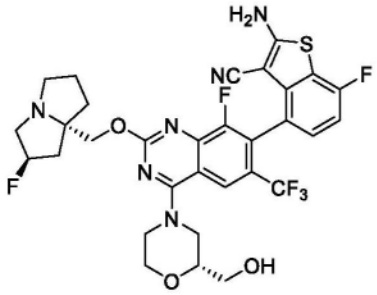
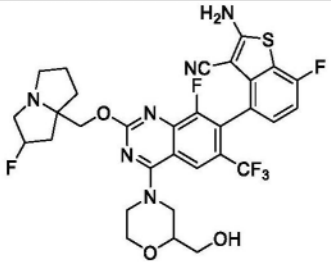
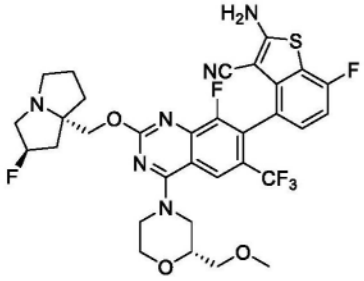
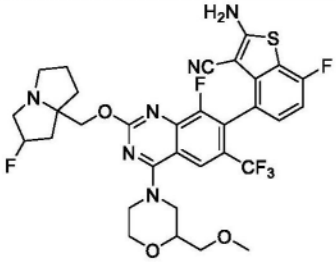
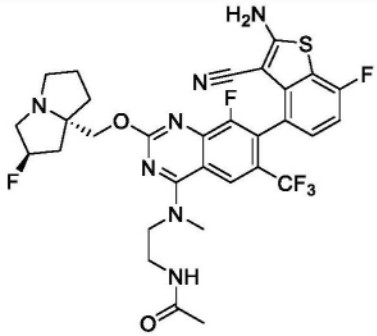
[3894]

化合物编号	结构	分析数据
277		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97-5.15 (m, 1H), 4.05-4.42 (m, 4H), 3.59-3.75 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.56-2.83 (m, 1H), 2.08-2.38 (m, 6H), 1.82-2.05 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 3H)。
277a		
278		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.19-4.34 (m, 4H), 3.71-4.15 (m, 5H), 3.57-3.70 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 3H), 2.98-3.06 (s, 1H), 2.12-2.45 (m, 5H), 2.09 (d, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.84-1.94 (s, 1H)。
278a		
279		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34-8.23 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 5.39-5.35 (s, 0.5H), 5.27-5.21 (s, 0.5H), 4.42-4.22 (m, 3H), 4.11-3.85 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 1H), 2.38-1.81 (m, 11H), 1.32-1.28 (m, 3H)。

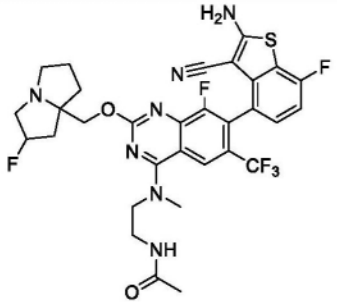
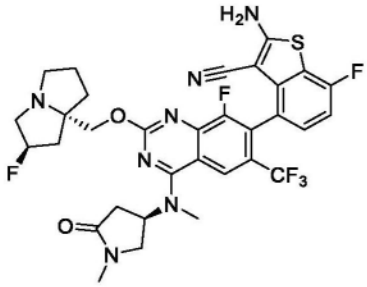
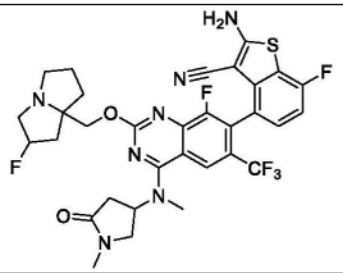
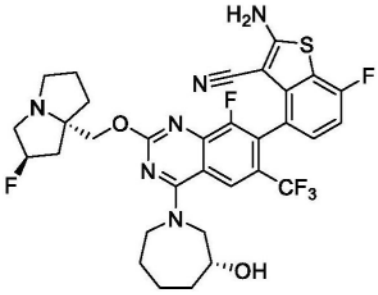
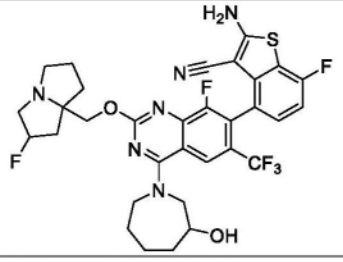
[3895]

化合物编号	结构	分析数据
279a		
280		LCMS m/z [M+1]: 677.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H) 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.62-3.78 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.40-2.61 (m, 2H), 2.01-2.36 (m, 6H), 1.81-1.90 (m, 2H)。
280a		
281		LCMS m/z [M+1]: 704.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.11-4.30 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 4H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.20-4.27 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.16-2.35 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 5H), 1.86-1.90 (m, 1H)。
281a		

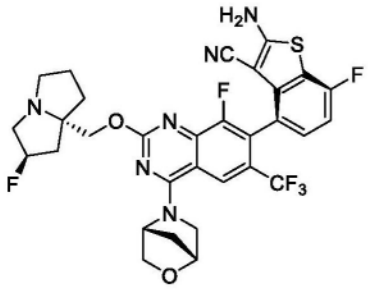
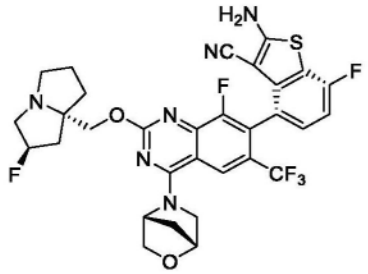
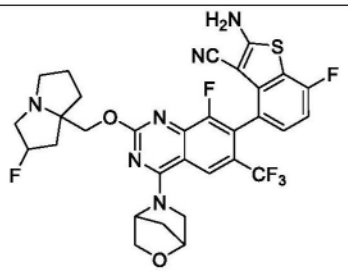
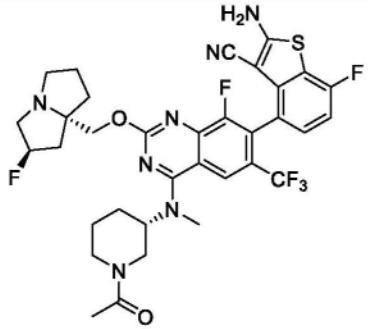
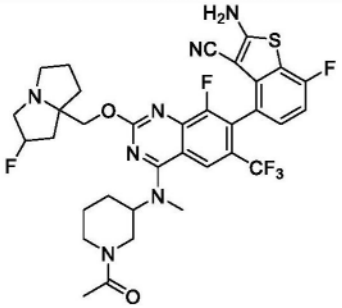
[3896]

化合物编号	结构	分析数据
282		LCMS m/z [M+1]: 679.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
282a		
283		LCMS m/z [M+1]: 693.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.64-3.47 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.37-2.11 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H)。
283a		
284		LCMS m/z [M+1]: 678.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.67-3.56 (m, 5H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.40-2.05 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 3H)。

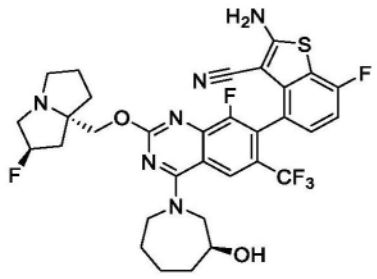
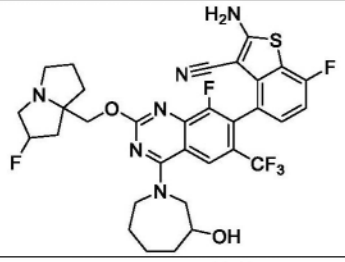
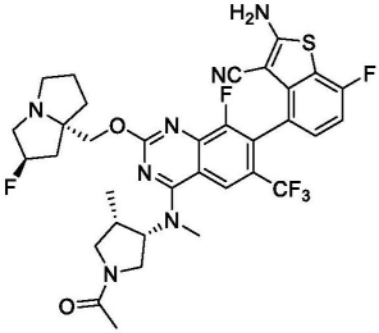
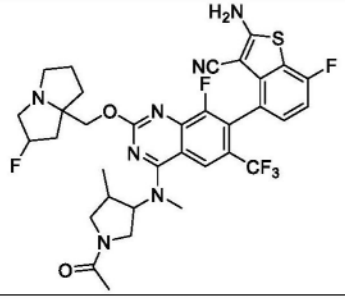
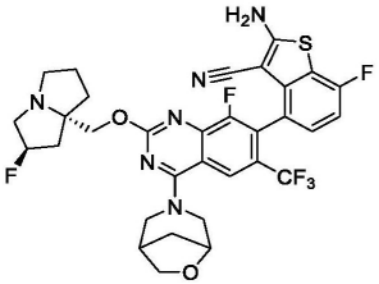
[3897]

化合物编号	结构	分析数据
284a		
285		LCMS m/z [M+1]: 690.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.33 (t, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.45-2.16 (m, 4H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 1H)。
285a		
286		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39-8.42 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.13-2.37 (m, 4H), 1.89-2.03 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.46-1.51 (m, 1H)。
286a		

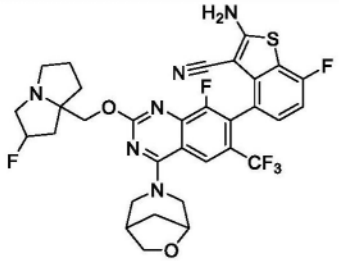
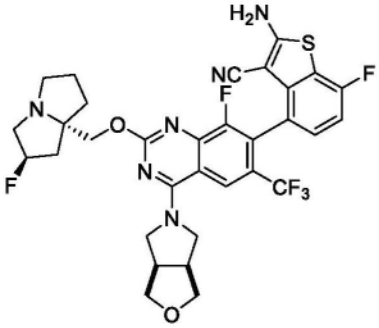
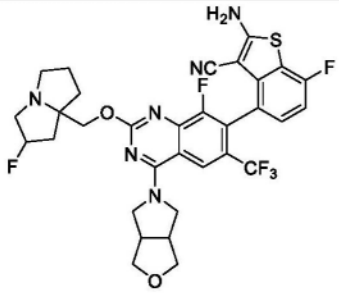
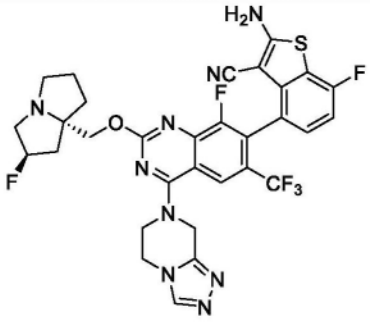
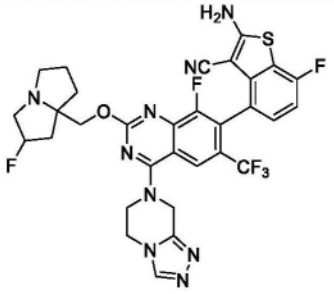
[3898]

化合物编号	结构	分析数据
287		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.21-4.35 (m, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)。
288		LCMS m/z [M+1]: 661.2 1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.41 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 3H), 3.99-4.11 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 8H)。
288a		
289		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.49-4.74 (m, 2H), 4.15-4.45 (m, 3H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 3H), 3.14-3.27 (m, 3H), 2.83-3.06 (m, 2H), 1.84-2.30 (m, 13H)。
289a		

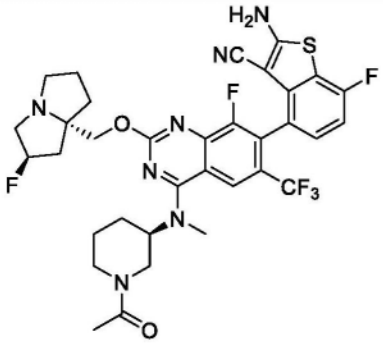
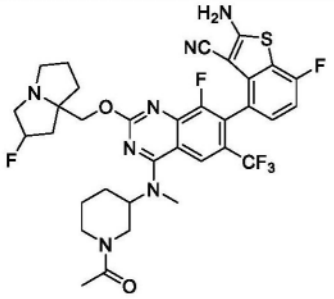
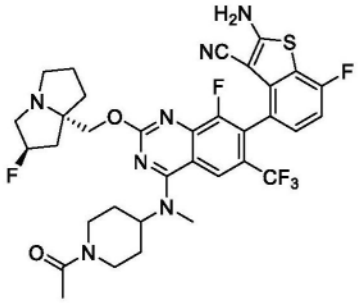
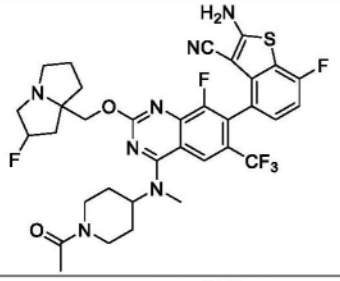
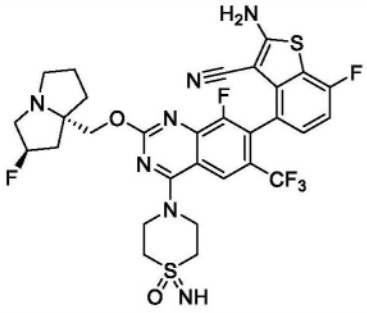
[3899]

化合物编号	结构	分析数据
290		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40-8.43 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.14-2.39 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.45-1.51 (m, 1H)。
290a		
291		LCMS m/z [M+1]: 718.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.39-1.82 (m, 10H), 1.17-1.10 (m, 3H)。
291a		
292		LCMS m/z [M+1]: 675.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 4H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.59-2.20 (m, 4H), 2.19-2.02 (m, 4H)。

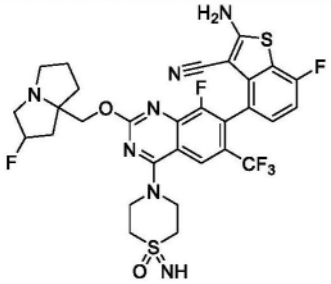
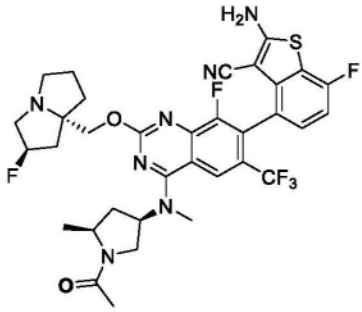
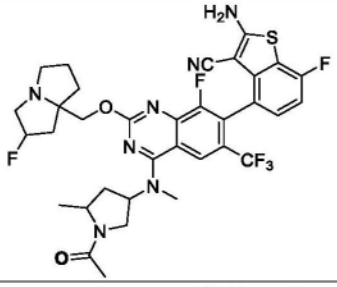
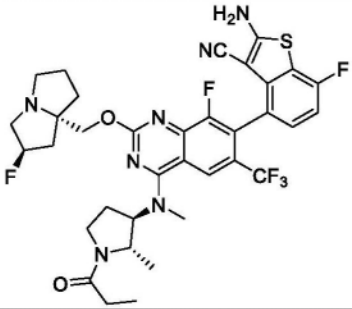
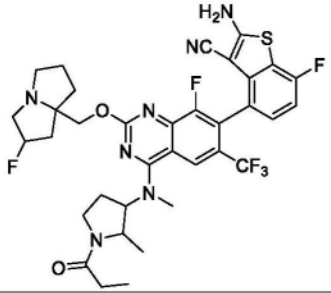
[3900]

化合物编号	结构	分析数据
292a		
293		LCMS m/z [M+1]: 675.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.42-4.30 (m, 3H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 4H), 2.10-1.85 (m, 4H)
293a		
294		LCMS m/z [M+1]: 686.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (d, J=16.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J=16 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.40-5.27 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.41-2.16 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H)。
294a		

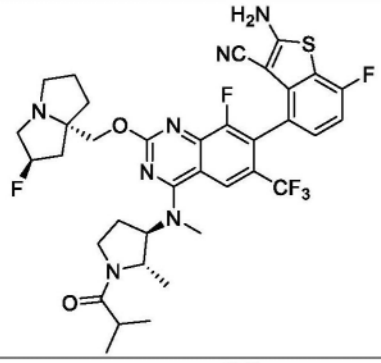
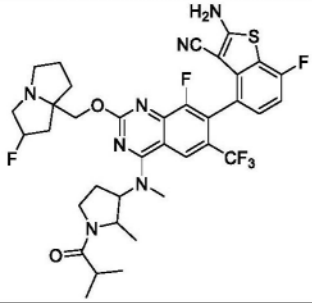
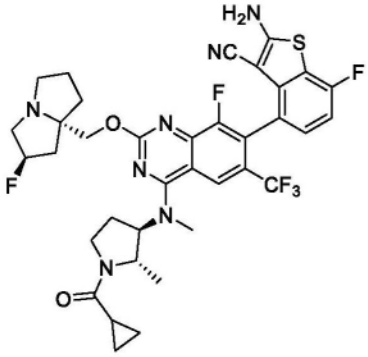
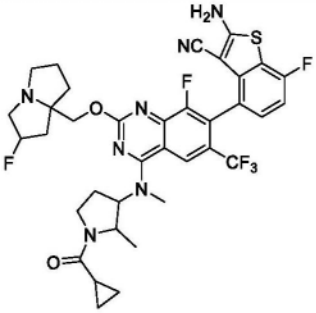
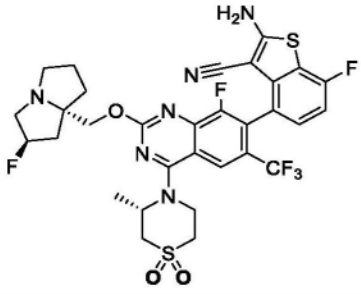
[3901]

化合物编号	结构	分析数据
295		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.41-5.34 (d, 0.5H), 5.27-5.20 (d, 0.5H), 4.76-4.51 (m, 2H), 4.50-4.14 (m, 3H), 4.03-4.87 (d, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.46-1.47 (m, 13H)。
295a		
296		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.74 (d, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.82-2.74 (t, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 5H), 1.94-1.86 (m, 2H)。
296a		
297		LCMS m/z [M+1]: 696.0 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6 & D2O) δ 8.15 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.30-4.05 (m, 6H), 3.41-3.13 (m, 7H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 3H)。

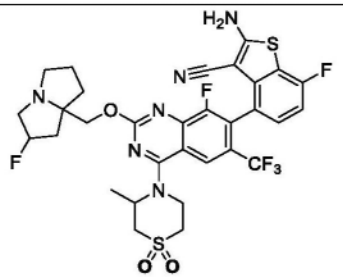
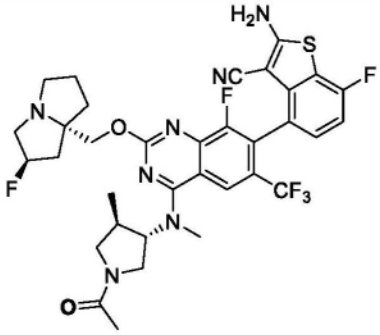
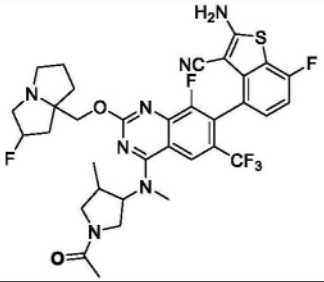
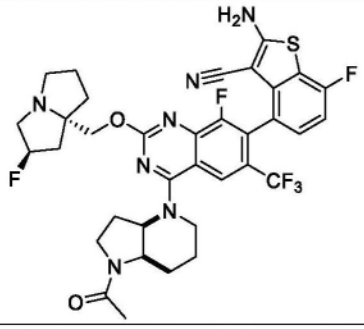
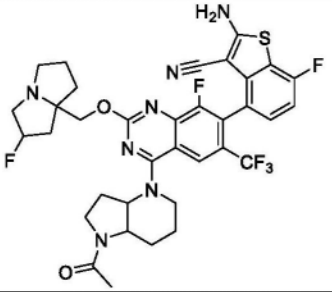
[3902]

化合物编号	结构	分析数据
297a		
298		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.26-4.06 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.34-1.87 (m, 11H), 1.47-1.41 (m, 3H)。
298a		
299		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 2H), 3.47-4.41 (m, 9H), 2.12-2.76 (m, 10H), 1.37-1.46 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 3H)。
299a		

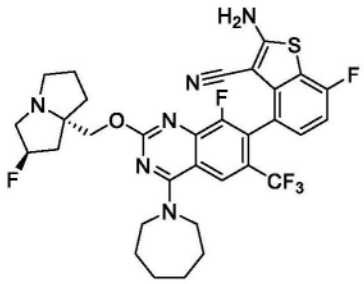
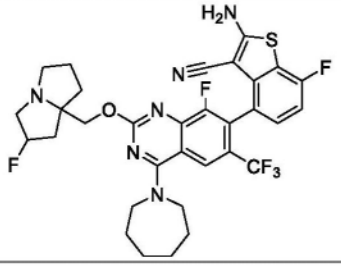
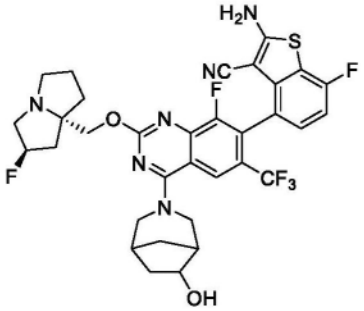
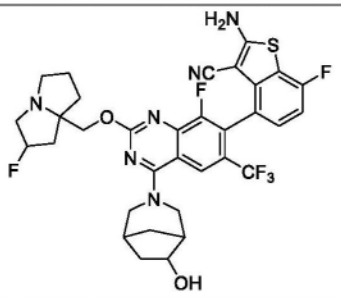
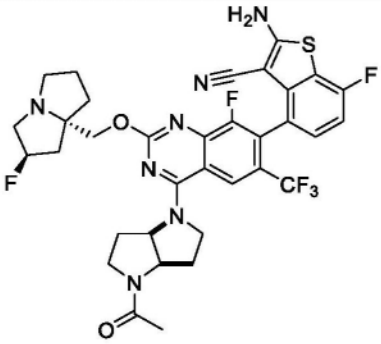
[3903]

化合物编号	结构	分析数据
300		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 2H), 3.45-4.43 (m, 9H), 2.11-2.87 (m, 9H), 1.36-1.48 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 6H)。
300a		
301		LCMS m/z [M+1]: 744.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.72 Hz, 1H), 5.05-5.14 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 2H), 3.47-4.41 (m, 10H), 1.83-2.71 (m, 9H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 2H), 0.81-1.02 (m, 4H)。
301a		
302		LCMS m/z [M+1]: 711.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.44 (d, J=5.4 Hz, 0.51H), 5.31 (s, 0.59H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.69 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.69-3.36 (m, 5H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.47-1.82 (m, 9 H)。

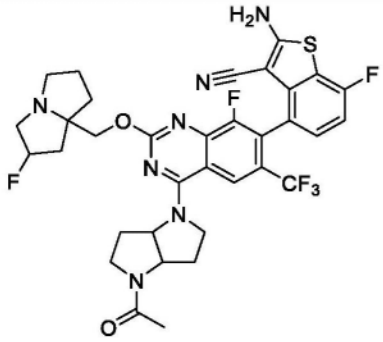
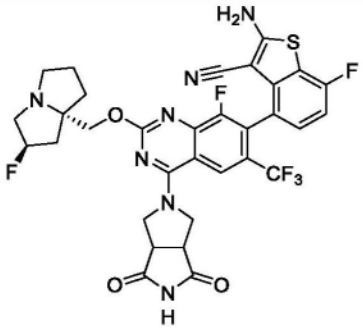
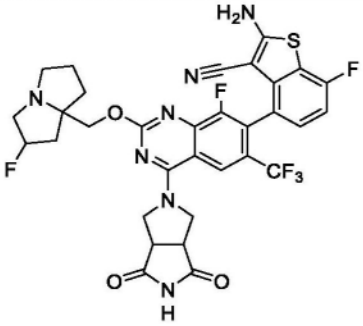
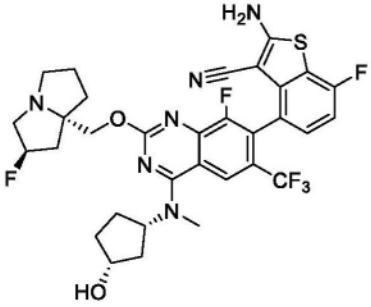
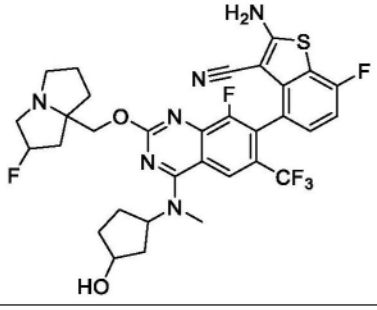
[3904]

化合物编号	结构	分析数据
302a		
303		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.44-8.34 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H) 4.75-4.60 (m, 2H), 4.11-3.78 (m, 5H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.75-2.51 (m, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.23-2.02 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 3H)。
303a		
304		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.42-4.03 (m, 4H), 3.87-3.50 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.74-2.53 (m, 1H), 2.46-1.51 (m, 15H)。
304a		

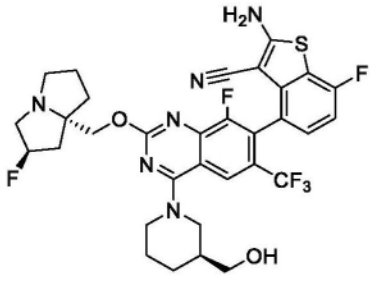
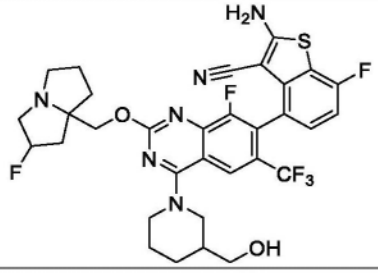
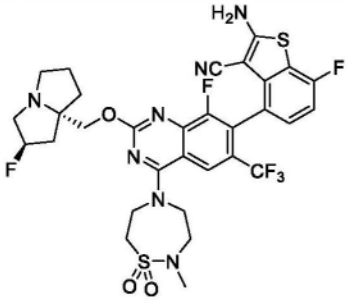
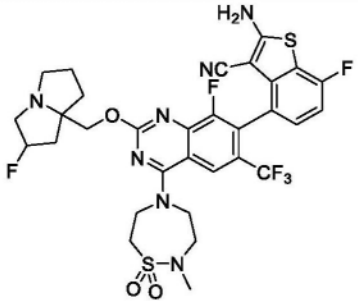
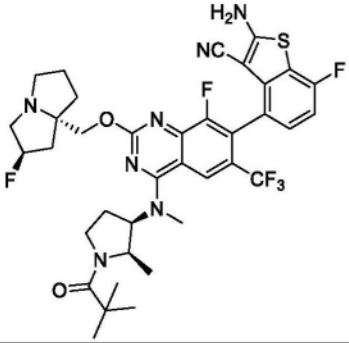
[3905]

化合物编号	结构	分析数据
305		LCMS m/z [M+1]: 661.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.308 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.004 (t, 1H), 5.420 (s, 0.5H), 5.286 (s, 0.5H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.061 (t, 4H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.44-2.18 (m, 3H), 2.10-1.86 (m, 7H), 1.717 (s, 4H)。
305a		
306		LCMS m/z [M+1]: 689.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, J=9.2Hz,1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.53-4.25 (m, 3H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 3H), 2.11-1.88 (m, 5H), 1.78 (d, J=11.2Hz,1H), 1.61-1.53 (m, 1H)。
306a		
307		LCMS m/z [M+1]: 716.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43-8.33 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.45-5.22 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 1H), 4.48-3.95 (m, 5H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 9H), 2.10-1.86 (m, 3H)。

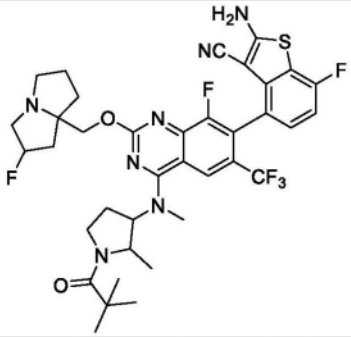
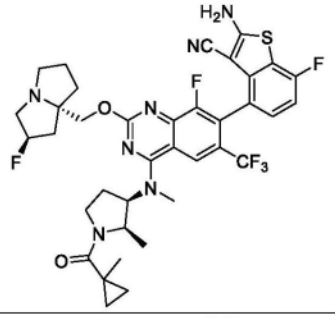
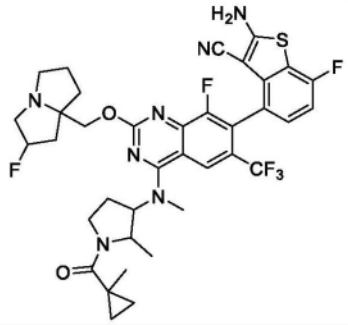
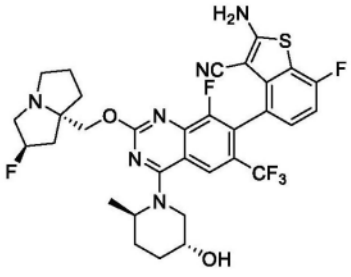
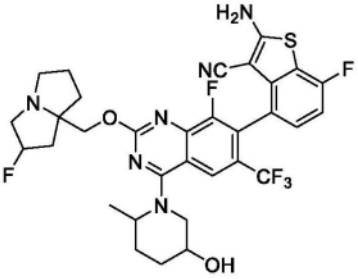
[3906]

化合物编号	结构	分析数据
307a		
308		LCMS m/z [M+1]: 702.16 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.08-6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.38-5.20 (m, 1.5H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.67-3.33 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.49-1.88 (m, 8H)。
308a		
309		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.10-5.19 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.26-2.49 (m, 3H), 1.98-2.24 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.71-1.87 (m, 3H)。
309a		

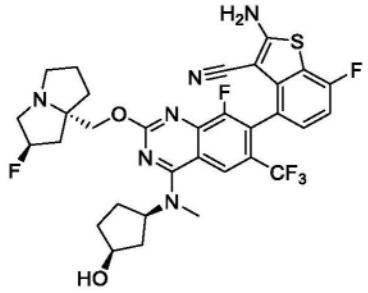
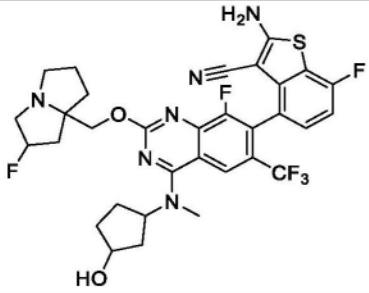
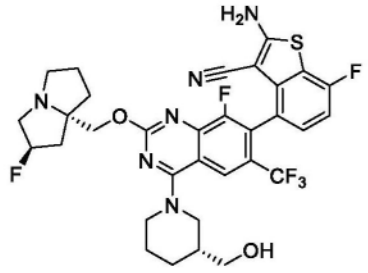
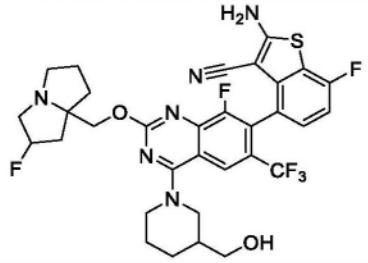
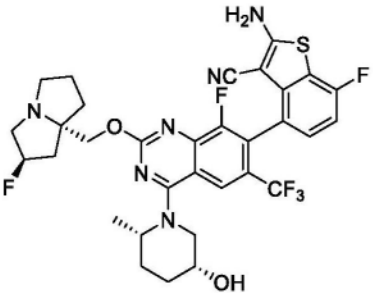
[3907]

化合物编号	结构	分析数据
310		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 4H), 1.79 (s, 1H) 1.42-1.50 (m, 1H)。
310a		
311		LCMS m/z [M+1]: 726.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.80-3.35 (m, 7H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.06-1.91 (m, 3H)。
311a		
312		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.34-5.62 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.61-4.78 (m, 3H), 3.71-4.05 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 3H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.05-1.07 (m, 3H)。

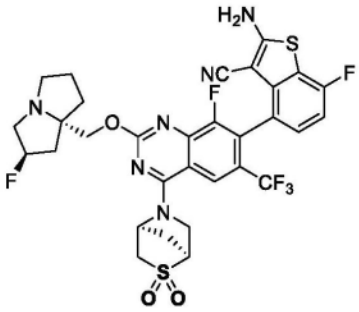
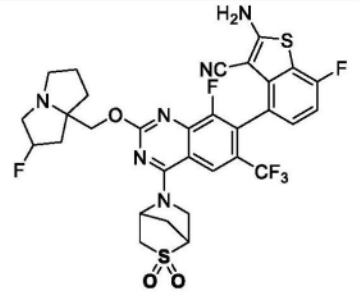
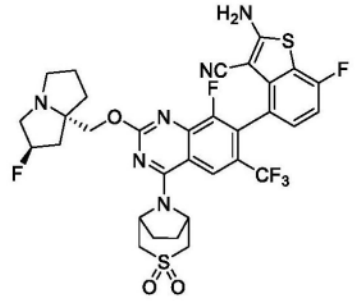
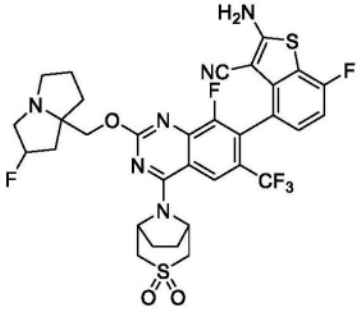
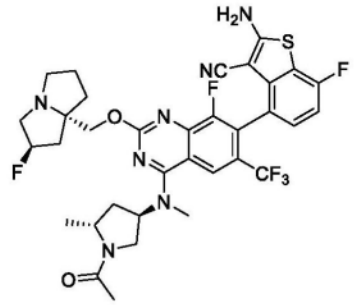
[3908]

化合物编号	结构	分析数据
312a		
313		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01-7.05 (t, 1H), 5.49-5.62 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.76-4.84 (m, 3H), 3.78-3.75 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.47 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 3H), 2.31-2.47 (m, 4H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.93 -1.08 (m, 5H), 0.62-0.68 (m, 2H)。
313a		
314		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.62 (d, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.06-6.91 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.42-2.20 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 3H)。
314a		

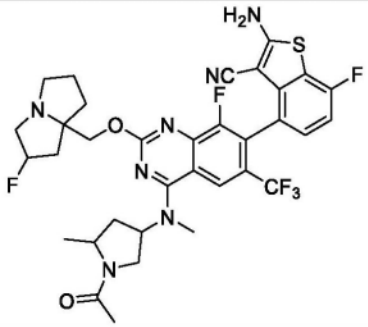
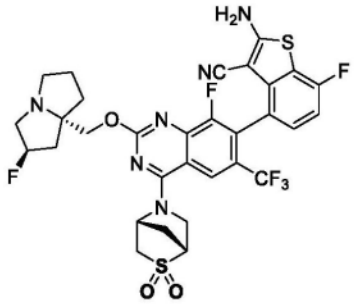
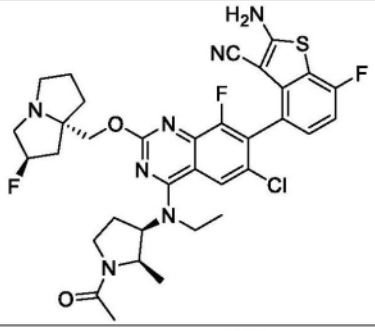
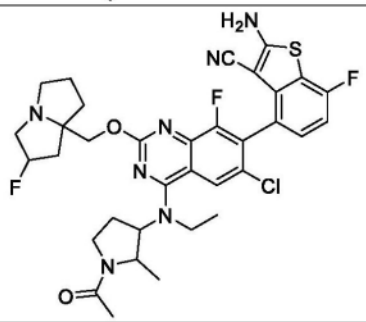
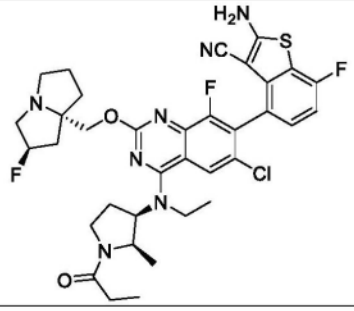
[3909]

化合物编号	结构	分析数据
315		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 3H), 3.41-3.47 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.27-2.43 (m, 3H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 4H)。
315a		
316		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.55 (t, 1H), 4.37-4.66 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.44-3.501 (m, 1H), 3.58-3.41(m, 1H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.11-2.38 (m, 3H), 1.77-2.00 (m, 7H), 1.42-1.51 (m, 1H)。
316a		
317		LCMS m/z [M+1]: 677.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 5H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 3H)。

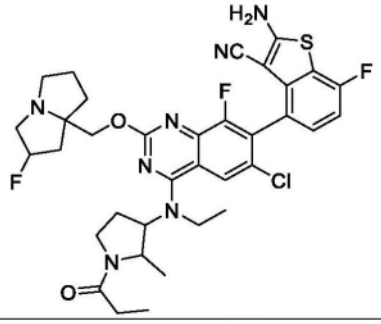
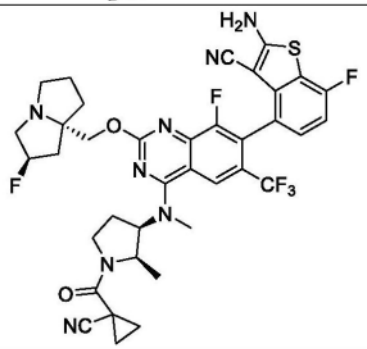
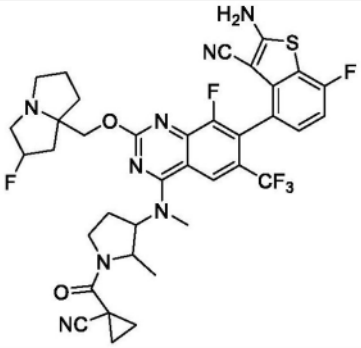
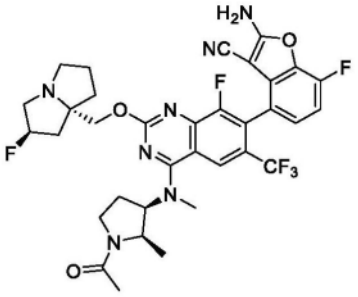
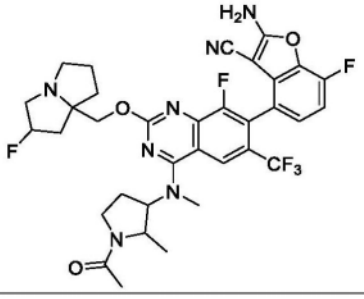
[3910]

化合物编号	结构	分析数据
319		LCMS m/z [M+1]: 709.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.42-1.79 (m, 8H)。
319a		
320		LCMS m/z [M+1]: 723.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.38-2.11 (m, 5H), 2.04-1.85 (m, 3H)。
320a		
321		LCMS m/z [M+1]: 718.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.49-5.48 (m, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.27 (m, 0.5H), 4.43-4.28 (m, 3H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 3H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.42-1.91 (m, 11H), 1.44-1.30 (m, 3H)。

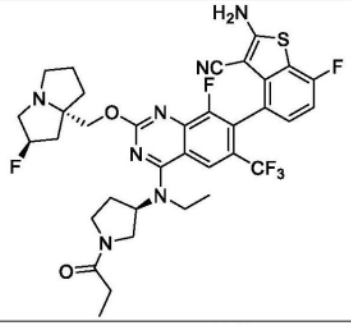
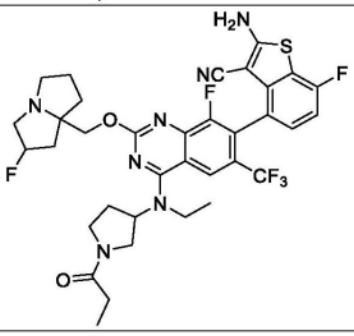
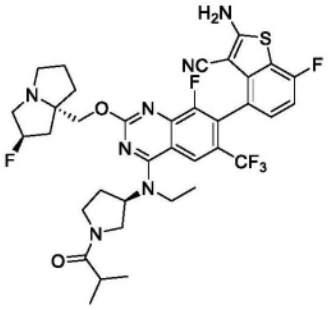
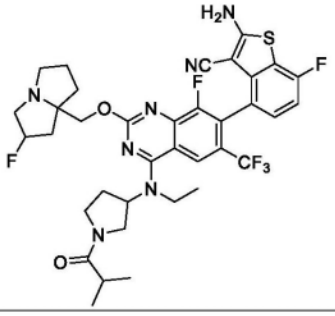
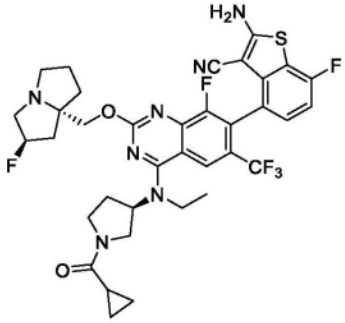
[3911]

化合物编号	结构	分析数据
321a		
322		LCMS m/z [M+1]: 709.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.40-1.88 (m, 7H)。
323		LCMS m/z [M+1]: 698.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J =51.6 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.78 (m, 3H), 3.43-4.14 (m, 8H), 2.31-2.80 (m, 8H), 2.07-2.11 (m, 3H), 1.26-1.37 (m, 3H), 0.93-1.06 (m, 3H)。
323a		
324		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.05 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J =51.6 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 2H), 3.43-4.14 (m, 9H), 2.31-2.77 (m, 9H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.12-1.22 (m, 3H), 0.93-1.06 (m, 3H)。

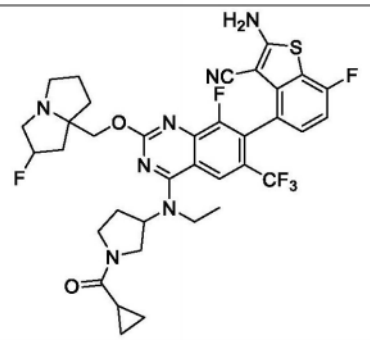
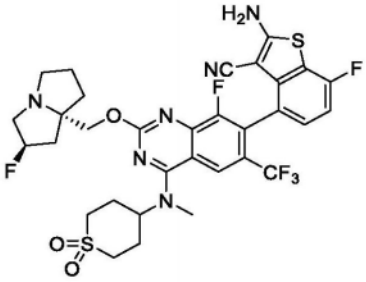
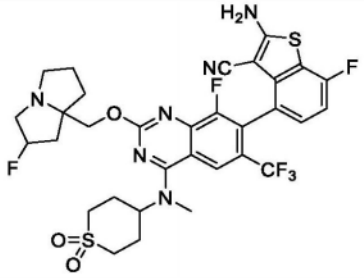
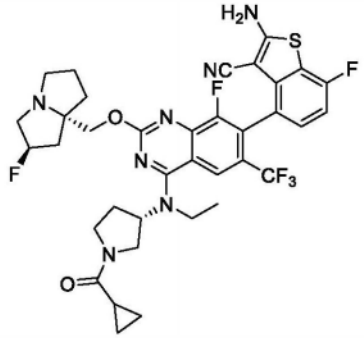
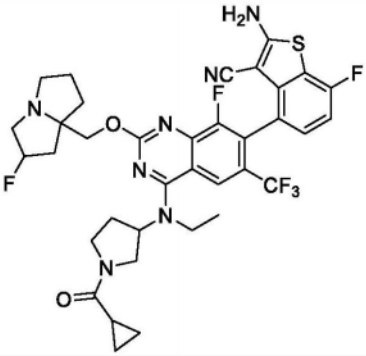
[3912]

化合物编号	结构	分析数据
324a		
325		LCMS m/z [M+1]: 769.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.56 Hz, 1H), 4.60-5.02 (m, 3H), 3.86-4.27 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 2.16-2.73 (m, 8H), 1.10-1.64 (m, 7H)。
325a		
326		LCMS m/z [M+1]: 702.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J = 52.1 Hz, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.80-4.05 (m, 4H), 3.55-3.73 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.55-2.79 (m, 3H), 2.28-2.50 (m, 4H), 2.06-2.24 (m, 4H), 1.05-1.20 (m, 3H)。
326a		

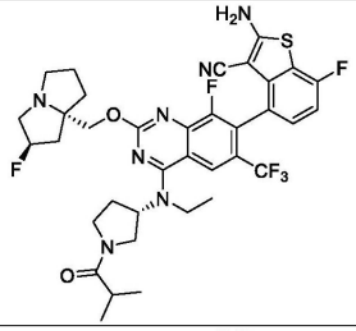
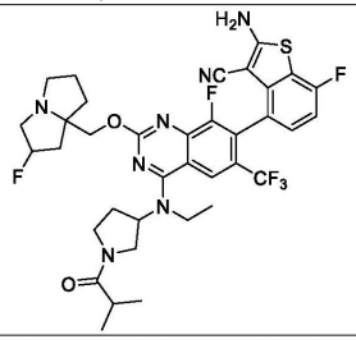
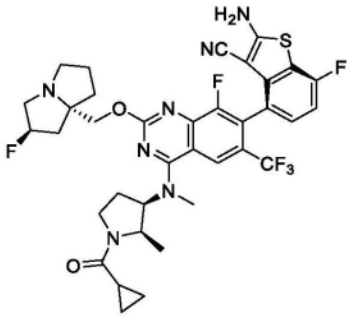
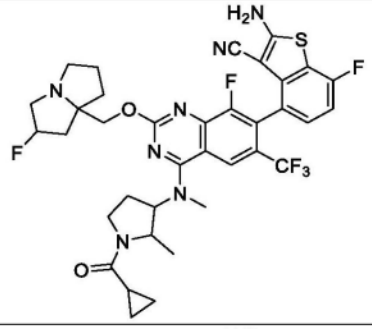
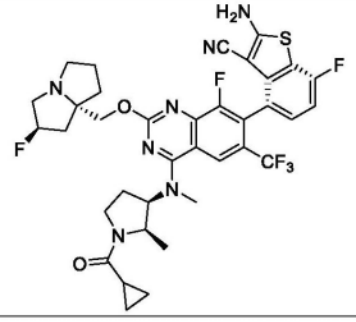
[3913]

化合物编号	结构	分析数据
327		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.19-4.37 (m, 2H), 3.69-4.05 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.15-3.29 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 1.84-2.60 (m, 10H), 1.37-1.52 (m, 3H), 1.07-1.21 (m, 3H)。
327a		
328		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 3.80-4.19 (m, 4H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.40-3.61 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.11-2.56 (m, 5H), 1.85-2.06 (m, 3H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.02-1.21 (m, 6H)。
328a		
329		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 825 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.13 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 3.97-4.14 (m, 1H), 3.55-3.96 (m, 4H), 3.33-3.51 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.08-2.61 (m, 5H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 3H), 0.80-0.97

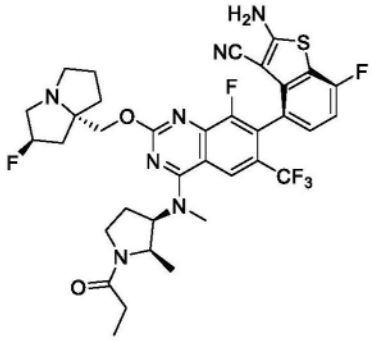
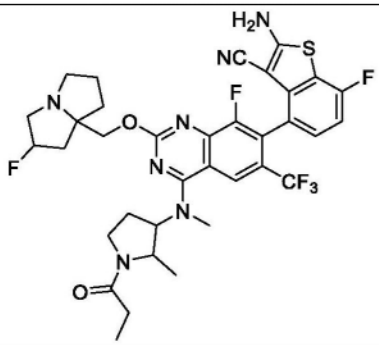
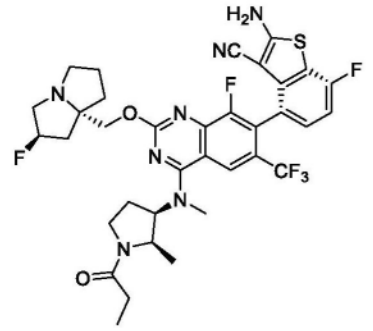
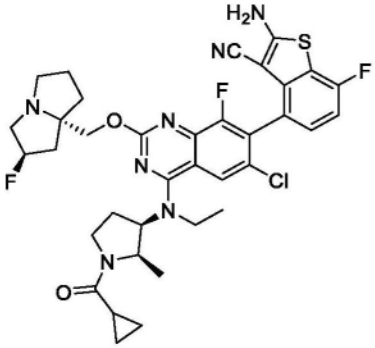
[3914]

化合物编号	结构	分析数据
		(m, 4H)。
329a		
330		LCMS m/z [M+1]: 725.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.53 (s, 0.50H), 5.33 (s, 0.49H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 3H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.79-2.02 (m, 10H)。
330a		
331		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.94-3.56 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (d, 1H), 2.58-2.09 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 0.95-0.81 (m, 4H)。
331a		

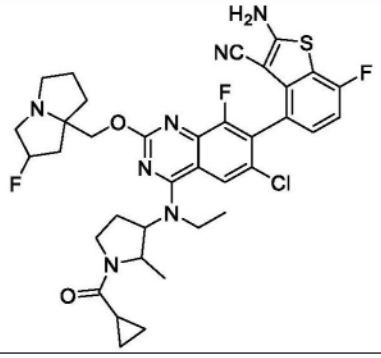
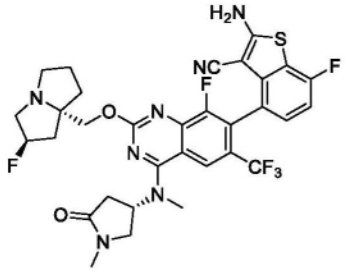
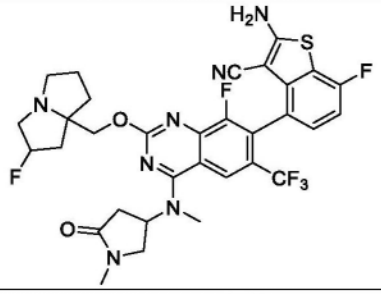
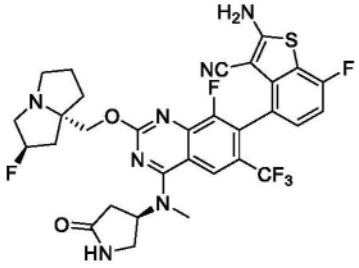
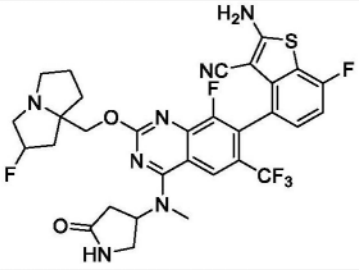
[3915]

化合物编号	结构	分析数据
332		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04 (m, 1H), 4.32-4.11 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 3H), 3.78-3.32 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.53-2.09 (m, 5H), 1.95 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 6H)。
332a		
333		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 4.92-5.12 (m, 2H), 4.19-4.34 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 3H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.34-2.56 (m, 1H), 2.07-2.28 (m, 3H), 1.82-2.01 (m, 4H), 0.84-1.21 (m, 7H)。
333a		
334		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.09-5.16 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.56-3.80 (m, 5H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.81-2.07 (m, 5H), 0.82-1.25 (m, 7H)。

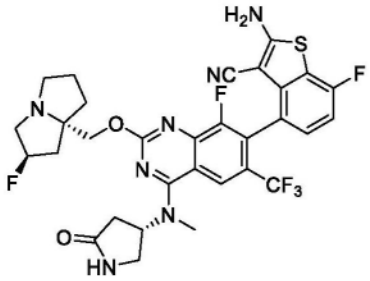
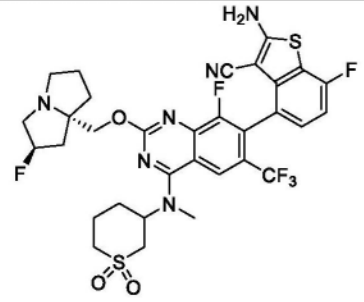
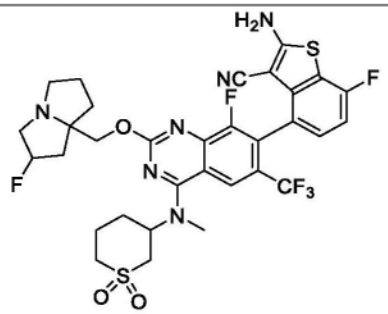
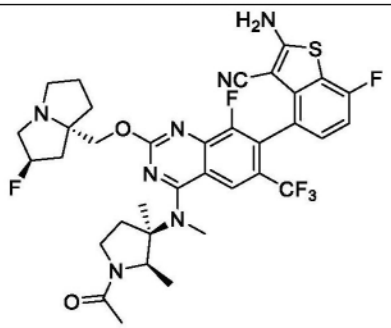
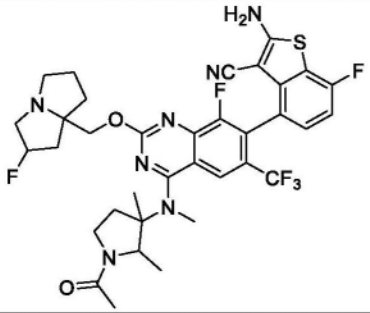
[3916]

化合物编号	结构	分析数据
335		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.29 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.50-3.81 (m, 6H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.04-1.21 (m, 6H)。
335a		
336		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 5.30 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.94-5.01 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.48-3.67 (m, 5H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.20-2.47 (m, 5H), 1.85-2.10 (m, 4H), 1.06-1.21 (m, 6H)。
337		LCMS m/z [M+1]: 724.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =53.6 Hz, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.67-4.04 (m, 7H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.31-2.77(m, 7H), 2.14- 2.20 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H),1.33-1.38 (m, 3H), 1.13-1.29 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 6H)。

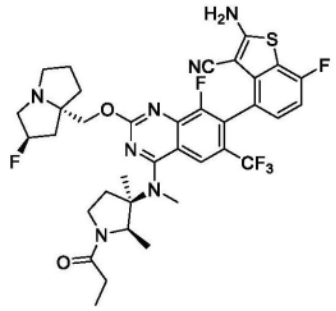
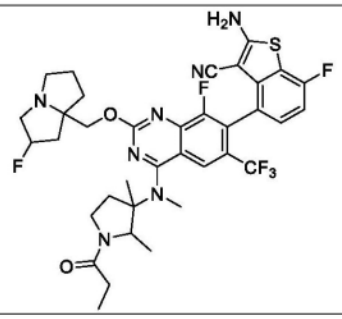
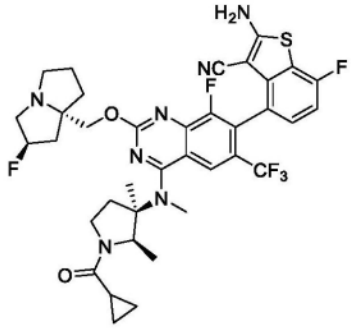
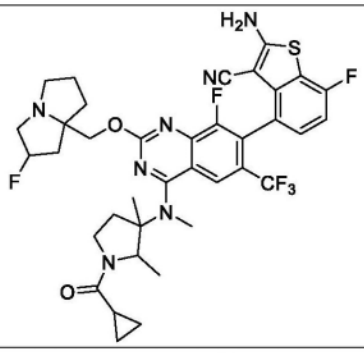
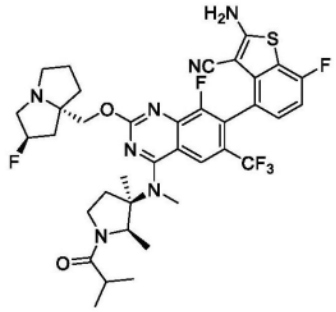
[3917]

化合物编号	结构	分析数据
337a		
338		LCMS m/z [M+1]: 690.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H)。
338a		
339		
339a		

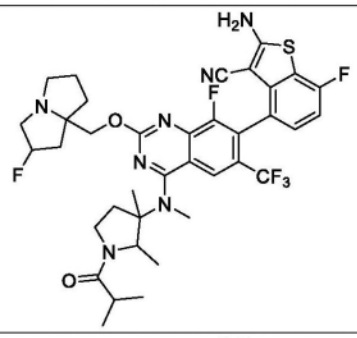
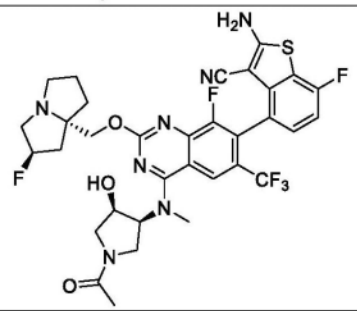
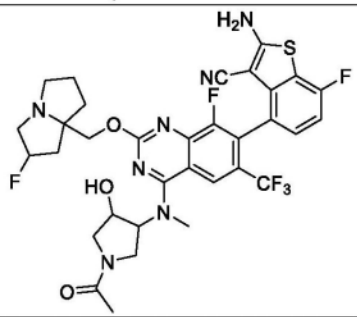
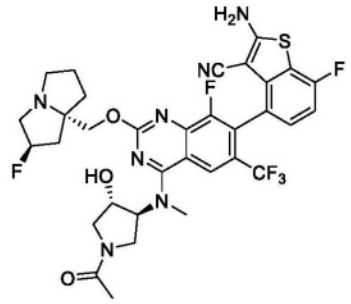
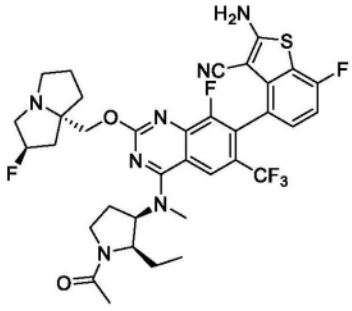
[3918]

化合物编号	结构	分析数据
340		LCMS m/z [M+1]: 676.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.33-5.38 (s, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.93 (t, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 3H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H)。
341		LCMS m/z [M+1]: 725.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 1.5H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.48 (d, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.04-3.25 (m, 5H), 2.27-2.46 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 8H)。
341a		
342		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.14-5.01 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.64-3.48 (m, 5H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.84-2.58 (m, 2H), 2.46-1.93 (m, 10H), 1.66 (s, 3H), 1.10-0.99 (m, 3H)。
342a		

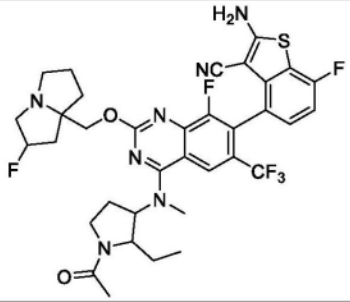
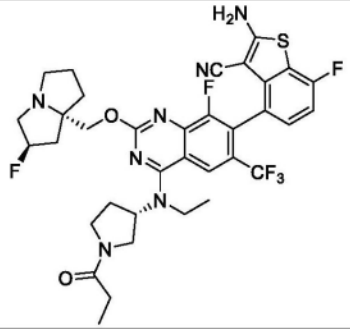
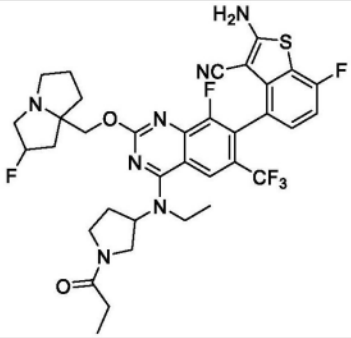
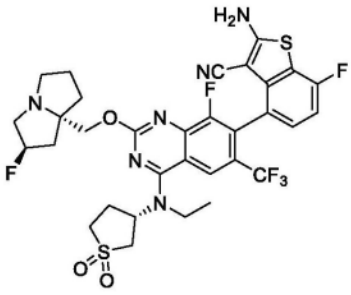
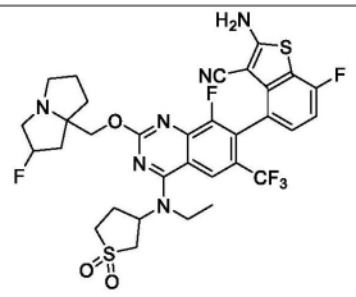
[3919]

化合物编号	结构	分析数据
343		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.42 (d, 0.5H), 5.30 (d, 0.5H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 3.70 (t, 1H), 3.61-3.42 (m, 5H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.82-2.53 (m, 2H), 2.46-2.19 (m, 5H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.20-0.98 (m, 6H)。
343a		
344		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (d, 0.5H), 5.33 (d, 0.5H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.43-2.17 (m, 4H), 2.09-1.81 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.16 (d, 1H), 1.11-0.85 (m, 5H)。
344a		
345		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.55 (d, 0.5H), 5.42 (d, 0.5H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 3H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.40-2.05 (m, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.20 (d, 1H), 1.16-1.05 (m, 6H), 0.99 (d, 2H)。

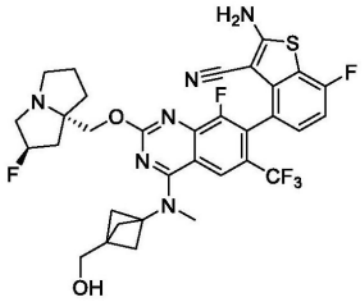
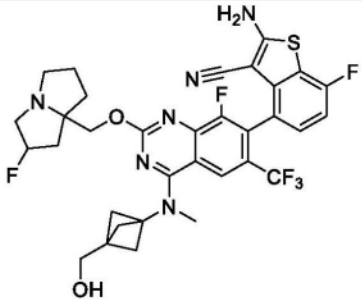
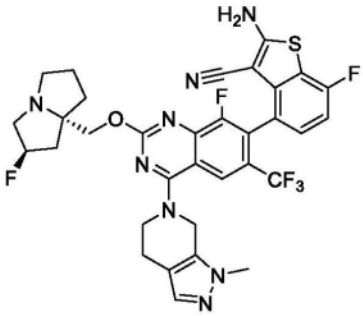
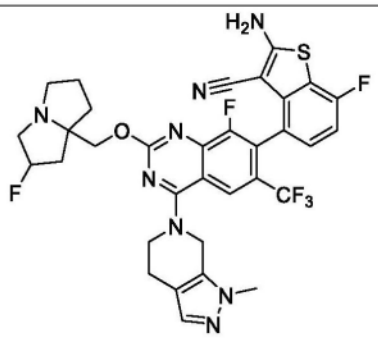
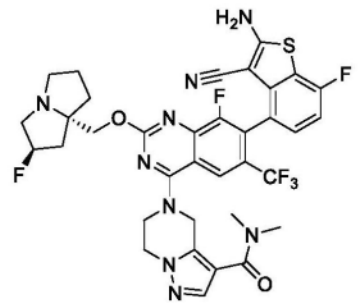
[3920]

化合物编号	结构	分析数据
345a		
346		
346a		
347		LCMS m/z [M+1]: 720.21 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53-8.44 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.4Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H) 4.15-3.96 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.40-2.04 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 3H)。
348		LCMS m/z [M+1]: 684.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.08(s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.32 (d, J=54.8 Hz, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.57-4.62(m,1H),4.20-4.38 (m,2H), 3.45-3.70 (m,5H), 3.1-3.25 (m,1H), 2.97-3.08 (m,1H), 2.35-2.65 (m,3H), 2.20-2.30 (m,2H), 1.85-2.15 (m,6H), 1.0-1.15 (m,3H)。

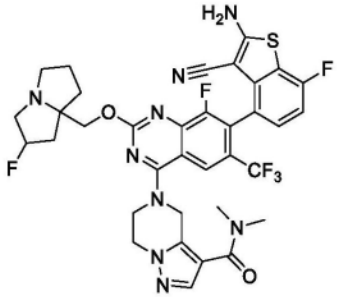
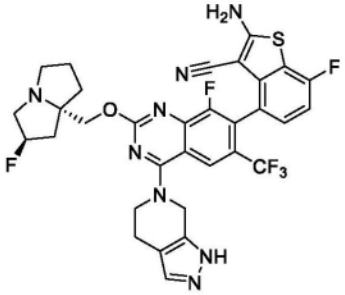
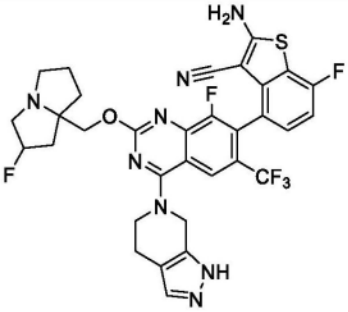
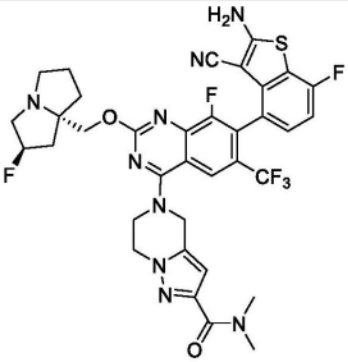
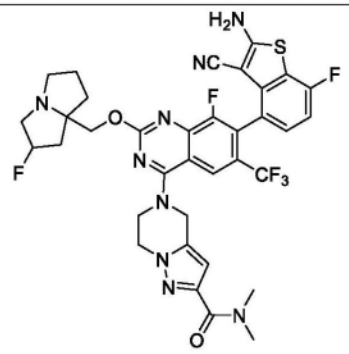
[3921]

化合物编号	结构	分析数据
348a		
349		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06-3.80 (m, 4H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 3H), 2.22 (m, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H)。
349a		
350		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.65 (m, 0.5H), 5.52 (m, 0.5H), 5.33 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.69 (q, J=12.0Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 5H), 3.66-3.43 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.25-2.43 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.60 (t, J=6.8Hz, 3H)。
350a		

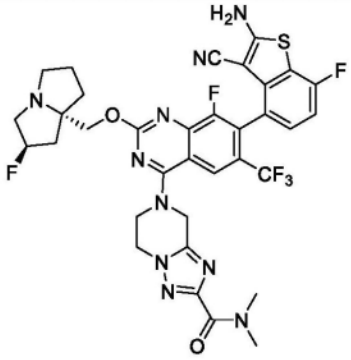
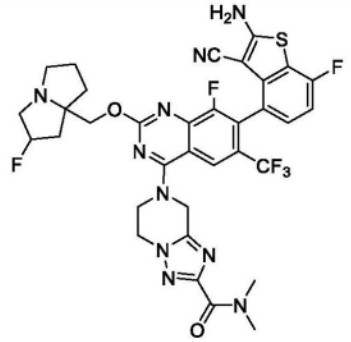
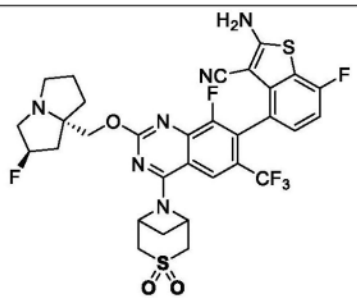
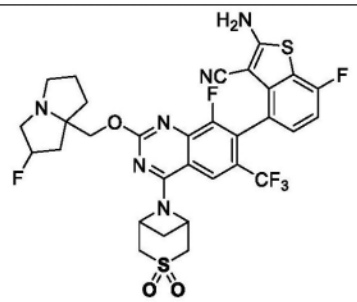
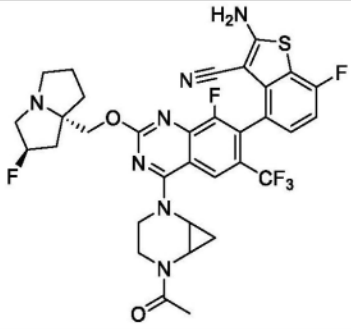
[3922]

化合物编号	结构	分析数据
351		LCMS m/z [M+1]: 689.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (S, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.87 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.17-2.23 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 1H)。
351a		
352		LCMS m/z [M+1]: 699.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01 (s, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.92-3.12 (m, 4H), 2.18-2.43 (m, 4H), 1.82-2.13 (m, 4H)。
352a		
353		LCMS m/z [M+1]: 756.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34 (s, 2H), 5.24 (s, 0.5H), 4.50 (d, 2H), 4.43 (t, 2H),4.25-4.38 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 6H), 2.96-3.14 (m, 4H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H)。

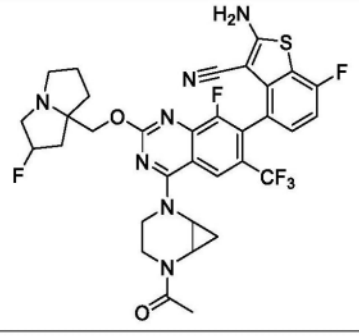
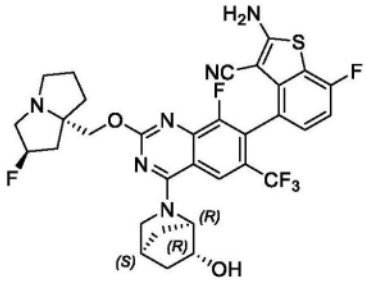
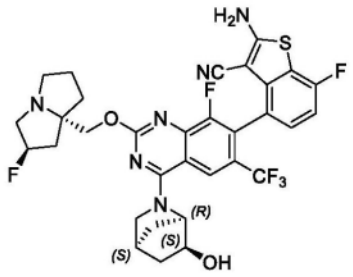
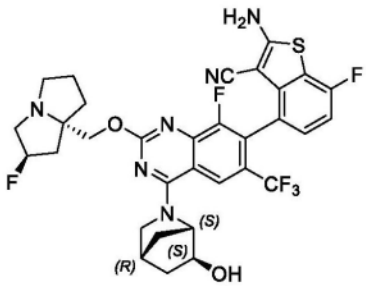
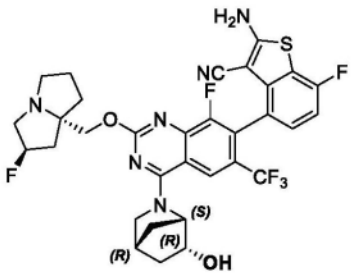
[3923]

化合物编号	结构	分析数据
353a		
354		LCMS m/z [M+1]: 685.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.09 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.16-2.02 (m, 3H)。
354a		
355		LCMS m/z [M+1]: 756.2 HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.34 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.42-5.55 (d, J = 52.74 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48-4.67 (m, 6H), 3.71-3.86 (m, 3H), 3.31-3.38 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.07-2.66 (m, 6H)。
355a		

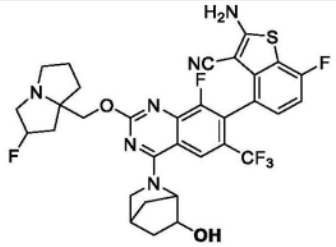
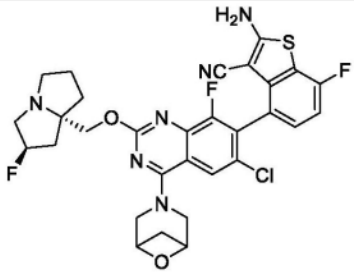
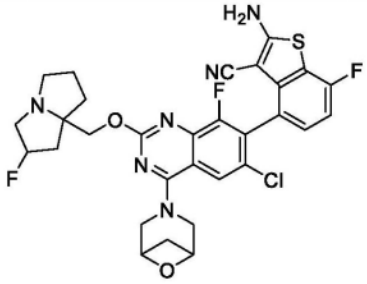
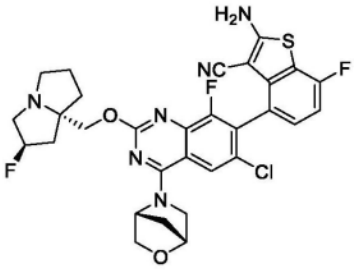
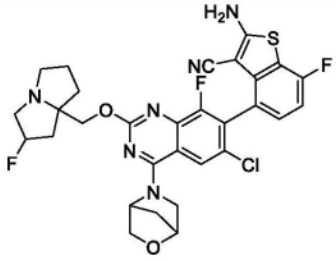
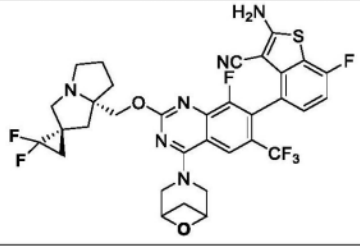
[3924]

化合物编号	结构	分析数据
356		LCMS m/z [M+1]: 757.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.68 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.55-4.78 (m, 5H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.34-3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.13-2.77 (m, 6H)。
356a		
357		LCMS m/z [M+1]: 709.14 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.39-5.28 (m, 2.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.35-4.11 (m, 4H), 3.81 (t, J=17.2Hz, 2H) 3.21(s, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.47 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.39-1.80 (m, 8H)。
357a		
358		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.94 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.37 (m, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.78-3.35 (m, 5H), 3.24-3.13 (m, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 6H), 2.04-1.89 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 2H)。

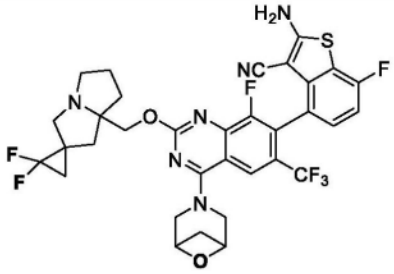
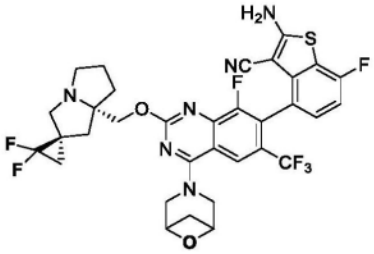
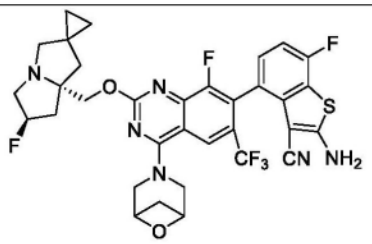
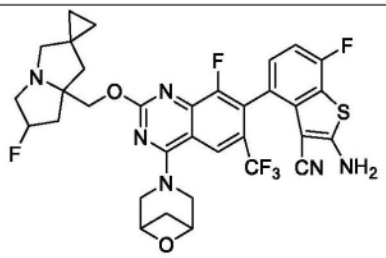
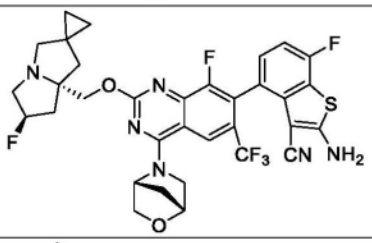
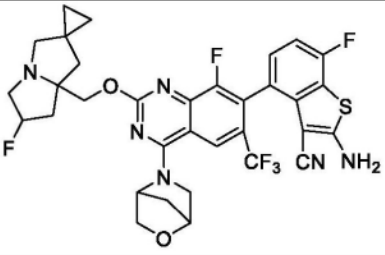
[3925]

化合物编号	结构	分析数据
358a		
359		LCMS m/z [M+1]: 676.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.38 (m, 0.5H), 5.24 (m, 0.5H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.40-1.88 (m, 7H)。
360		LCMS m/z [M+1]: 675.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.61H), 5.27 (s, 0.59H), 4.60-4.16 (m, 4H), 3.71-3.32 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.31-2.21 (m, 4H), 2.03-1.81 (m, 6H), 1.60-1.53 (m, 1H)。
361		LCMS m/z [M+1]: 675.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.60-3.32 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.41-2.16 (m, 3H), 2.08-1.77 (m, 6H), 1.64-1.47 (m, 2H)。
362		LCMS m/z [M+1]: 675.19 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37-8.29 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.89 (s, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.44-1.76 (m, 10H), 1.59-1.50 (m, 1H)。

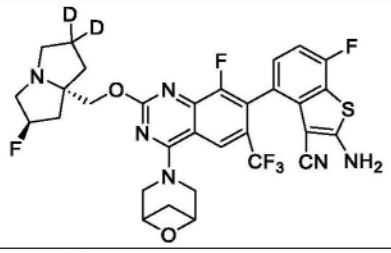
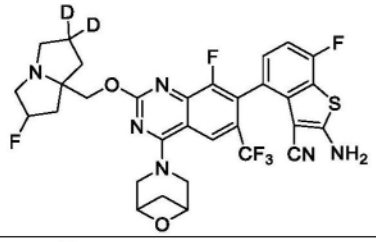
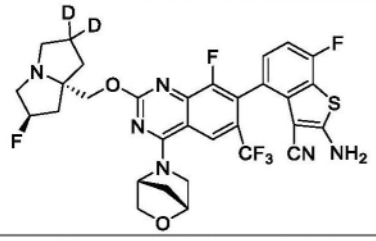
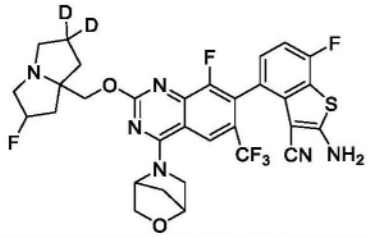
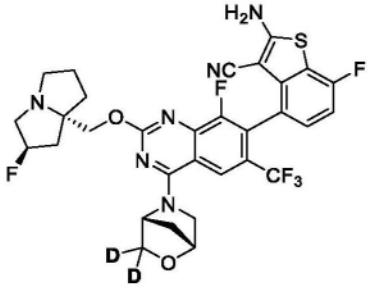
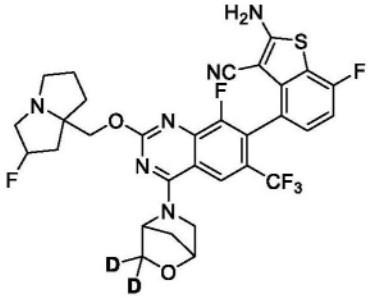
[3926]

化合物编号	结构	分析数据
362a		
363		LCMS m/z [M+1]: 627 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d6): δ 8.41 (s, 1 H), 7.20-7.23 (m, 1 H), 7.05 (t, J=9 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=25Hz, 1 H), 4.81 (d, J=6.4Hz, 2 H), 4.47-4.58 (m, 1 H), 4.30 (t, 13.6 Hz, 2 H), 3.68-3.87 (m, 3 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 2.06-2.62 (m, 7 H), 1.95 (d, J=8.4 Hz, 1 H)。
363a		
364		LCMS m/z [M+1]: 627.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.02-8.03 (d, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.32-5.36 (m, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.79 (s, 1H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 2H, 3.33 (s, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.00-2.19 (m, 6H), 1.87-1.93 (m, 1H)。
364a		
365		LCMS m/z [M+1]: 705.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.59-4.26 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.22-2.12 (m,

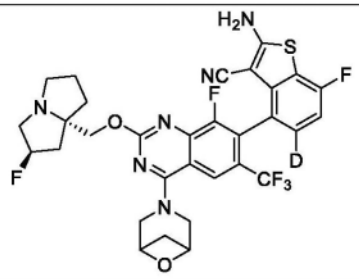
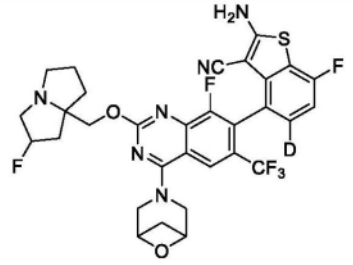
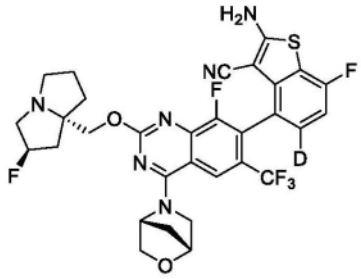
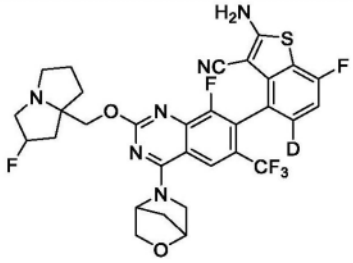
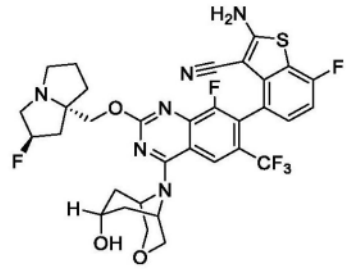
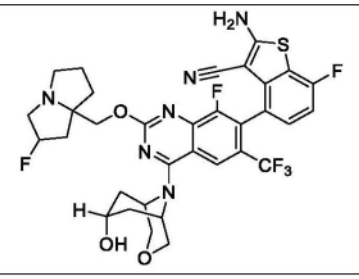
[3927]

化合物编号	结构	分析数据
		1H), 2.10-1.72 (m, 5H), 1.54-1.36 (m, 2H)。
365a		
366		LCMS m/z [M+1]: 705.18 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.82 (d, J=3.2Hz, 2H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.44-4.22 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 2H)。
367		
367a		
368		
368a		

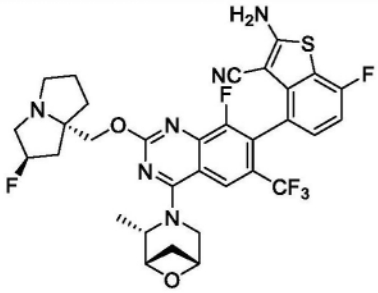
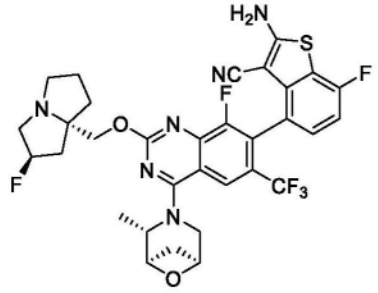
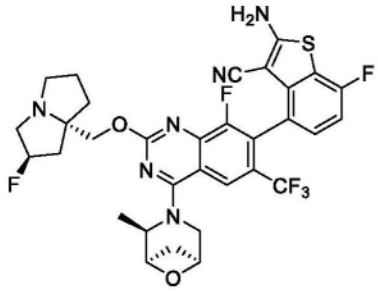
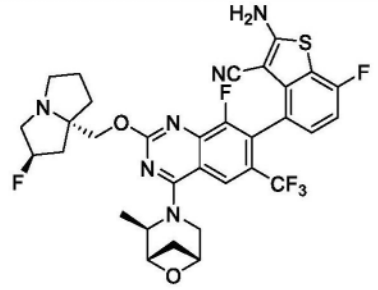
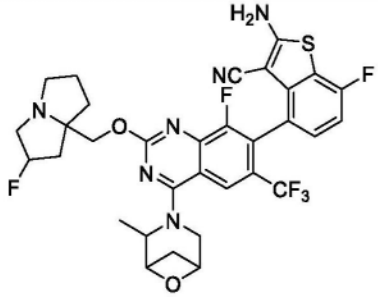
[3928]

化合物编号	结构	分析数据
369		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ 8.64 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.62 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 54.12 Hz, 1H), 4.31-4.83 (m, 9H), 3.57-3.84 (m, 3H), 1.92-2.79 (m, 6H)。
369a		
370		
370a		
371		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.44 (m, 1H), 5.40-5.22 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.46-4.06 (m, 3H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.50-1.74 (m, 8H)。
371a		

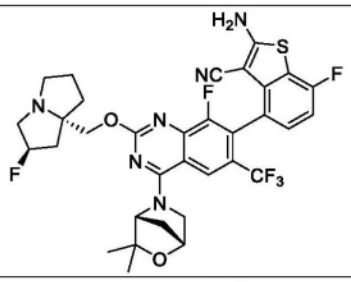
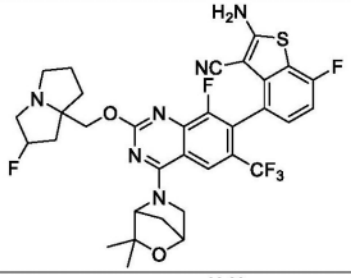
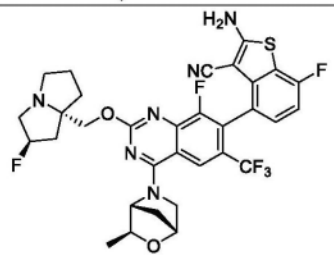
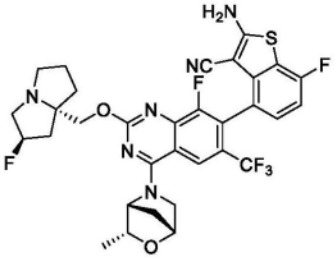
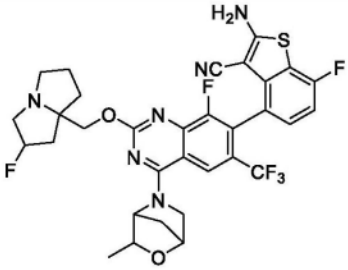
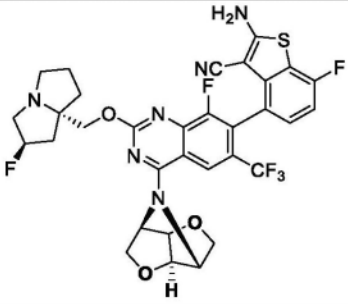
[3929]

化合物编号	结构	分析数据
372		
372a		
373		
373a		
374		LCMS m/z [M+1]: 705.20. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.60 (s, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 5H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.45-2.14 (m, 3H), 2.11-1.87 (m, 5H)。
374a		

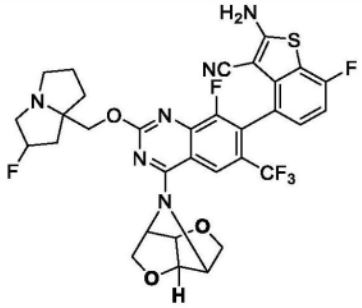
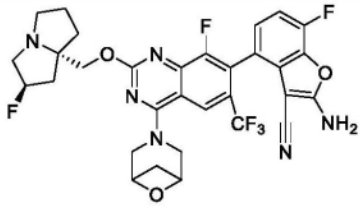
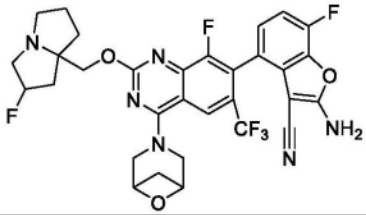
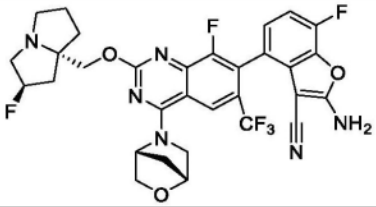
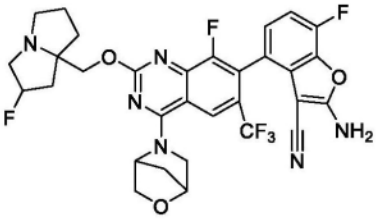
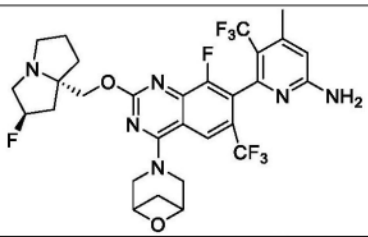
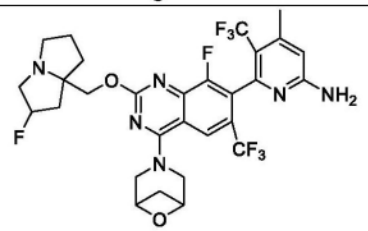
[3930]

化合物编号	结构	分析数据
375		
376		
377		
378		
378a		

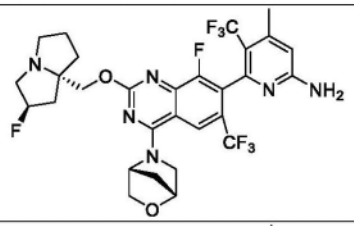
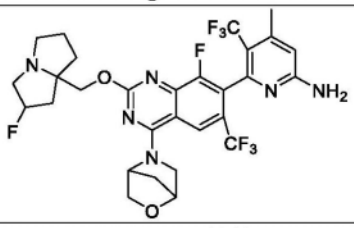
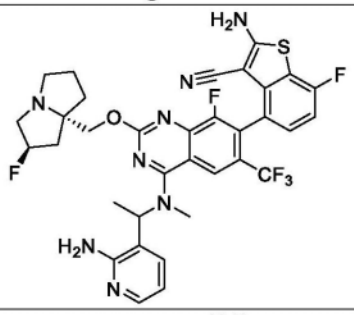
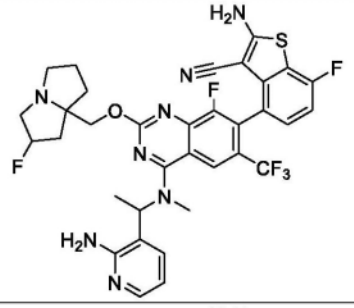
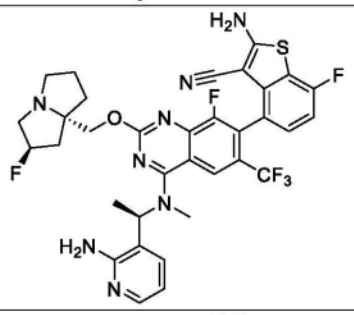
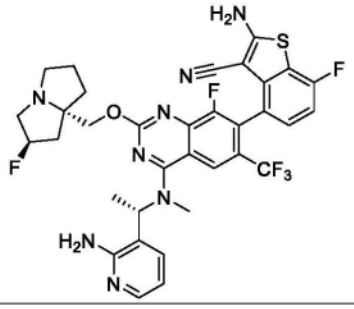
[3931]

化合物编号	结构	分析数据
379		
379a		
380		
381		
381a		
382		

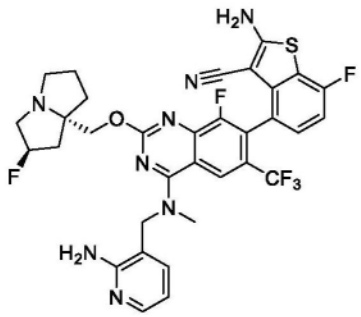
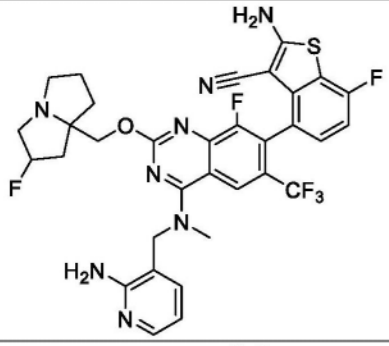
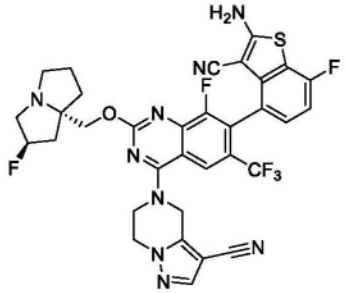
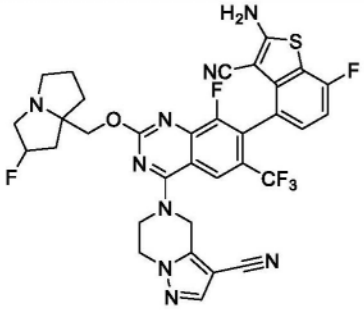
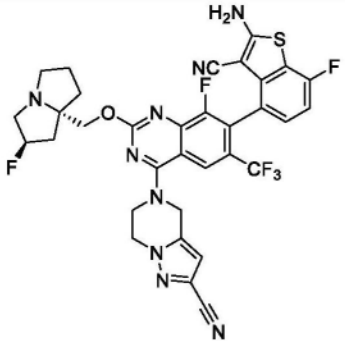
[3932]

化合物编号	结构	分析数据
382a		
383		
383a		
384		
384a		
385		
385a		

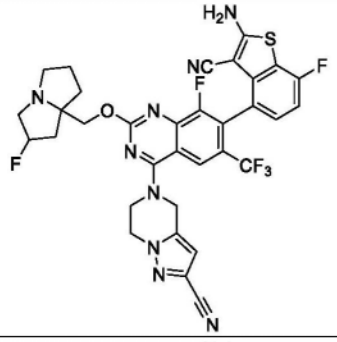
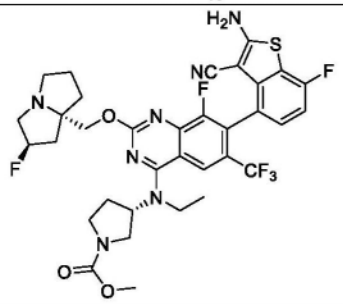
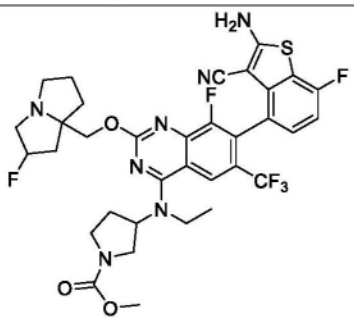
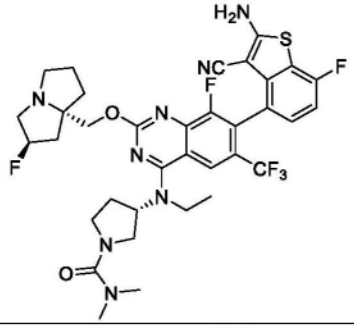
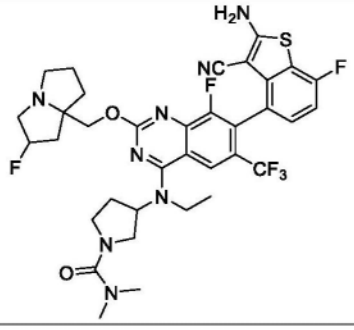
[3933]

化合物编号	结构	分析数据
386		
386a		
387		
387a		
388		
389		

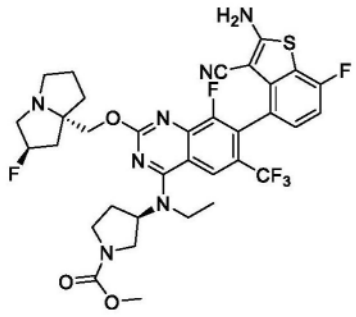
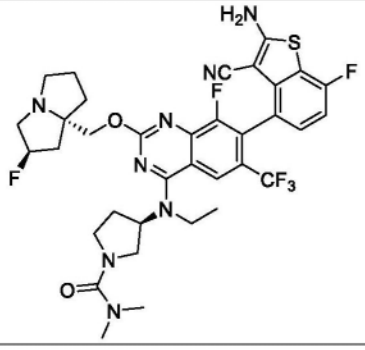
[3934]

化合物编号	结构	分析数据
390		LCMS m/z [M+1]: 699.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 4.91 (s, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H)。
390a		
392		LCMS m/z [M+1]: 710.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.49 (s, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.31 (s, 2H), 4.63-4.42 (m, 6H), 3.68 (m, 3H), 2.63-2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 1H)。
392a		
393		LCMS m/z [M+1]: 710.18 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.234-5.09 (m, 2.5H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.19-4.05 (m,2H), 3.15-2.99 (m, 3H), 2.87-277 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 3H)。

[3935]

化合物编号	结构	分析数据
393a		
394		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.45-4.24 (m, 2H), 4.03-3.78 (m, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.64-3.32 (m, 5H), 3.21-2.96 (m, 2H), 2.54-1.85 (m, 8H), 1.54-1.32 (m, 3H)。
394a		
395		LCMS m/z [M+1]: 747.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 3.98-3.76 (m, 3H), 3.71-3.32 (m, 6H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.50-1.89 (m, 8H), 1.45 (s, 3H)。
395a		

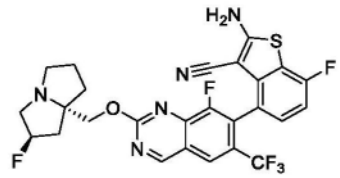
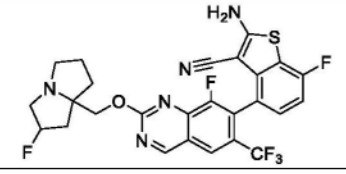
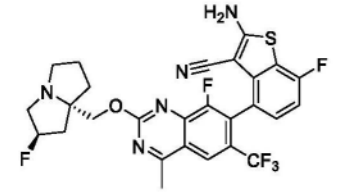
[3936]

化合物编号	结构	分析数据
396		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.244 (s, 1H), 7.216 (t, 1H), 7.014 (t, 1H), 5.457 (s, 0.5H), 5.327 (s, 0.5H), 5.008 (t, 1H), 4.482-4.323 (m, 2H), 3.968-3.801 (m, 3H), 3.719 (s, 3H), 3.631-3.384 (m, 5H), 3.267-3.077 (m, 2H), 2.543-2.299 (m, 4H), 2.244-1.953 (m, 4H), 1.455 (t, 3H)。
397		LCMS m/z [M+1]: 730.4 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.266 (s, 1H), 7.218 (t, 1H), 7.016 (t, 1H), 5.467 (s, 0.5H), 5.333 (s, 0.5H), 5.007 (t, 1H), 4.483-4.386 (m, 2H), 3.933-3.810 (m, 3H), 3.641 (t, 3H), 3.553-3.471 (m, 3H), 3.216-3.173 (m, 1H), 2.892 (s, 6H), 2.446-2.311 (m, 4H), 2.239-2.041 (m, 4H), 1.455 (s, 3H)。

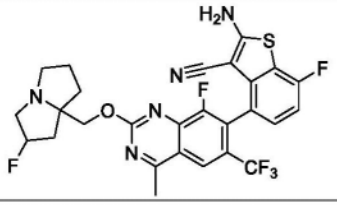
[3937] 表7包括本公开的所选化合物。

[3938] 表7.本公开的所选化合物。

[3939]

化合物编号	结构	分析数据
213		LCMS m/z [M+1]: 567.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.35-4.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.16-2.42 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H)。
213a		
318		LCMS m/z [M+1]: 578 (M+H) 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.17-2.42 (m, 3H), 1.92-2.08 (m, 3H)。

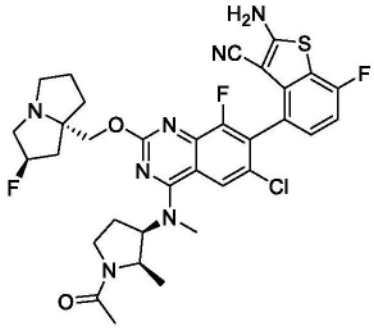
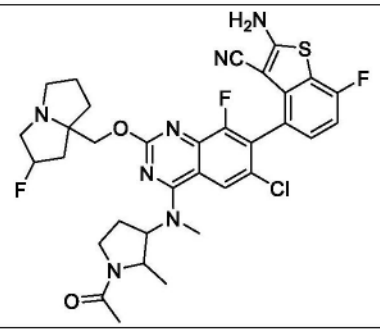
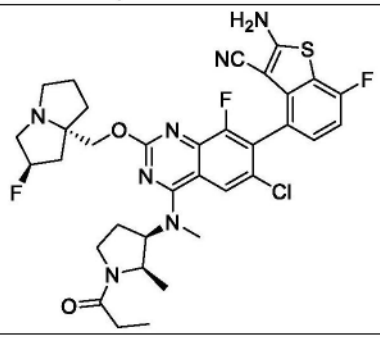
[3940]

318a		

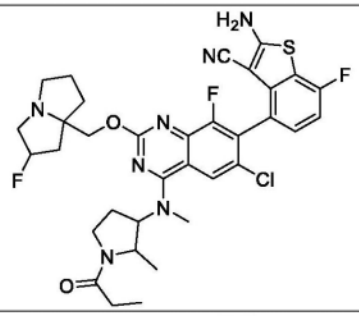
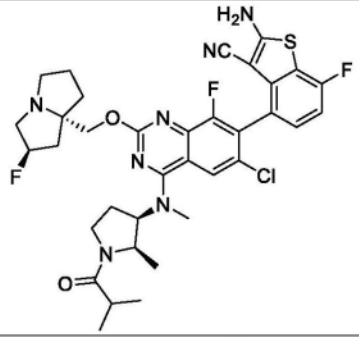
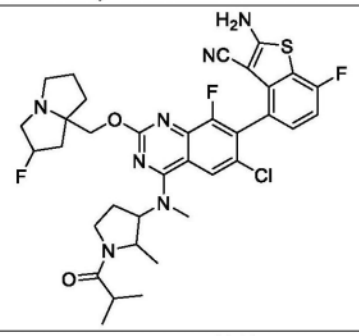
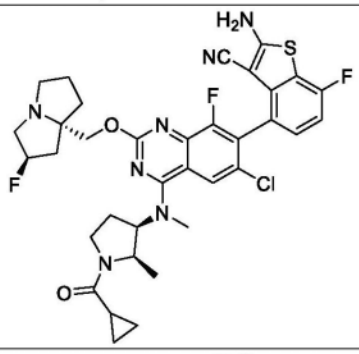
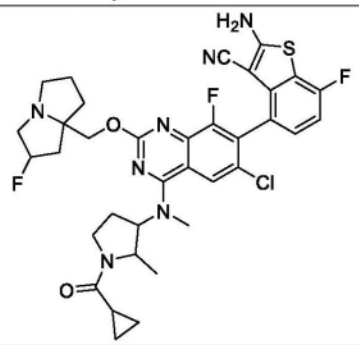
[3941] 表8包括本公开的所选化合物。

[3942] 表8.本公开的所选化合物。

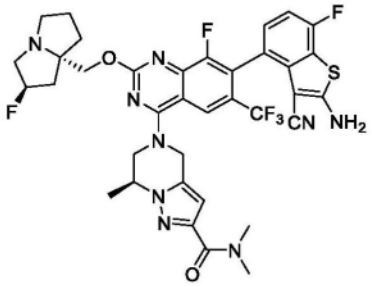
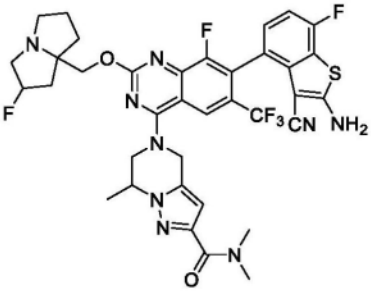
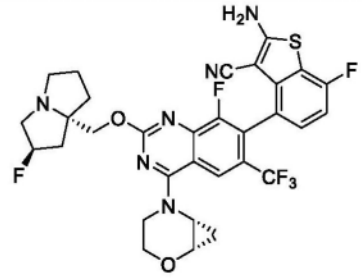
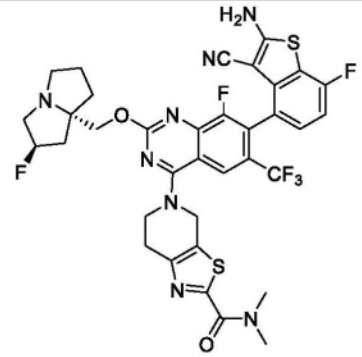
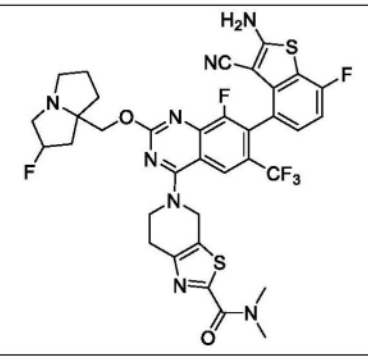
[3943]

化合物编号	结构	分析数据
398		LCMS m/z [M+1]: 684.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.08(s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07(m, 1H), 5.32 (d, J=54.8 Hz, 1H), 4.92-4.98(m, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.57-4.62(m,1H), 4.20-4.38 (m,2H), 3.45-3.70 (m,5H), 3.1-3.25 (m,1H), 2.97-3.08 (m,1H), 2.35-2.65 (m,3H), 2.20-2.30 (m,2H), 1.85-2.15 (m,6H), 1.0-1.15 (m,3H)。
398a		
399		LCMS m/z [M+1]: 698.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 5.55 (d, J=52 Hz, 1H), 4.94-5.00(m, 1H), 4.55-4.76 (m, 3H), 3.77-4.05 (m,4H), 3.42-3.64 (m,4H), 2.54-2.75 (m,2H), 2.25-2.50 (m,5H), 2.05-2.20 (m,1H), 1.02-1.20 (m,6H)。

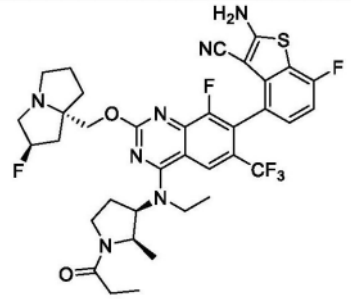
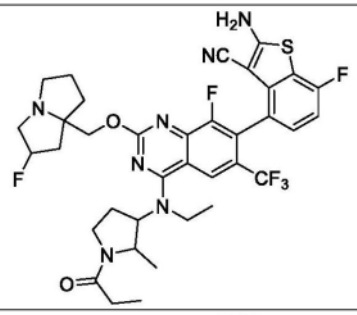
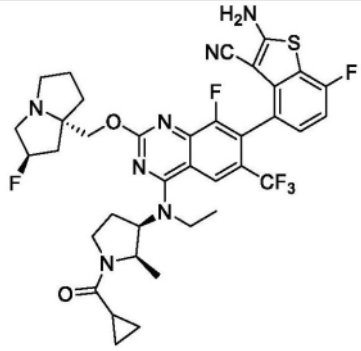
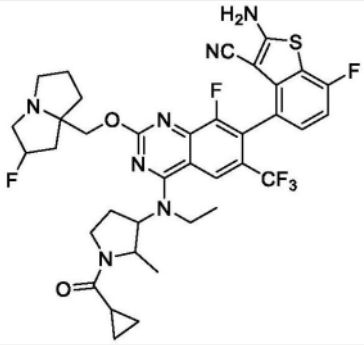
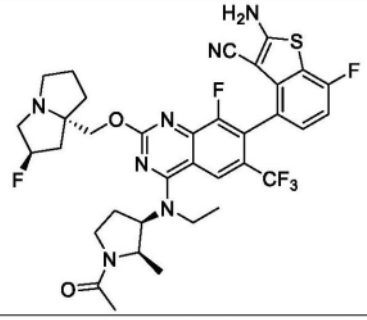
[3944]

化合物编号	结构	分析数据
399a		
400		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 5.54 (d, J=52.4 Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 4.55-4.80 (m, 3H), 3.80-4.05 (m, 3H), 3.58-3.75 (m,3H), 3.41-3.55 (m, 1H), 2.50-2.85 (m,4H), 2.25-2.47 (m, 3H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.02-1.21 (m, 9H)。
400a		
401		LCMS m/z [M+1]: 710.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.11(s, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.38 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.92-5.12 (m, 2H), 4.30-4.80 (m, 3H), 3.98-4.05 (m,1H), 3.65-3.80 (m,1H), 3.35-3.62 (m,6H), 3.05-3.22 (m,1H), 1.56-2.55 (m,8H), 0.55-1.25 (m,7H)。
401a		

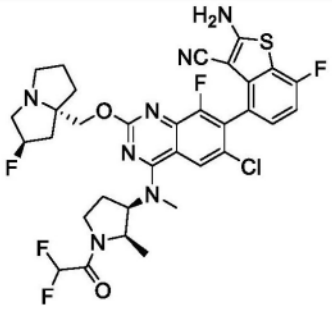
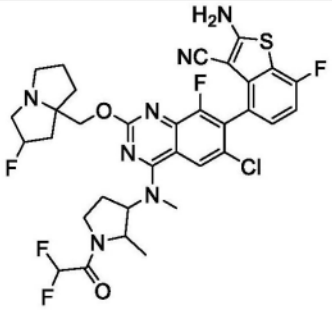
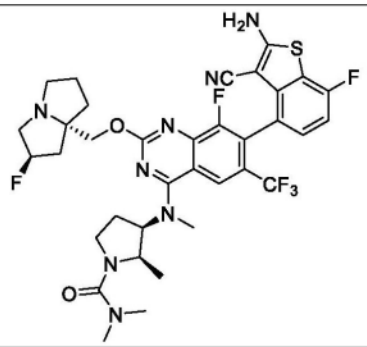
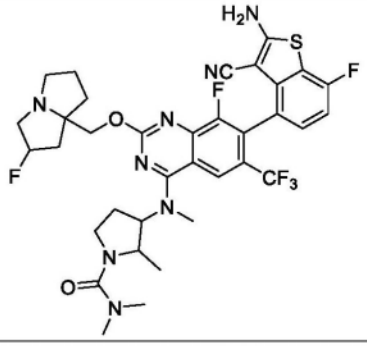
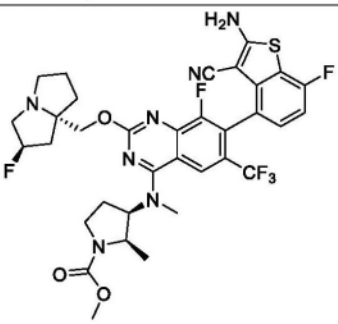
[3945]

化合物编号	结构	分析数据
402		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27-8.28 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.94 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.17-5.40 (m, 3H), 4.73-4.74 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 1.92-2.43 (m, 6H), 1.67-1.70 (m, 3H)。
402a		
403		LCMS m/z [M+1]: 661.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.15 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.39-3.89 (m, 6H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.43-2.13 (m, 3H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 2H)。
404		LCMS m/z [M+1]: 773.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.34 Hz, 1H), 5.56 (d, J=50.94Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 2H), 4.61-4.78 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.83-4.08 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.28-3.29(m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.16-2.77 (m, 6H)。
404a		

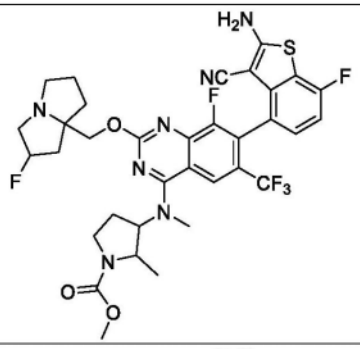
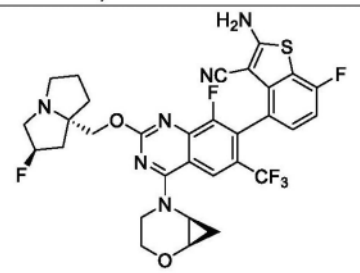
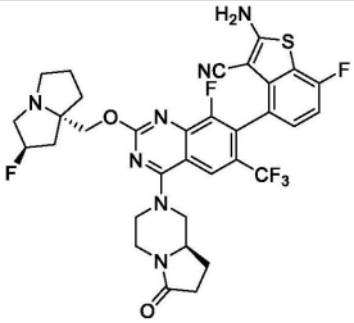
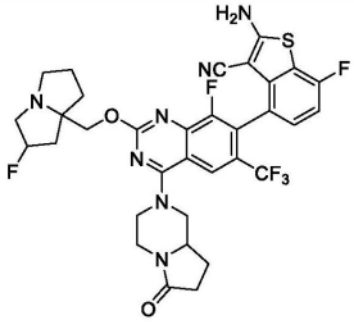
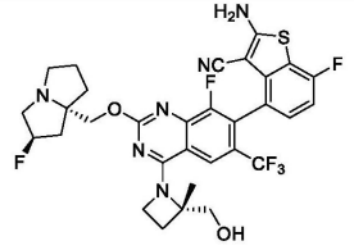
[3946]

化合物编号	结构	分析数据
405		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37(s, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =52.0 Hz, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 3.79-4.15(m, 6H), 3.43-3.72 (m, 2H), 2.31-2.78 (m, 9H), 2.16- 2.21 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 3H), 1.09-1.22 (m, 3H), 0.83-1.0 (m, 3H)。
405a		
406		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J =51.8Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 3.74-4.15 (m, 7H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.33-2.77(m, 8H), 2.08- 2.20 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H),1.44-1.51 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.95-1.05 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 4H)。
406a		
407		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.8 Hz, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 3H), 3.34-4.14 (m, 8H), 2.27-2.74 (m, 8H), 2.08-2.13 (m, 3H), 1.38-1.58 (m, 3H), 0.95-1.12 (m, 3H)。

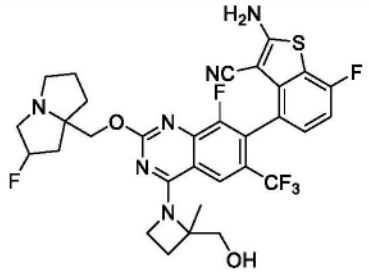
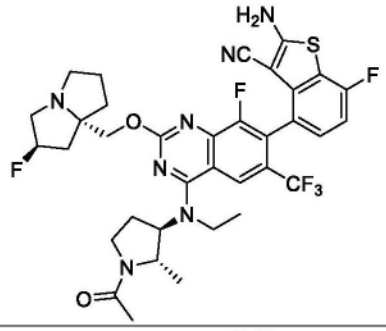
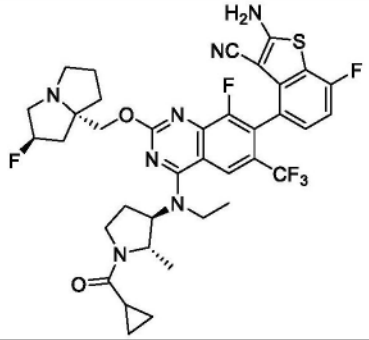
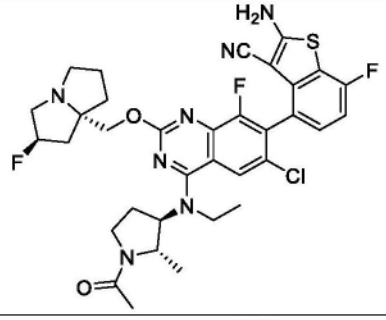
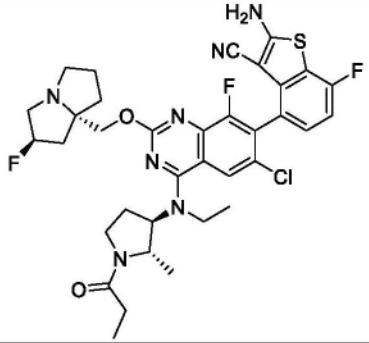
[3947]

化合物编号	结构	分析数据
408		LCMS m/z [M+1]: 720.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.50-6.23 (m, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.77-4.59 (m, 3H), 4.03-3.44 (m, 9H), 2.75-2.03 (m, 8H), 1.18-1.08 (m, 3H)。
408a		
409		LCMS m/z [M+1]: 747.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25-5.30 (m, 1.5H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.13-2.50 (m, 5H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.13 (t, 3H)。
409a		
410		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.21-4.35 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 1.90-2.38 (m, 8H), 1.04-1.09 (m, 3H)。

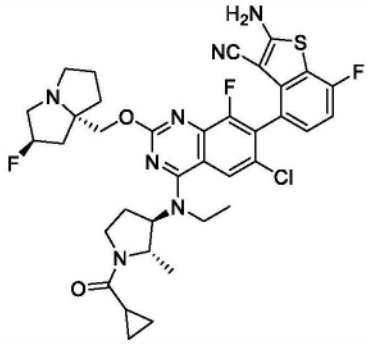
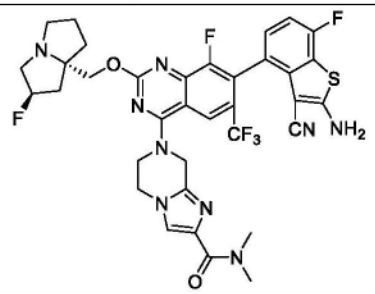
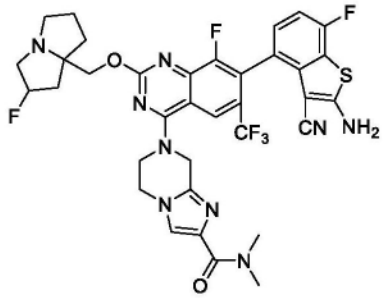
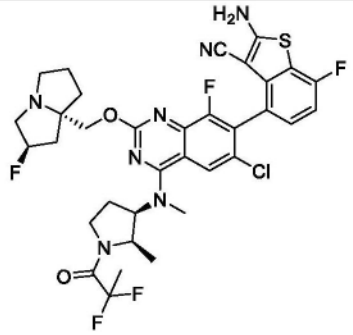
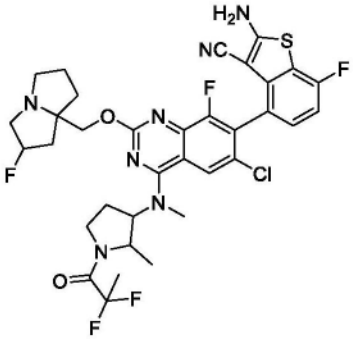
[3948]

化合物编号	结构	分析数据
410a		
411		LCMS m/z [M+1]: 661.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.16 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.46-3.91 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 1H),3.52-3.43 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.43-2.16 (m, 3H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 2H)
412		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 5H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 4H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H)。
412a		
413		LCMS m/z [M+1]: 663.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。

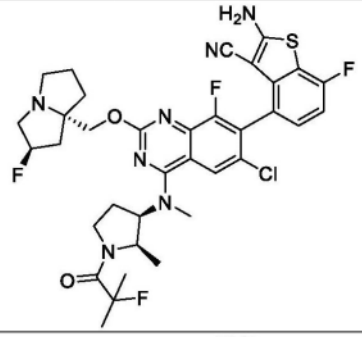
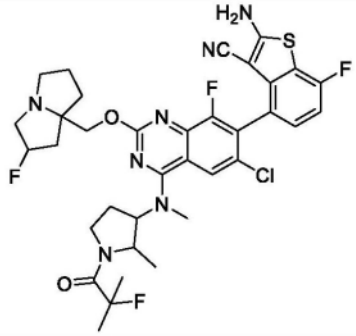
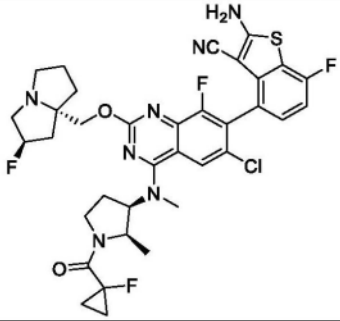
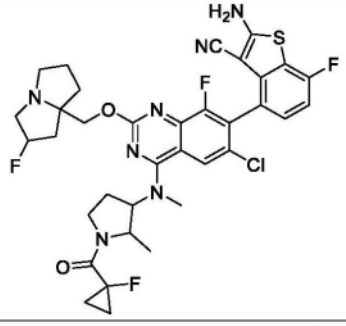
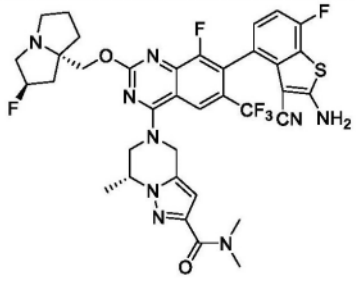
[3949]

化合物编号	结构	分析数据
413a		
414		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22-8.27 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.49-5.67 (m, 1H), 4.15-4.70 (m, 4H), 3.64-4.05 (m, 6H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.30-2.72 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 4H), 1.32-1.55 (m, 6H)。
415		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.46-4.71 (m, 4H), 3.78-4.22 (m, 7H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.31-2.72 (m, 7H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 2H), 0.79-0.94 (m, 4H)。
416		LCMS m/z [M+1]: 698.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.93-8.06 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.45-5.69 (m, 1H), 4.34-4.74 (m, 4H), 3.63-4.24 (m, 7H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.26-2.79 (m, 7H), 2.05-2.22 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 4H)。 1.33 (dd, J=13.1, 6.3 Hz, 1H)。
417		LCMS m/z [M+1]: 712.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.94-8.01 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.32-4.74 (m, 4H), 3.59-4.20 (m, 7H), 3.41-3.50 (m,1H), 2.26-2.77 (m, 9H), 2.13 (s, 1H), 1.23-1.49 (m, 6H), 1.08-1.18 (m, 3H)。

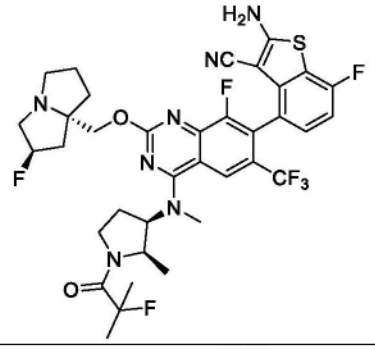
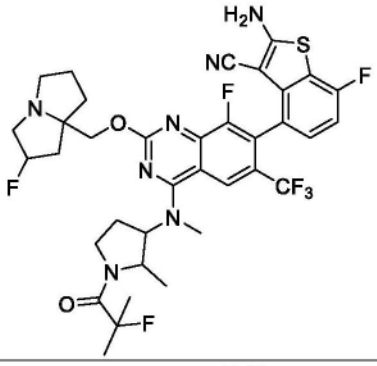
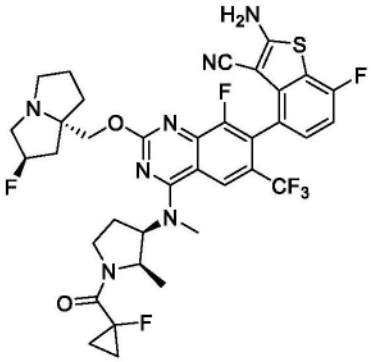
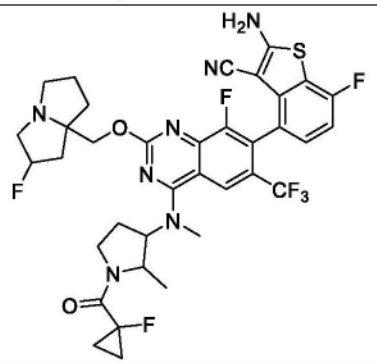
[3950]

化合物编号	结构	分析数据
418		LCMS m/z [M+1]: 724.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.93-8.07 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.36-4.74 (m, 4H), 3.72-4.22 (m, 7H), 3.39-3.54 (m, 1H), 2.25-2.77 (m, 7H), 2.14 (s, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.26-1.57 (m, 6H), 0.79-1.54 (m, 4H)。
419		LCMS m/z [M+1]: 756.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.44 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.43-4.55 (m, 4H), 3.89-4.06 (m, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H)。
419a		
420		LCMS m/z [M+1]: 734.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.09-8.11 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.04 Hz, 1H), 5.01-5.46 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.28-4.48 (m, 2H), 3.78-4.11 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 7H), 3.12-3.17 (m, 1H), 1.97-2.64 (m, 8H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.04-1.14 (m, 3H)。
420a		

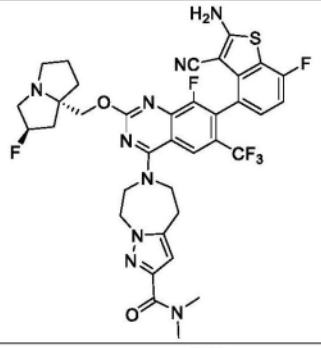
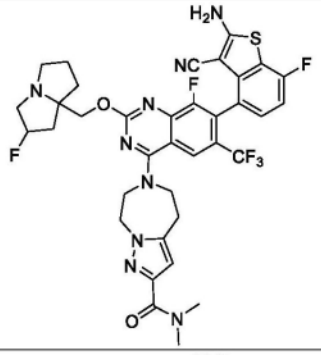
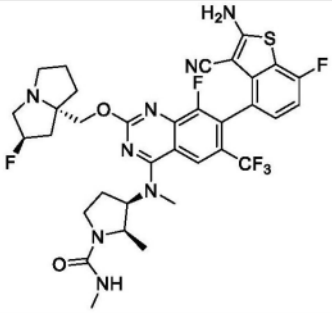
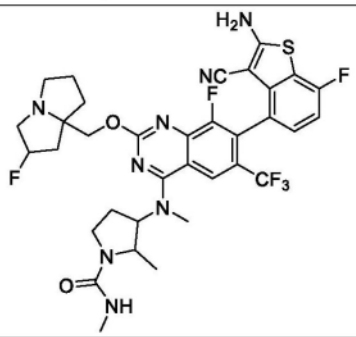
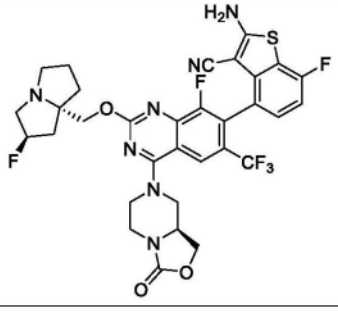
[3951]

化合物编号	结构	分析数据
421		LCMS m/z [M+1]: 730.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07-8.09 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.02-5.43 (m, 2H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 3.80-4.12 (m, 1H), 3.35-3.67 (m, 7H), 3.09-3.12 (m, 1H), 1.93-2.64 (m, 8H), 1.56-1.69 (m, 6H), 1.02-1.13 (m, 3H)。
421a		
422		LCMS m/z [M+1]: 728.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.07 (t, J = 9.08 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.04Hz, 1H), 4.97-5.08 (m, 2H), 4.75-4.77 (m, 2H), 3.89-4.17 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.18-2.78 (m, 8H), 1.13-1.35 (m, 8H)。
422a		
423		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.98 Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.80 Hz, 1H), 5.57 (d, J=51.80 Hz, 1H), 5.23-5.39 (m, 2H), 4.58-4.78 (m, 4H), 3.84-4.23 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.17-2.76 (m, 6H), 1.68-1.70 (m, 3H)。

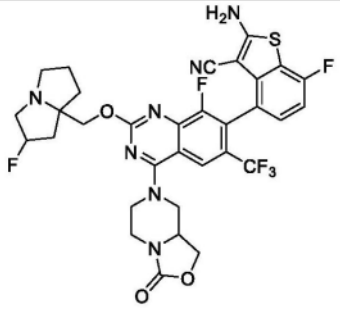
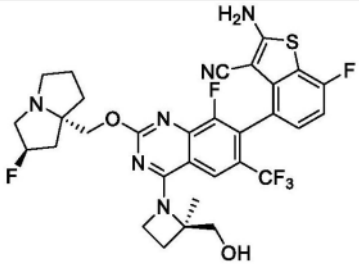
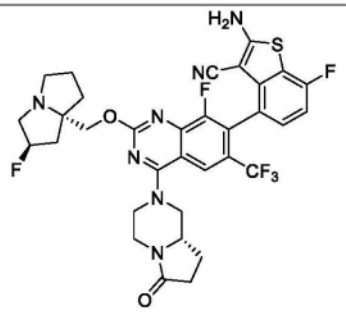
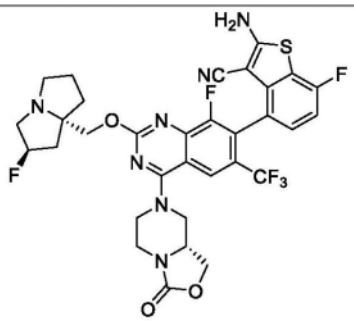
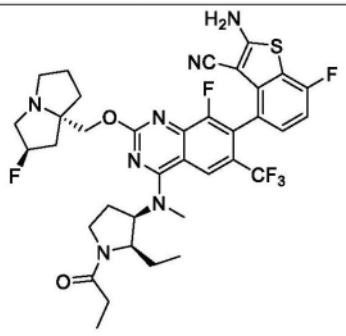
[3952]

化合物编号	结构	分析数据
424		LCMS m/z [M+1]: 764.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J=51.9 Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.57-4.81 (m, 3H), 4.0-4.15 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 3H), 3.62-3.74 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.05-2.74 (m, 8H), 1.55-1.70 (m, 6H), 1.05-1.20 (m, 3H)。
424a		
425		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.02-5.15 (m, 1H), 4.58-4.79 (m, 2H), 3.82-4.17 (m, 5H), 3.42-3.70 (m, 4H), 2.27-2.80 (m, 8H), 2.07-2.20 (m, 1H), 1.07-1.45 (m, 7H)。
425a		

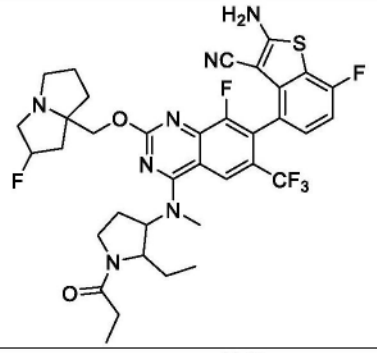
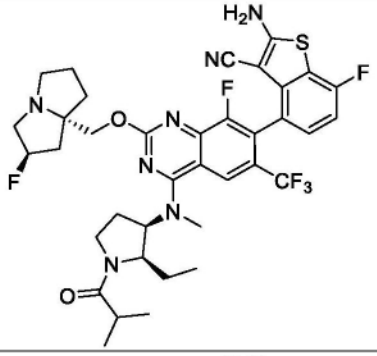
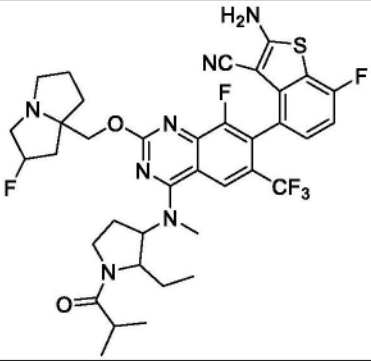
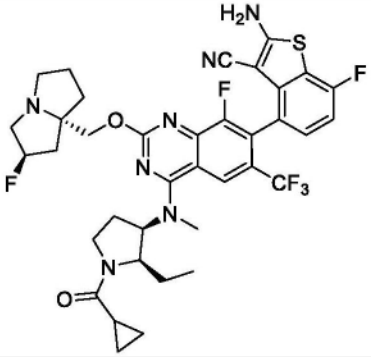
[3953]

化合物编号	结构	分析数据
426		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.28 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.63-4.81 (m, 4H), 4.27-4.42 (m, 4H), 3.87-4.06 (m, 3H), 3.37-3.48 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.17-2.77 (m, 6H)。
426a		
427		LCMS m/z [M+1]: 733.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 4.81-4.83 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 3H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 1.91-2.45 (m, 8H), 1.03-1.07 (m, 3H)。
427a		
428		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.34 (s, 0.55H), 5.21 (s, 0.57H), 4.53-4.04 (m, 8H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 3H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 3H)。

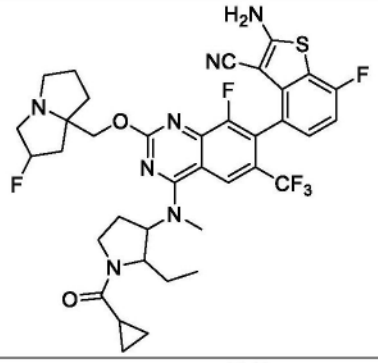
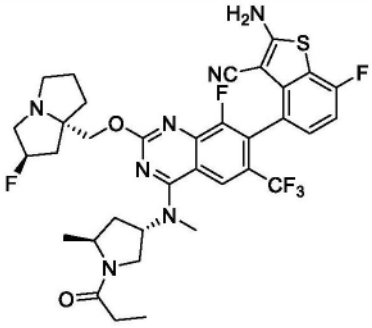
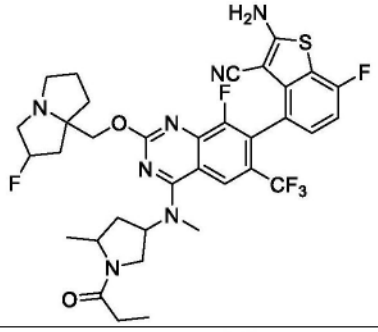
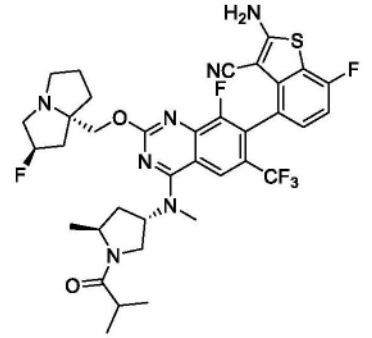
[3954]

化合物编号	结构	分析数据
428a		
429		LCMS m/z [M+1]: 663.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 (d, J=28.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 0.56H), 5.34 (s, 1H), 5.18 (s, 0.54H), 4.78-4.32 (m, 4H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.42-2.17 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H)。
430		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.73-4.56 (m, 4H), 4.13-4.08 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H)。
431		LCMS m/z [M+1]: 704.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.64-4.45 (m, 3H), 4.24-4.13(m, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 3H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 3H)。
432		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.41(s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=52.4 Hz, 1H), 4.99-5.07(m, 1H), 4.58-4.78(m, 3H), 375-4.06(m,4H), 3.56-3.69 (m,4H), 3.42-3.52 (m,1H), 2.57-2.77 (m,3H), 2.28-2.48 (m,6H), 2.06-2.25 (m,1H), 1.46-1.58 (m,2H), 1.11-1.21 (m,3H), 0.82-0.88 (m,3H)。

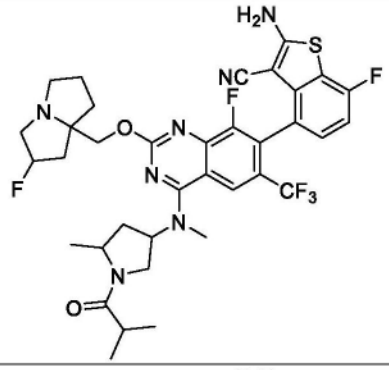
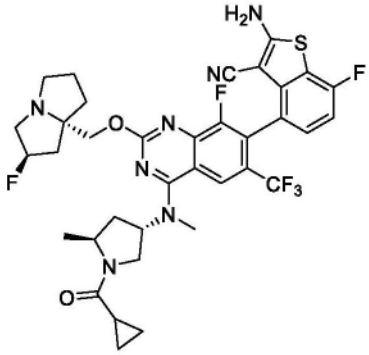
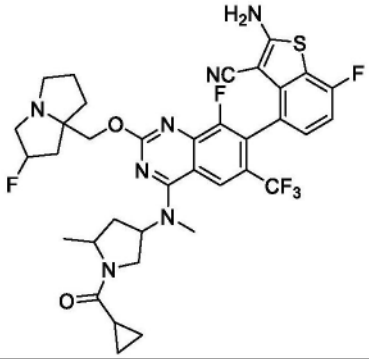
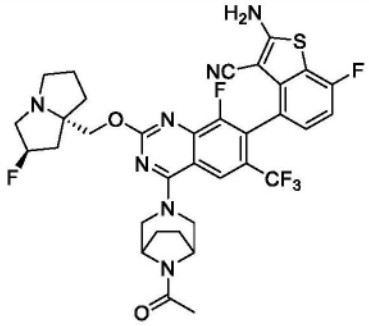
[3955]

化合物编号	结构	分析数据
432a		
433		LCMS m/z [M+1]: 760.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.41(s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=52.0 Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 3H), 3.80-4.08 (m,4H), 3.55-3.77 (m,4H), 3.42-3.52 (m,1H), 2.25-2.90 (m,8H), 2.08-2.24 (m,1H), 1.47-1.58 (m,2H), 1.11-1.21 (m, 6H), 0.81-0.87 (m,3H)
433a		
434		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1HNMR(400 MHz, CD3OD): δ 8.40-8.45(m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.56 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.94-5.06 (m, 1H), 4.57-4.79 (m, 3H), 3.82-4.04 (m, 4H), 3.57-3.70 (m, 4H), 3.41-3.51 (m, 1H), 2.05-2.80 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.49-1.77 (m, 2H), 0.80-1.02 (m, 7H)。

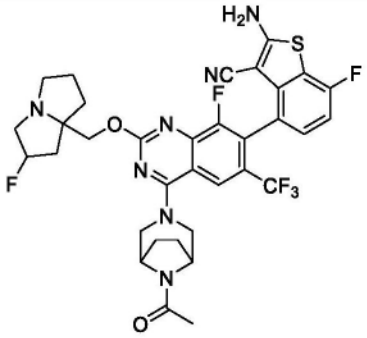
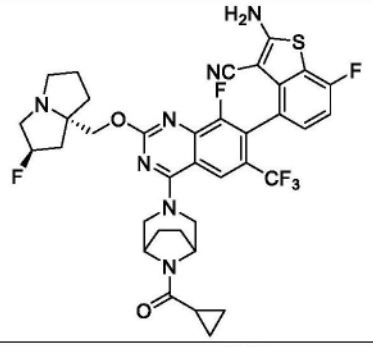
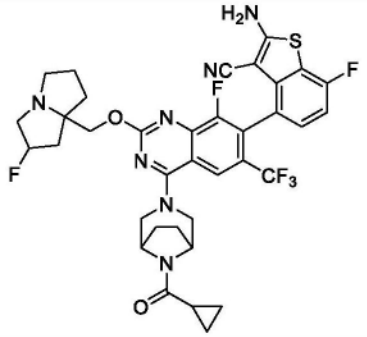
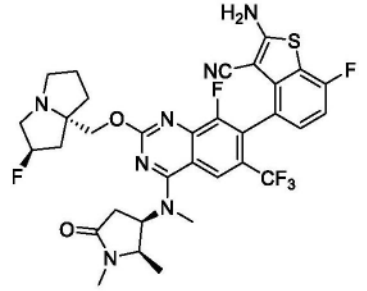
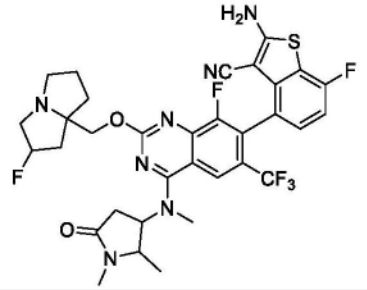
[3956]

化合物编号	结构	分析数据
434a		
435		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
435a		
436		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。

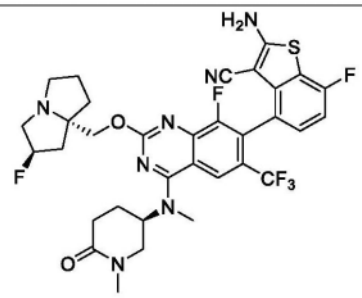
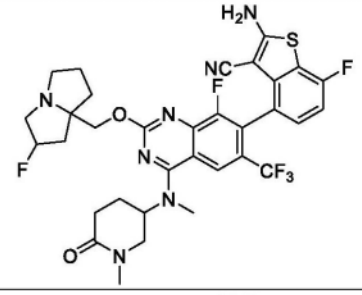
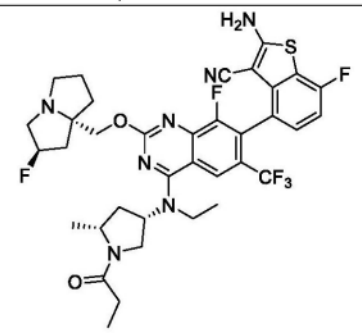
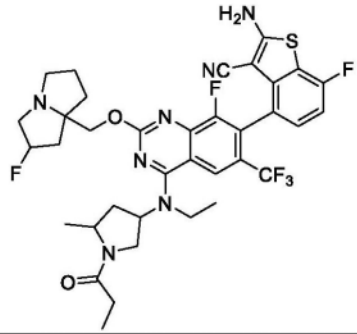
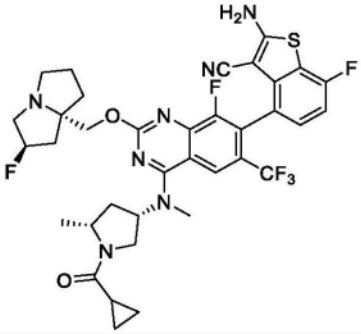
[3957]

化合物编号	结构	分析数据
436a		
437		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
437a		
438		LCMS m/z [M+1]: 716.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.76 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 6H), 2.07-1.81 (m, 7H)。

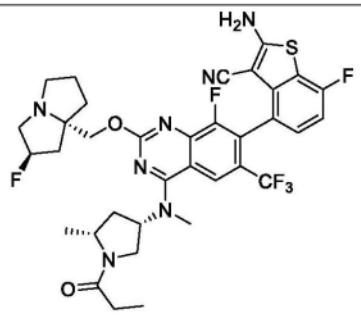
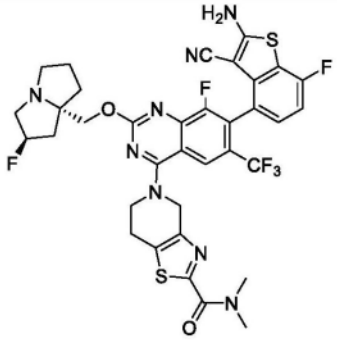
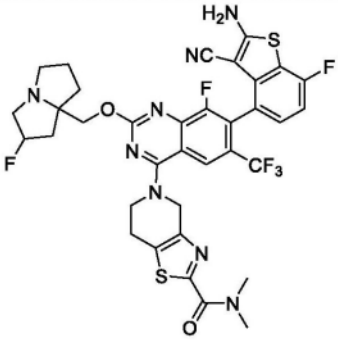
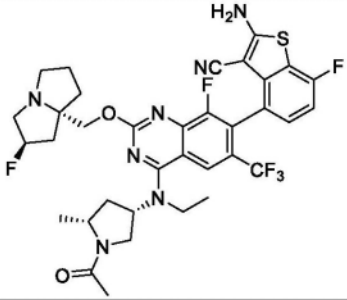
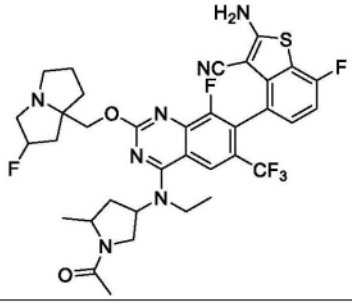
[3958]

化合物编号	结构	分析数据
438a		
439		LCMS m/z [M+1]: 742.23 1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ 8.21-7.96 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.80 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.83-3.50 (m, 2H), 3.20-2.93 (m, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.23-1.57 (m, 11H), 0.88-0.67 (m, 4H)。
439a		
440		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.43 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.27 (s, 0.5H), 4.37-4.27 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15-2.91 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.44-1.85 (m, 8H), 1.23 (t, 3H)。
440a		

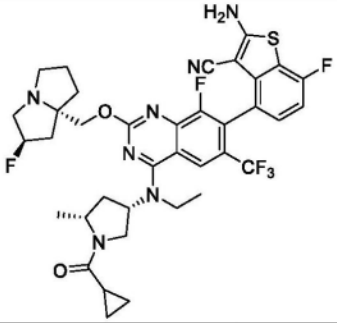
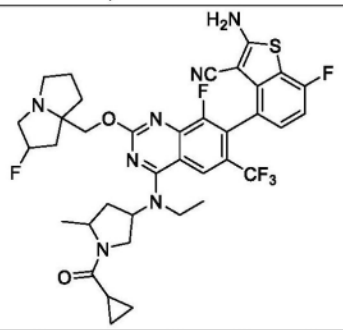
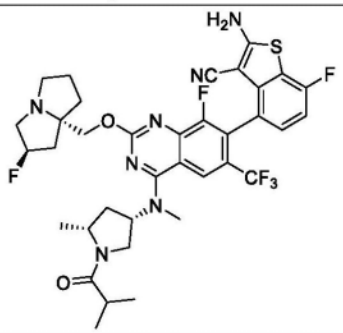
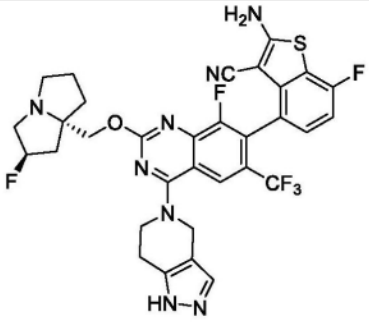
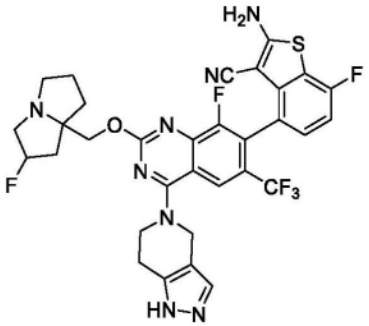
[3959]

化合物编号	结构	分析数据
441		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.13 (s, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.28 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.95 (s, 1H)。
441a		
442		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.09-4.36 (m, 5H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.22-2.48 (m, 4H), 2.01-2.16 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 6H), 1.28 (s, 3H)。
442a		
443		LCMS m/z [M+1]: 744.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.50-4.08 (m, 4H), 3.86-3.67 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.07-3.97 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.41-1.79 (m, 8H), 1.59-1.35 (m, 3H), 1.09-0.78 (m, 4H)。

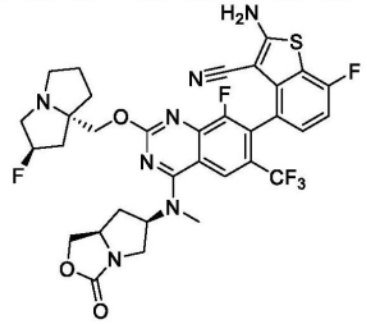
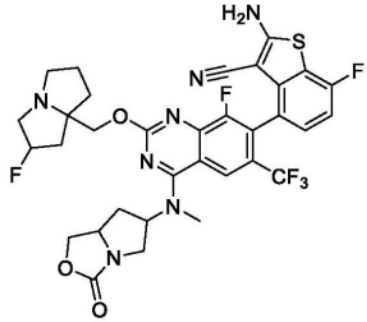
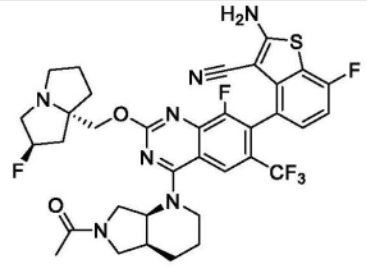
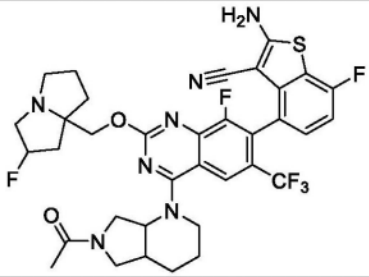
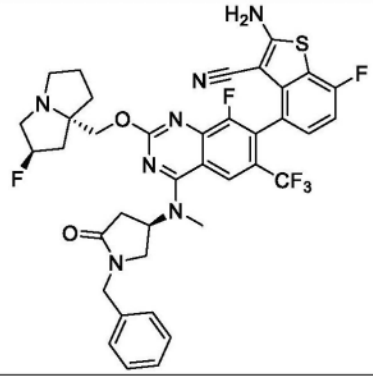
[3960]

化合物编号	结构	分析数据
444		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.49-2.13 (m, 6H), 2.11-1.81 (m, 5H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 3H)。
445		LCMS m/z [M+1]: 773.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.48 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.64-4.79 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 2H), 3.83-4.09 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.54-2.81 (m, 2H), 2.17-2.49 (m, 4H)。
445a		
446		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.02-4.36 (m, 4H), 3.63-3.92 (m, 3H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.35-2.76 (m, 2H), 2.03-2.30 (m, 10H), 1.90 (s, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.40-1.48 (m, 6H)。
446a		

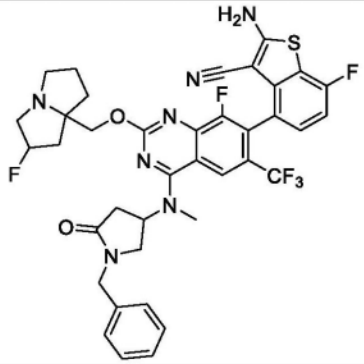
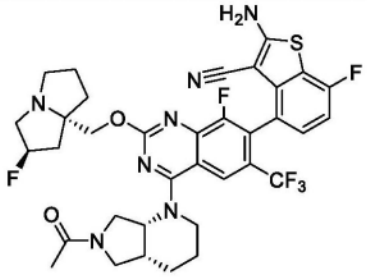
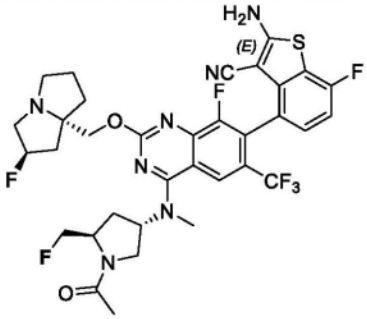
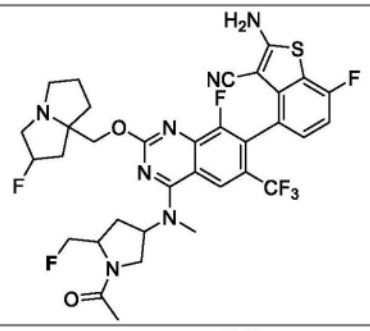
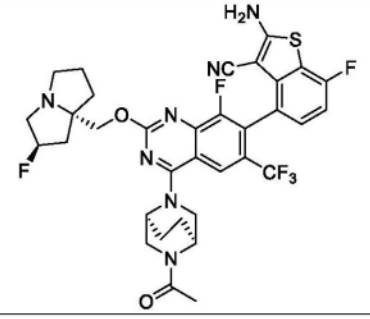
[3961]

化合物编号	结构	分析数据
447		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.45-4.06 (m, 5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-1.85 (m, 13H), 1.22-1.07 (m, 3H)。
447a		
448		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.45-4.06 (m, 5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-1.85 (m, 13H), 1.22-1.07 (m, 3H)。
449		LCMS m/z [M+1]: 685.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.50 (s, 0.5H), 4.85 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.30-2.64 (m, 8H), 2.15 (s, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H)。
449a		

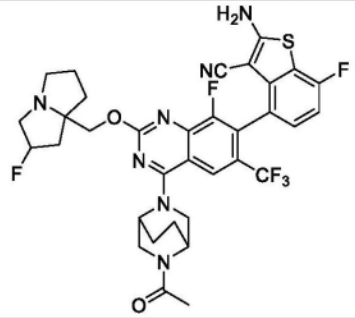
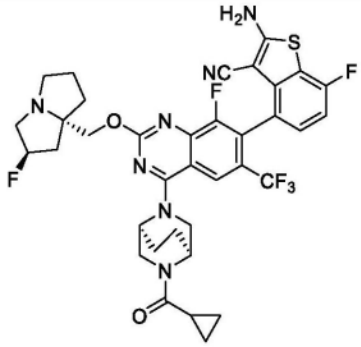
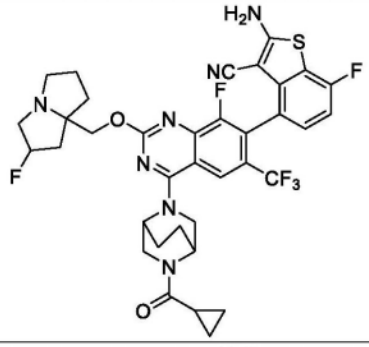
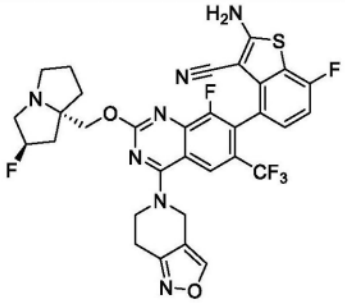
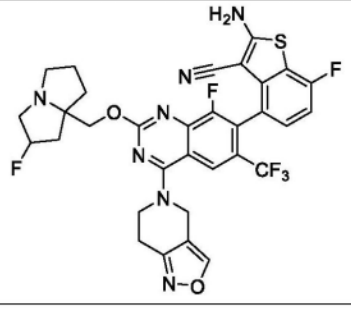
[3962]

化合物编号	结构	分析数据
450		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.29 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.69 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 2.69-2.14 (m, 7H), 2.05 (s, 1H)。
450a		
451		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.48H), 5.23 (s, 0.63H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.35-1.87 (m, 1H), 1.64 (s, 1H)。
451a		
452		LCMS m/z [M+1]: 766.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.67-4.61 (s, 1H), 4.52-4.36 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.56-1.95 (m, 8H)。

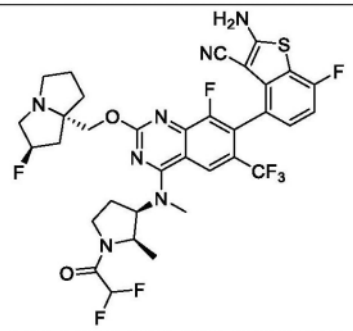
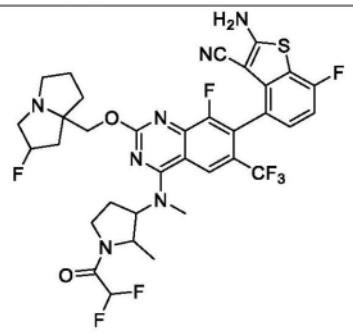
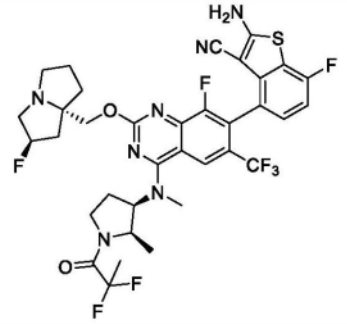
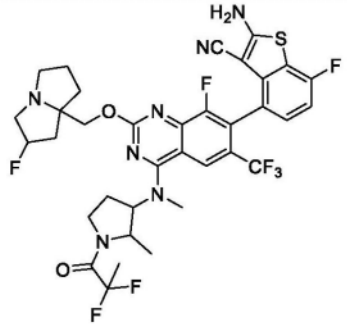
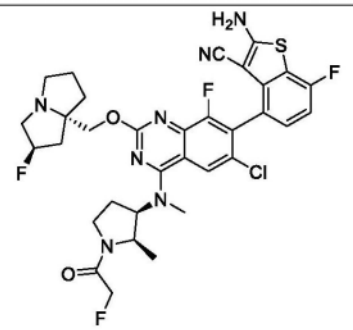
[3963]

化合物编号	结构	分析数据
452a		
453		LCMS m/z [M+1]: 730.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.05 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.26-5.03 (m, 1.5H), 4.36-4.15 (m, 3H), 4.02-3.45 (m, 5H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.37-2.04 (m, 6H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 1H)。
454		LCMS m/z [M+1]: 736.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33-8.26 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.63-5.46 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.79-4.40 (m, 3H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.07-3.70 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 3H), 3.28-3.12 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.60-2.07 (m, 8H), 2.04-1.85 (m, 3H)。
454a		
455		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.26 (s, 1H), 4.03-4.47 (m, 5H), 3.85 (s, 1H), 3.47-3.71 (m, 4H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 5H)。

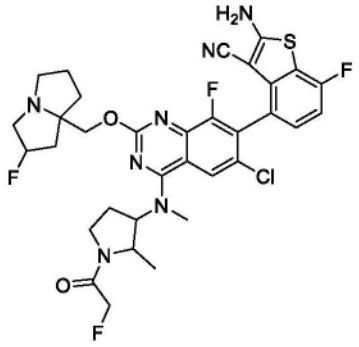
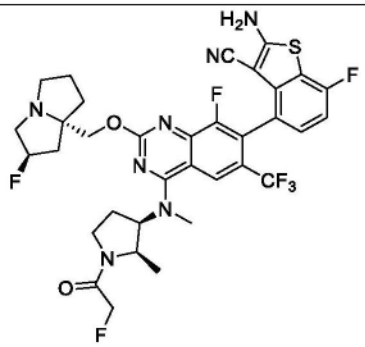
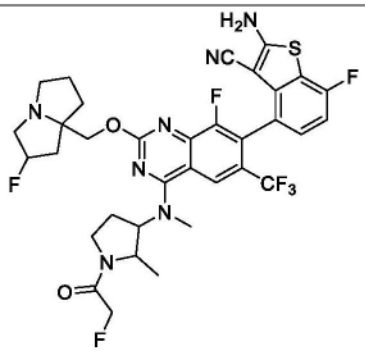
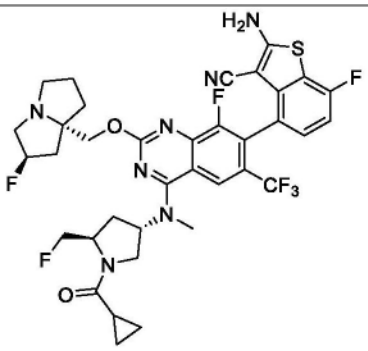
[3964]

化合物编号	结构	分析数据
455a		
456		LCMS m/z [M+1]: 742.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.04-4.35 (m, 3H), 3.71-3.87 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.31-2.44 (m, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 4H), 1.83-2.00 (m, 3H), 0.83-0.93 (m, 4H)。
456a		
457		LCMS m/z [M+1]: 686.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 5H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 3H)。
457a		

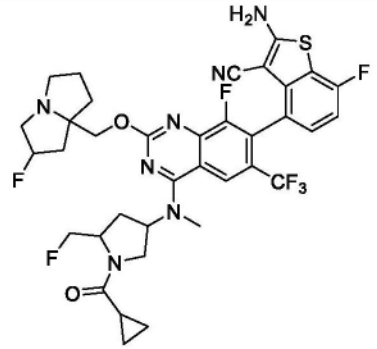
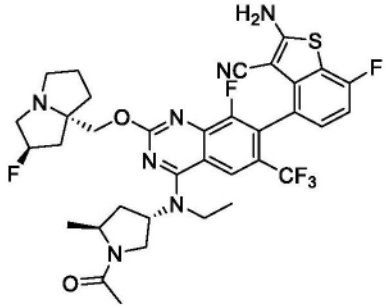
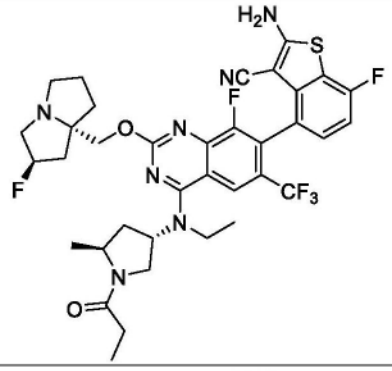
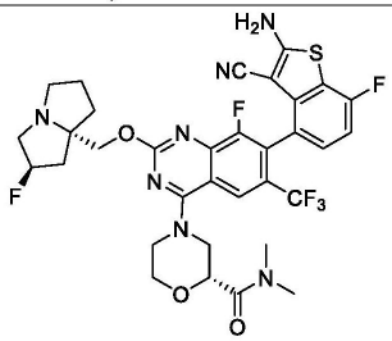
[3965]

化合物编号	结构	分析数据
458		LCMS m/z [M+1]: 754.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.12 Hz, 1H), 6.23-6.55 (m, 1H), 5.57 (d, J = 55.48 Hz, 1H), 5.03-5.16 (m, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 3.44-4.04 (m, 9H), 2.11-2.76 (m, 8H), 1.10-1.21 (m, 3H)。
458a		
459		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 9.12 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 55.48 Hz, 1H), 5.03-5.33 (m, 1H), 4.56-4.81 (m, 3H), 3.43-4.13 (m, 9H), 2.11-2.74 (m, 8H), 1.78-1.93 (m, 3H), 1.09-1.19 (m, 3H)。
459a		
460		LCMS m/z [M+1]: 702.2 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.32 Hz, 1H), 5.00-5.11 (m, 3H), 4.58-4.75 (m, 3H), 3.46-4.04 (m, 9H), 2.08-2.72 (m, 8H), 1.06-1.11 (m, 3H)。

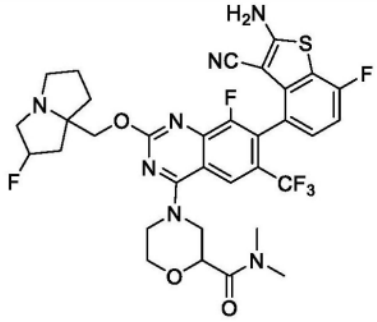
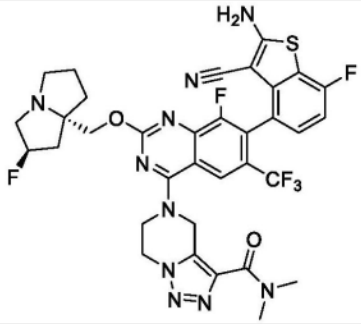
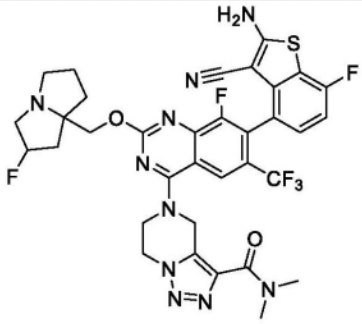
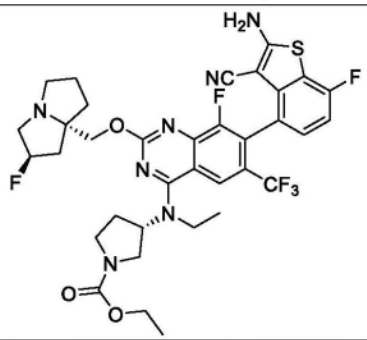
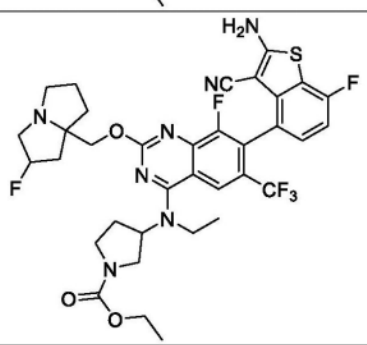
[3966]

化合物编号	结构	分析数据
460a		
461		LCMS m/z [M+1]: 736.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.88 Hz, 1H), 5.34 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J=46.68 Hz, 2H), 5.01-5.13 (m, 1H), 4.59-4.82 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.24-3.75 (m, 7H), 3.03-3.06 (m, 3H), 1.91-2.48 (m, 8H), 1.07-1.12 (m, 3H)。
461a		
462		LCMS m/z [M+1]: 762.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.76-4.41 (m, 3H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.68-1.84 (m, 10H), 0.96-0.84 (m, 4H)。

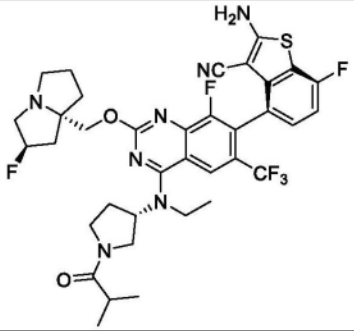
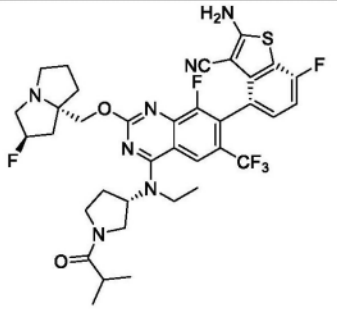
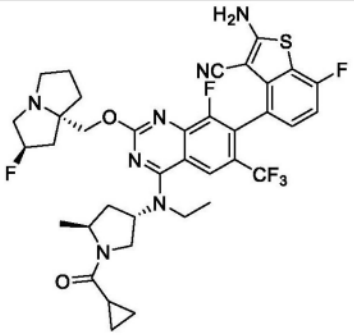
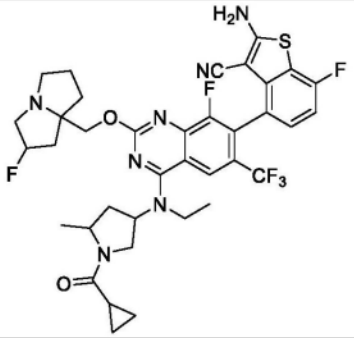
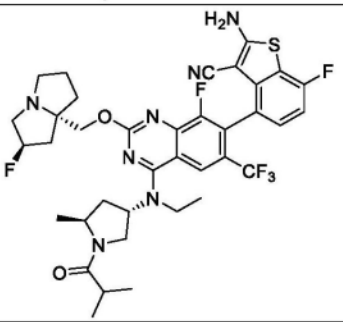
[3967]

化合物编号	结构	分析数据
462a		
463		LCMS m/z [M+1]: 732.25 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.29-5.18 (m, 1.5H), 4.46-4.25 (m, 3H), 4.10-3.56 (m, 5H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 7H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 3H)。
464		LCMS m/z [M+1]: 746.26 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31-8.17 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.41-5.36 (m, 0.5H), 5.31-5.15 (m, 1.5H), 4.49-4.17 (m, 3H), 4.07-3.64 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.49-1.87 (m, 9H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H)。
465		LCMS m/z [M+1]: 720.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.14 (m, 3H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.94-3.67 (m, 3H), 3.49-3.31 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 3.06-2.92 (s, 3H), 2.38-2.10 (m, 3H), 2.08-1.81 (s, 3H)。

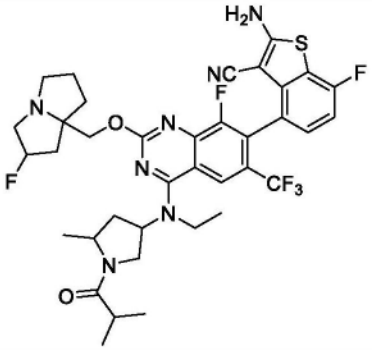
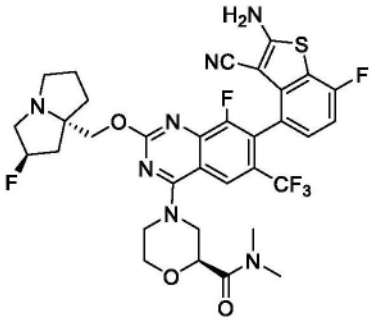
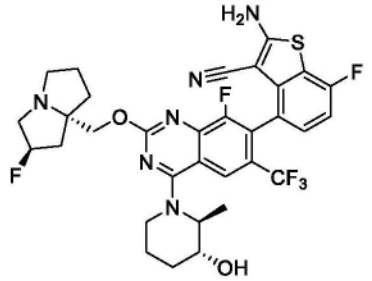
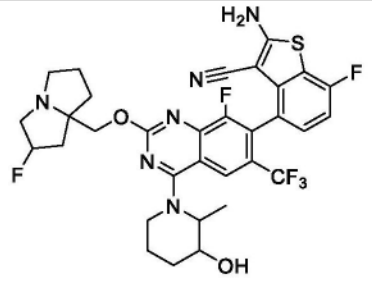
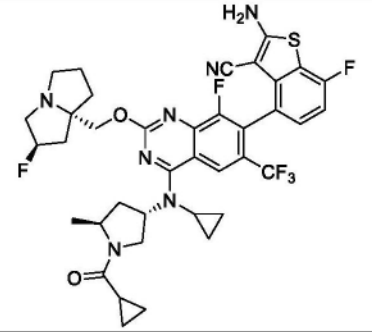
[3968]

化合物编号	结构	分析数据
465a		
466		LCMS m/z [M+1]: 757.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.42-5.23 (m, 3H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.37-2.09 (m, 3H), 2.04-1.84 (s, 3H)。
466a		
467		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.03 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.95-3.71 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。
467a		

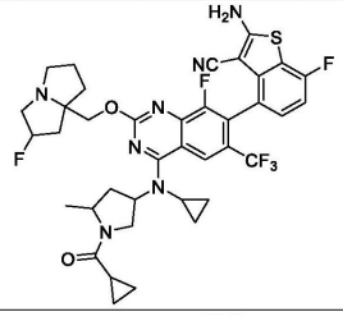
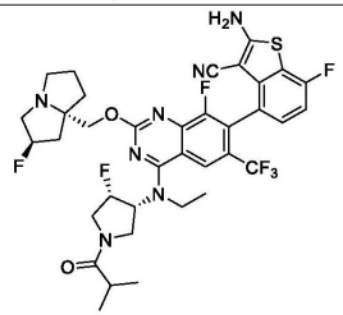
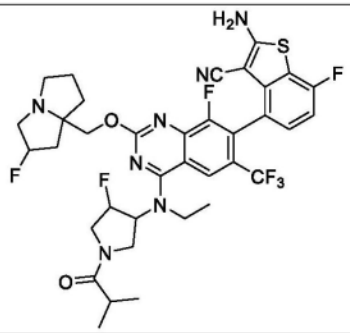
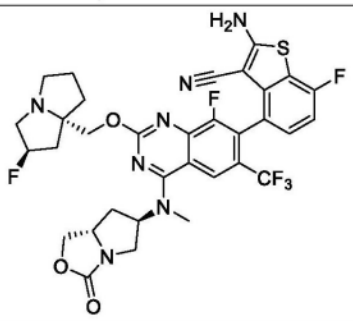
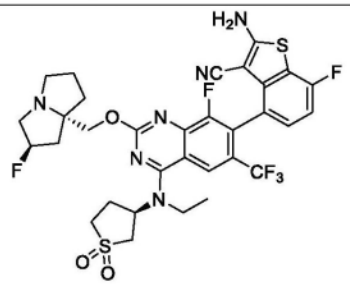
[3969]

化合物编号	结构	分析数据
468		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.07 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.15-3.52 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.53-2.12 (m, 5H), 1.99 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 3H), 1.14 (m, 6H)。
469		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 2H), 4.04-3.81 (m, 3H), 3.76-3.35 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.60-2.09 (m, 5H), 1.96 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 6H)。
470		LCMS m/z [M+1]: 758.26 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32-8.16 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.34-5.18 (s, 1.5H), 4.66-4.53 (m, 0.5H), 4.45-4.36 (m, 0.5H), 4.34-4.13 (m, 2H), 3.99-3.65 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 3H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 1H), 2.46-1.64 (m, 8H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.25.
470a		
471		LCMS m/z [M+1]: 760.28 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.36-5.20 (m, 1.5H), 4.44-4.25 (m, 3H), 4.16-3.58 (m, 5H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.81-2.58 (m, 2H), 2.46-2.00 (m, 7H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.17-1.08 (m, 6H)。

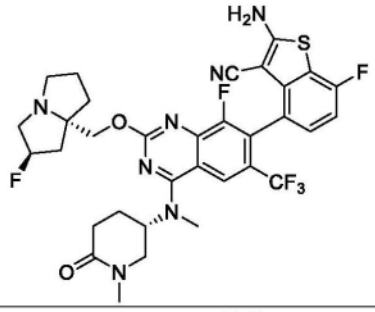
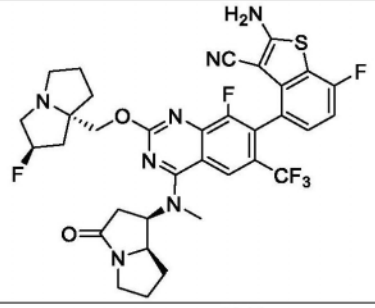
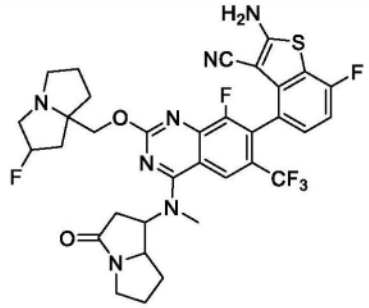
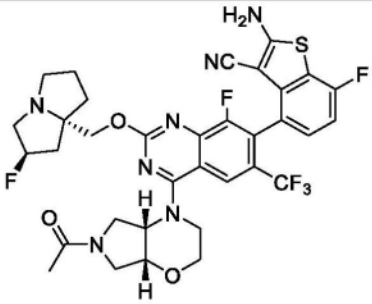
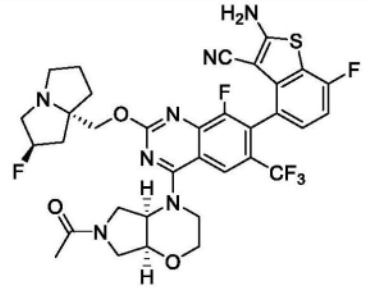
[3970]

化合物编号	结构	分析数据
471a		
472		LCMS m/z [M+1]: 720.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.23 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J=53.2 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 3H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.18 (d, J=13.2 Hz, 3H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.97 (d, J=13.2 Hz, 3H), 2.42-1.93 (m, 6H)。
473		LCMS m/z [M+1]: 677.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.21-8.10 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J=44.8 Hz, 1H), 4.71-4.32 (m, 4H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.15-1.83 (m, 5H), 1.64-1.29 (m, 4H)。
473a		
474		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.41 (s, 0.54H), 5.27 (s, 0.50H), 5.25-4.95 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.42-4.05 (m, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.17-2.85 (m, 3H), 2.41-1.78 (m, 8H), 1.45-1.29 (m, 3H), 1.03-0.73 (m, 7H)。

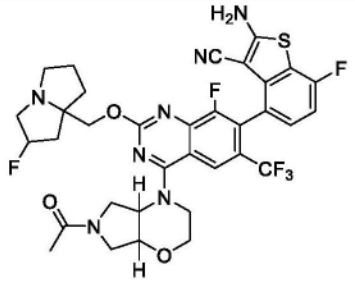
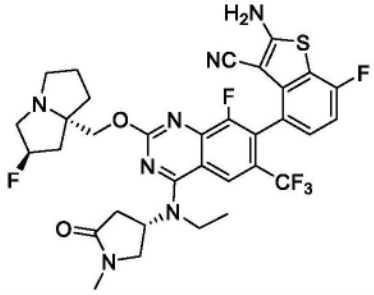
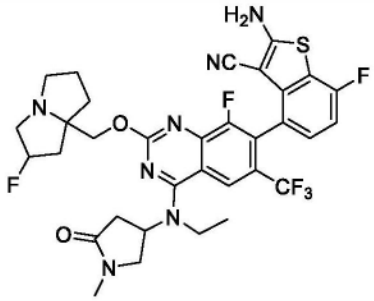
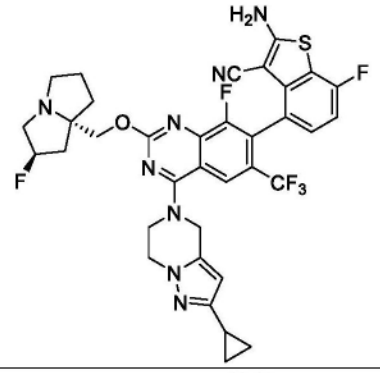
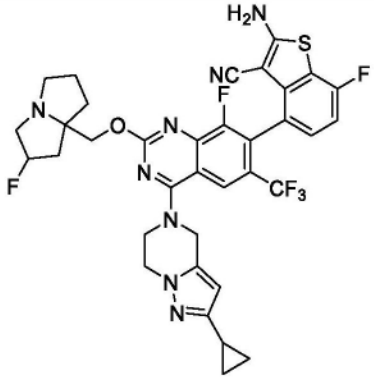
[3971]

化合物编号	结构	分析数据
474a		
475		LCMS m/z [M+1]: 764.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.82 (s,0.3H), 5.75 (s,0.3H), 5.68 (s,0.3H), 5.62 (s,0.3H), 5.40 (s,0.5H), 5.27 (s,0.5H), 5.13-5.03 (m,1H), 4.38-4.22 (m,3H), 4.17-3.96 (m, 4H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.95-2.73 (m,2H), 2.44-2.13 (m,4H), 2.08-1.89 (m,3H), 1.43-1.28 (m,3H), 1.19-1.09 (m, 6H)。
475a		
476		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.46 (s, 0.56H), 5.33 (s, 1.6H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 6H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.47-2.09 (m, 6H), 2.07-1.99 (m, 1H)。
477		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.69-2.56 (m,

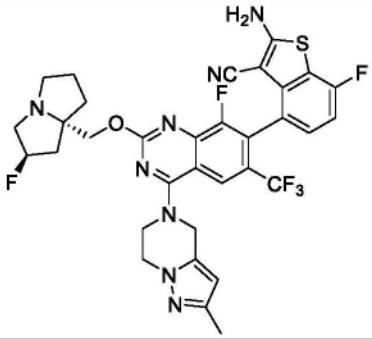
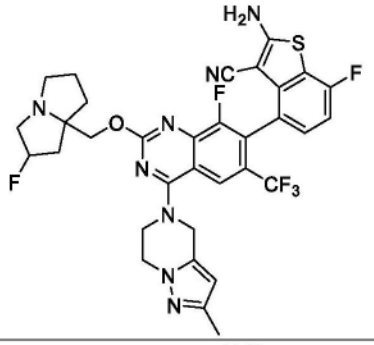
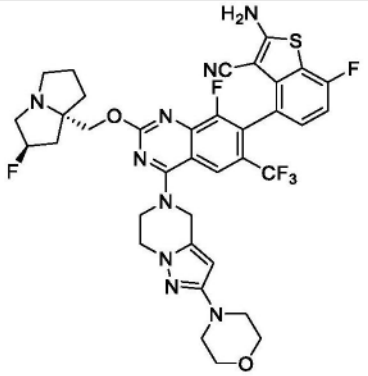
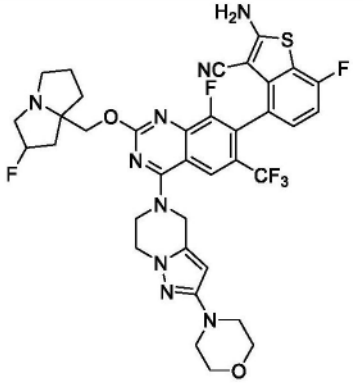
[3972]

化合物编号	结构	分析数据
		1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 3H)。
478		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.13 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.64-2.29 (m, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.95 (s, 1H)。
479		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.44-4.16 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.43-1.88 (m, 10H)
479a		
480		LCMS m/z [M+1]: 732 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.16-8.19 (m, 1 H), 7.19-7.27 (m, 1 H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.18-5.40 (m, 2 H), 4.31-4.26 (m, 4 H), 3.89-4.03 (m, 3 H), 3.57-3.84 (m, 4 H), 3.35-3.43 (m, 3 H), 3.09 (s, 1 H), 1.93-2.39 (m, 9H)。
481		LCMS m/z [M+1]: 732 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.48 (s, 1 H), 8.21-8.19 (s, 1 H), 7.04-7.21 (m, 1 H), 6.90-7.01 (m, 1 H), 5.46 (s, 0.5 H), 5.33 (s, 0.5 H), 5.21-5.33 (m, 1 H), 4.17-4.38 (m, 4 H), 3.94-4.00 (m, 3 H), 3.77-3.94 (m, 2 H), 3.66-3.77 (m, 5 H), 3.50-3.31 (m, 1 H), 1.98-2.25 (m, 9H)。

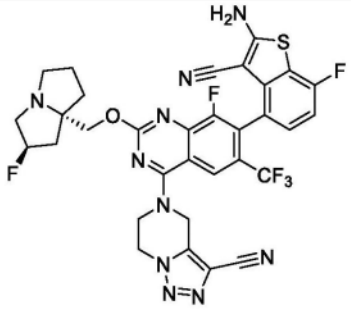
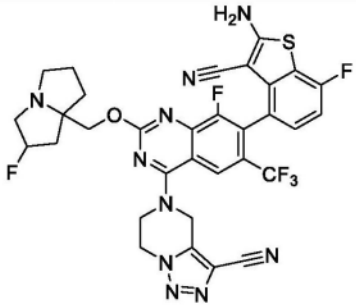
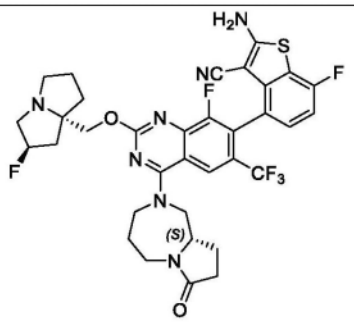
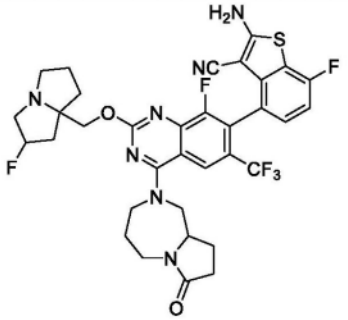
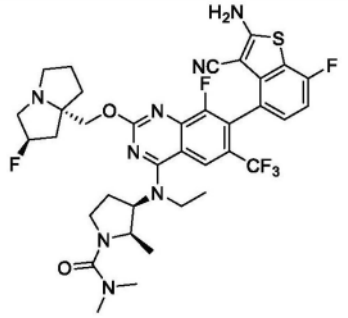
[3973]

化合物编号	结构	分析数据
481a		
482		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 2.13-2.40 (m, 4H), 1.86-2.05 (m, 4H), 1.51-1.55 (m, 3H)。
482a		
483		LCMS m/z [M+1]: 725.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 2H), 4.61-4.24 (m, 6H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.46-2.17 (m, 3H), 2.12-1.83 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 2H), 0.74-0.61 (m, 2H)。
483a		

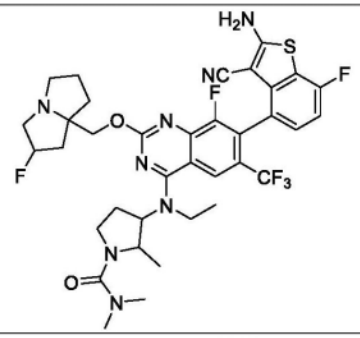
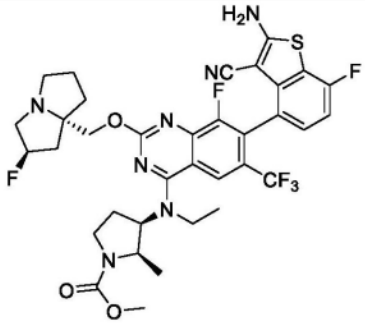
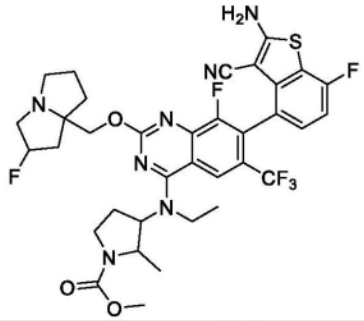
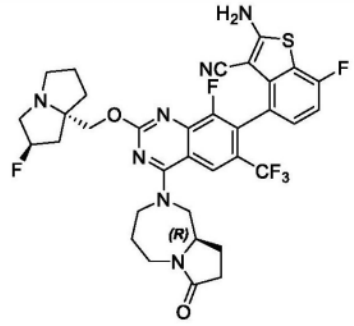
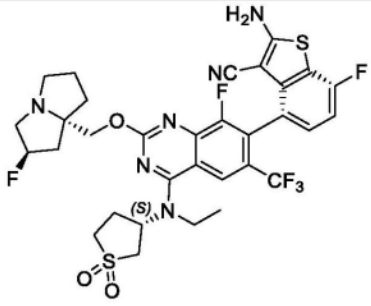
[3974]

化合物编号	结构	分析数据
484		LCMS m/z [M+1]: 699.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.21 (s, 2H), 4.64-4.31 (m, 6H), 3.88-3.45 (m, 4H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.26-1.95 (m, 6H)。
484a		
485		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.12 (s, 2H), 4.52-4.21 (m, 6H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.27-2.97 (m, 8H), 2.38-2.11 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H)。
485a		

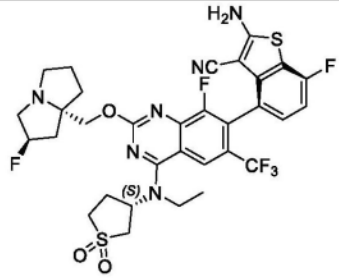
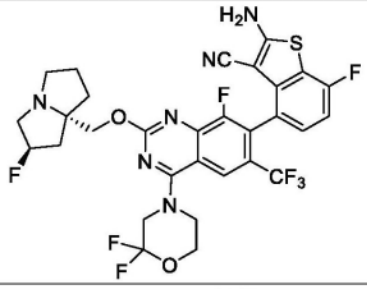
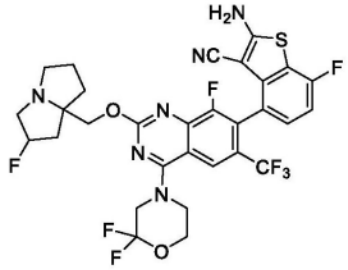
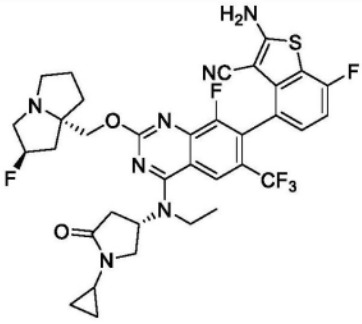
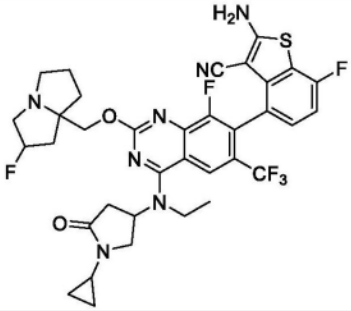
[3975]

化合物编号	结构	分析数据
486		LCMS m/z [M+1]: 711 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.28 (s, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.03 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.47-5.34 (m, 3 H), 4.80-4.78 (m, 2 H), 4.50-4.41 (m, 4 H),3.57-3.48 (m, 3 H),3.20-3.19 (m, 1 H), 2.52-2.25 (m, 3 H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1 H)。
486a		
487		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.67-4.49 (m, 2H), 4.42-4.34 (d, 1H), 4.30-4.11 (m, 4H), 4.08-4.00 (m, 1H),3.90-3.68 (m, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.67-2.42 (m, 4H), 2.40-1.98 (m, 8H), 1.62-1.56 (m, 1H)。
487a		
488		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.57 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.98-3.64 (m, 5H), 3.42-3.31 (m, 3H), 2.91 (s, 5H), 2.75-2.36 (m, 5H), 2.32-2.08 (m, 3H), 1.59-1.36 (m, 3H), 1.12-0.90 (m, 3H)。

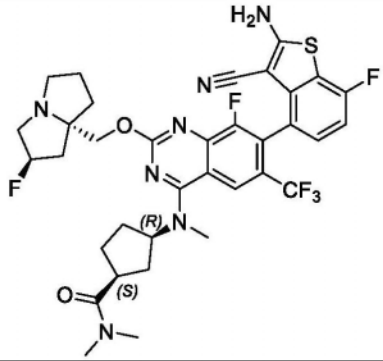
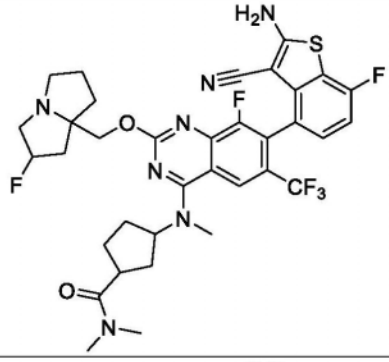
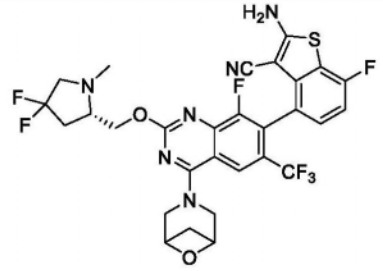
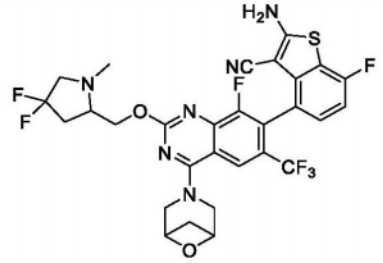
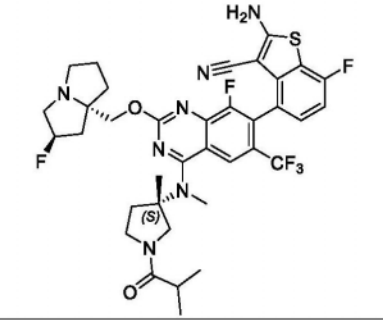
[3976]

化合物编号	结构	分析数据
488a		
489		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.80-4.74 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 4H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.04-0.94 (m, 3H)。
489a		
490		LCMS m/z [M+1]: 716.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.32-4.30 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.30-2.16 (m, 6H), 2.03-1.92 (m, 4H)。
491		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.64 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 4.11-3.82 (m, 6H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.96-2.69 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.23-

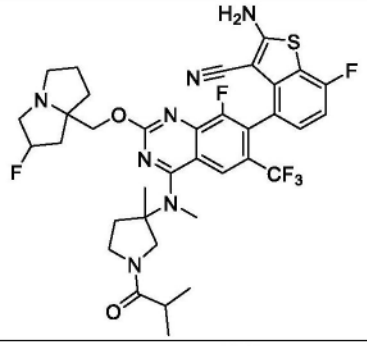
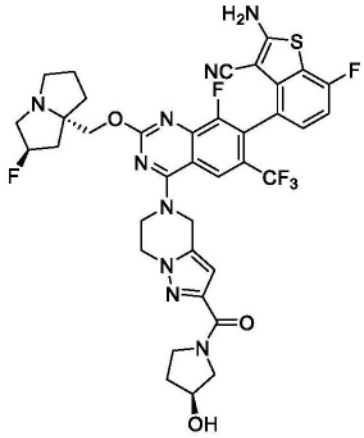
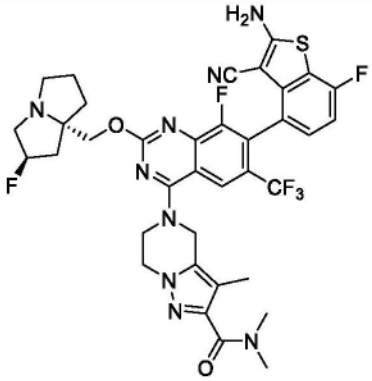
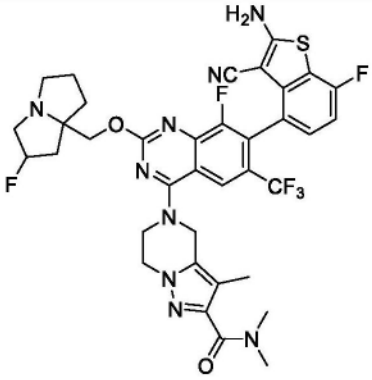
[3977]

化合物编号	结构	分析数据
		2.11 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3H)。
492		LCMS m/z [M+1]: 725.17 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.12-3.82 (m, 6H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3H)。
494		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 (dt, J=16.9, 8.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=21.4, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.14 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.58-1.66 (m, 13H)。
494a		
496		LCMS m/z [M+1]: 730.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.169 (s, 1H), 7.209 (t, 1H), 7.014 (t, 1H), 5.496 (s, 0.5H), 5.366 (s, 0.5H), 4.649 (s, 1H), 4.422-4.279 (m, 2H), 3.874-3.805 (m, 2H), 3.734-3.674 (m, 1H), 3.552-3.433 (m, 2H), 3.224-3.160 (m, 1H), 2.975-3.753 (m, 3H), 2.582-2.227 (m, 4H), 2.200-1.871 (m, 4H), 1.534 (t, 3H), 0.922-0.682 (m, 4H)。
496a		

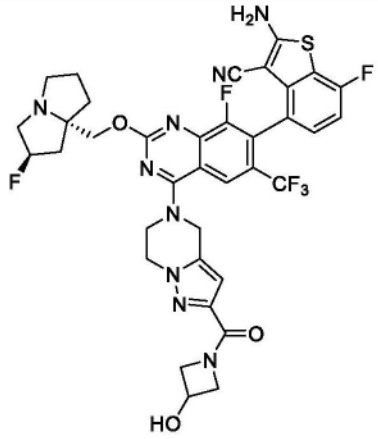
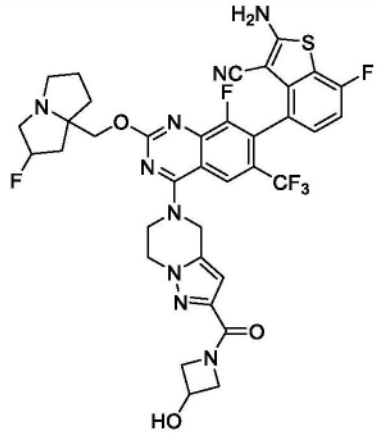
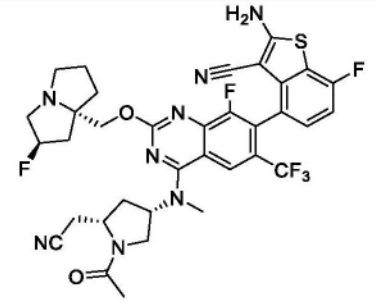
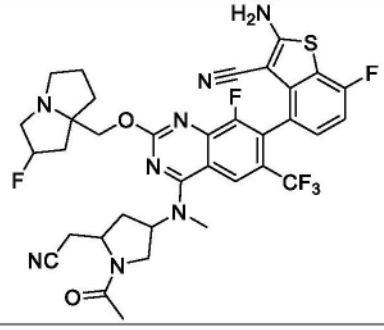
[3978]

化合物编号	结构	分析数据
497		LCMS m/z [M+1]: 732.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 (dt, J=16.9, 8.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=21.4, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.14 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.58-1.66 (m, 13H)。
497a		
498		LCMS m/z [M+1]: 653.2 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.61 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (m, 1 H), 4.85-4.84 (m, 2 H), 4.57-4.48 (m, 4 H), 4.40 (s, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.32-3.31 (m, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.80-2.67 (m, 2 H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.50 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 1.98 (t, J=7.6 Hz, 1 H)。
498a		
499		LCMS m/z [M+1]: 746.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (s, 0.59H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.46-5.27 (m, 1H), 4.57-4.20 (m, 3H), 3.87-3.55 (m, 3H), 3.54-3.34 (m, 5H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.68-1.81 (m, 9H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.24-0.95 (m, 6H)。

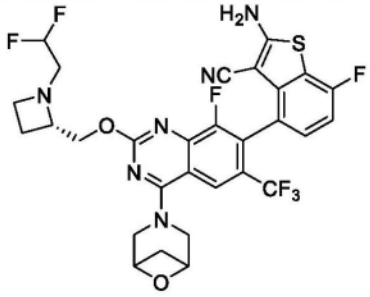
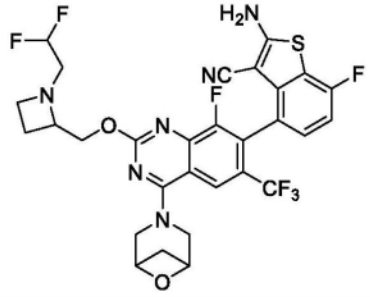
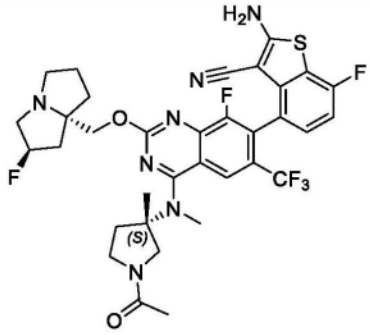
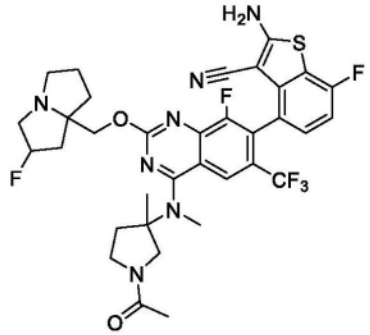
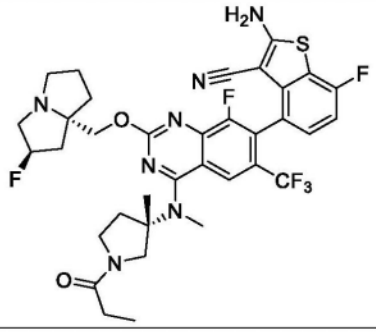
[3979]

化合物编号	结构	分析数据
499a		
500		LCMS m/z [M+1]: 798.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 2.5H), 4.36-4.53 (m, 6H), 4.29-4.33 (m, 1H), 3.93-4.15 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 1.94-2.40 (m, 10H)。
501		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.11 (s, 2H), 4.50-4.23 (m, 6H), 3.26-2.94 (m, 10H), 2.39-2.11 (m, 3H), 2.09-1.85 (m, 6H)。
501a		

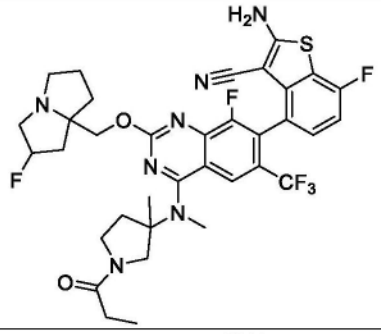
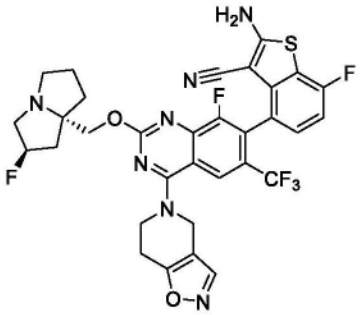
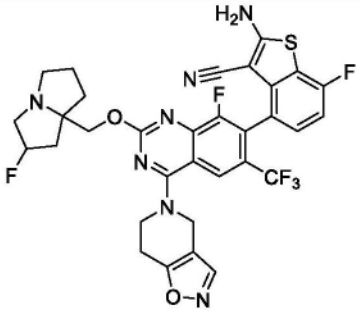
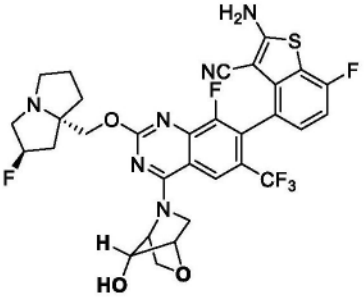
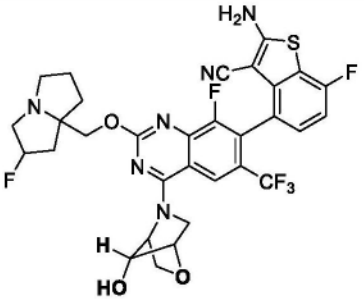
[3980]

化合物编号	结构	分析数据
502		LCMS m/z [M+1]: 784.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 7H), 4.32-4.38 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 1H)。
502a		
503		LCMS m/z [M+1]: 743.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.25 (t, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.29-2.25 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H)。
503a		

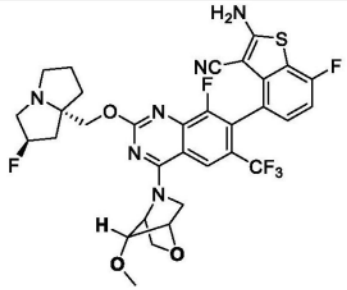
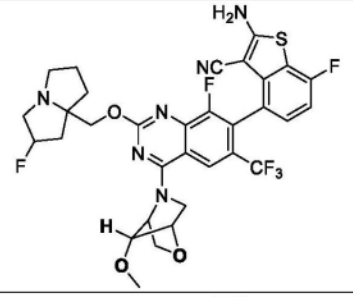
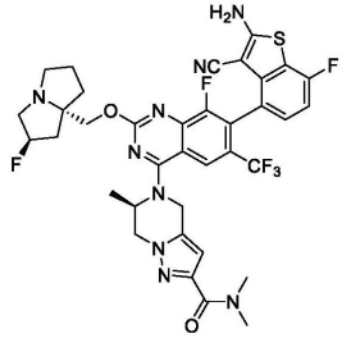
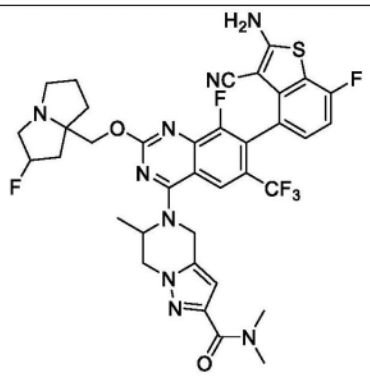
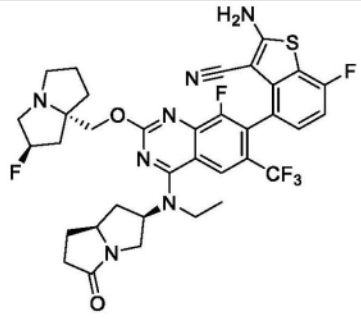
[3981]

化合物编号	结构	分析数据
504		LCMS m/z [M+1]: 743.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.25 (t, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.29-2.25 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H)。
504a		
505		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.1, 1H), 5.39 (d, J=29.9, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.48 (m, 7H), 3.13 (m, 2H), 2.08 (m, 11H), 1.70 (s, 3H)。
505a		
506		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H),7.21-7.22 (m, 1H), 7.01(t, J=8.8 Hz, 1H), 5.54-5.56 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 3H), 3.45-3.51 (m, 10H), 2.13-2.62 (m, 10H), 1.64-1.66 (m, 3H), 1.13-1.16 (m, 3H)

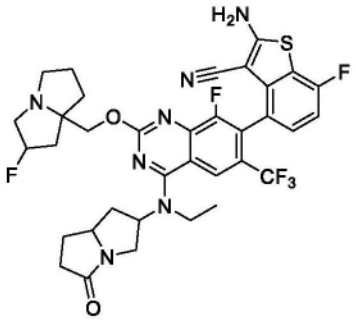
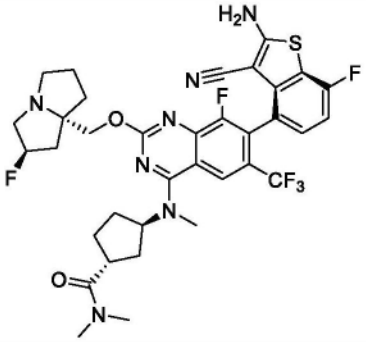
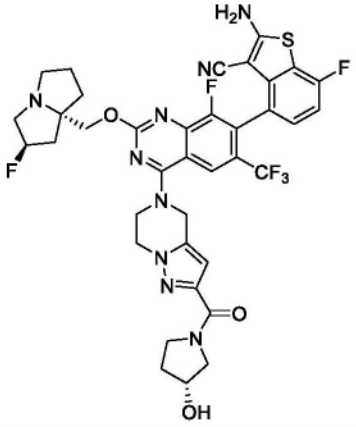
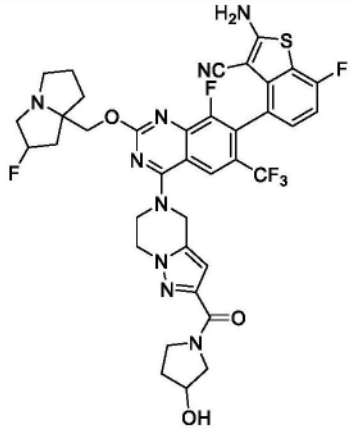
[3982]

化合物编号	结构	分析数据
506a		
507		LCMS m/z [M+1]: 686.1 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.34 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.02 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 5.43-5.30 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.43-4.23 (m, 4 H), 3.48-3.38 (m, 3 H), 3.22-3.13 (m, 3 H), 2.47-2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 2 H), 1.97 (s, 1 H)。
507a		
508		LCMS m/z [M+1]: 677.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.61H), 5.24 (s, 0.62H), 5.08 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 3H), 4.14-4.01 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.39-1.90 (m, 6H)。
508a		

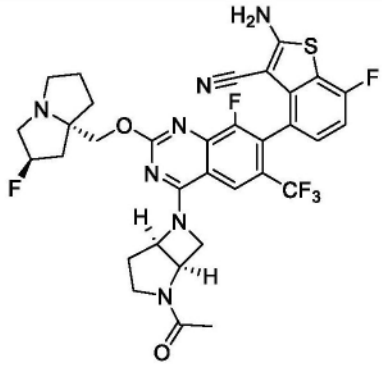
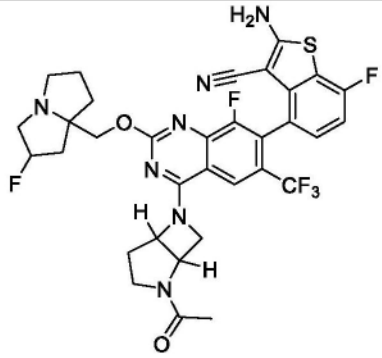
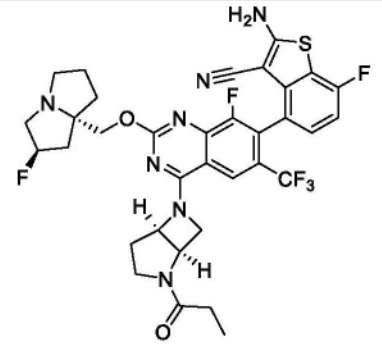
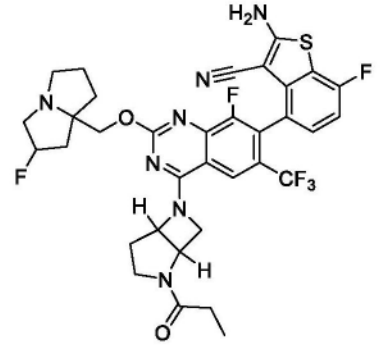
[3983]

化合物编号	结构	分析数据
509		LCMS m/z [M+1]: 691.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.37 (s, 0.57H), 5.25 (d, J=14.8 Hz, 1.5H), 4.60 (s, 1H), 4.39-4.04 (m, 7H), 3.53 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.34-2.16 (m, 6H)。
509a		
510		LCMS m/z [M+1]: 770.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.42-5.30 (m, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 8H), 2.33-2.09 (m, 3H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 3H)。
510a		
511		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.05-1.88

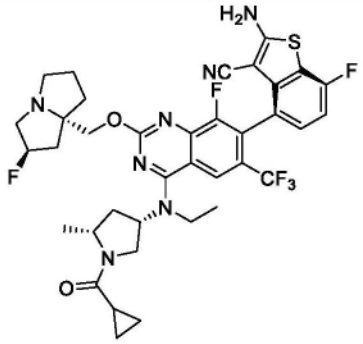
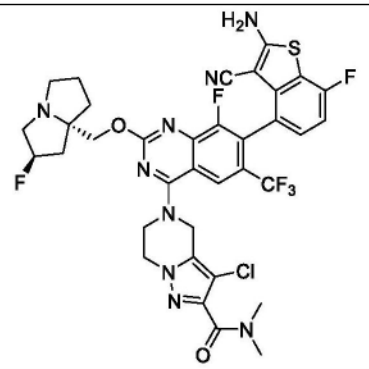
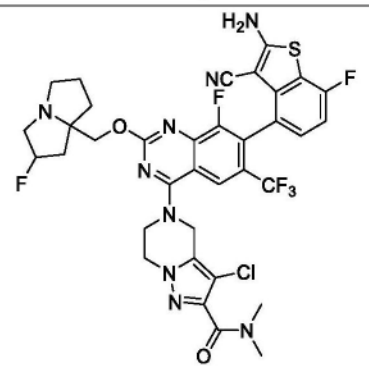
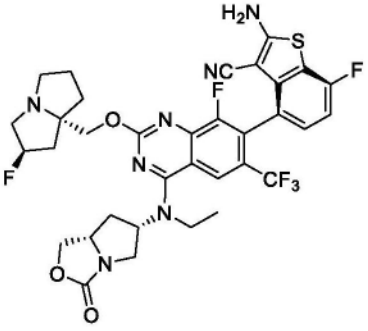
[3984]

化合物编号	结构	分析数据
		(m, 4H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H)。
511a		
512		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.30 (s, 1 H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.28-5.19 (m, 2 H), 4.44 (t, J=11.2 Hz, 1 H), 4.37 (d, J=10.8 Hz, 1 H),3.48-3.35 (m, 7 H),3.15 (s, 3 H),3.09-3.08 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.48-1.83 (m, 12H)。
513		LCMS m/z [M+1]: 798.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.24 (s, 2.5H), 4.33-4.53 (m, 6H), 4.26-4.29 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.12-2.36 (m, 3H), 1.88-2.08 (m, 5H)。
513a		

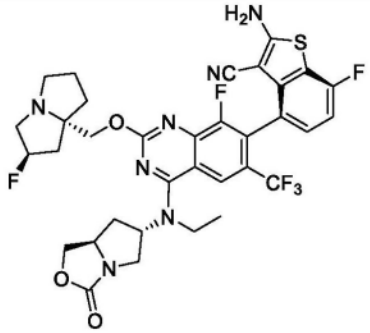
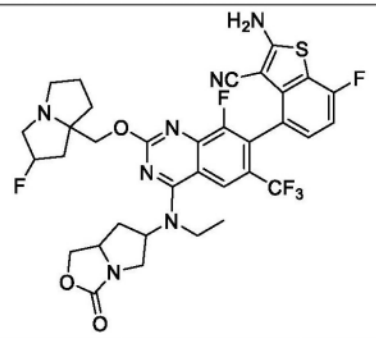
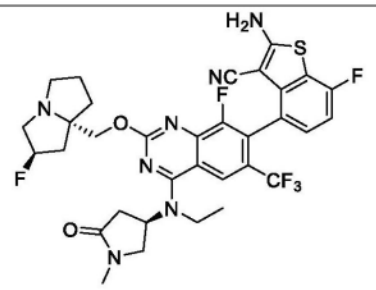
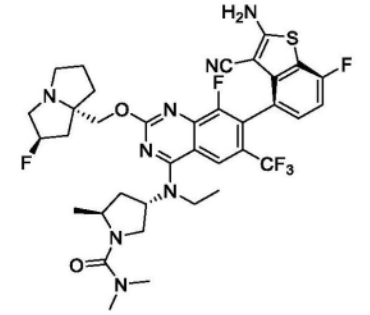
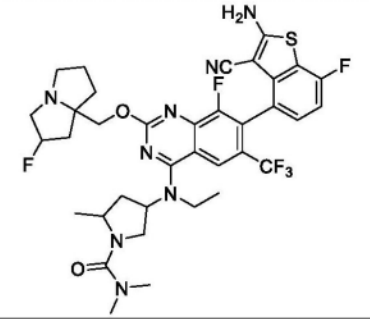
[3985]

化合物编号	结构	分析数据
514		LCMS m/z [M+1]: 702.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.92 (t, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 2H), 3.72-3.48 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.70-2.25 (m, 5H), 2.20-1.90 (m, 6H)。
514a		
515		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.93 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.75-3.37 (m, 4H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 3H), 2.39-1.94 (m, 7H), 1.20-1.07 (m, 3H)。
515a		

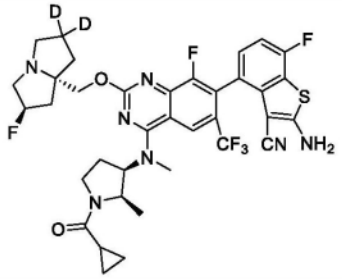
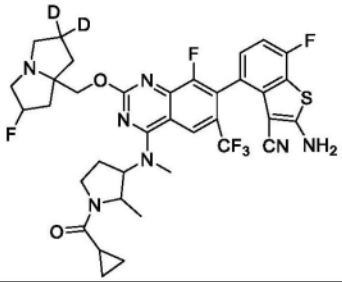
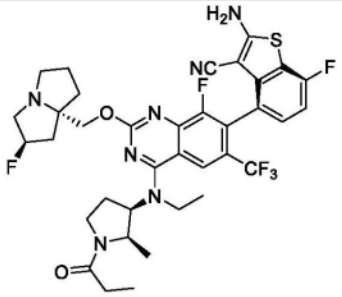
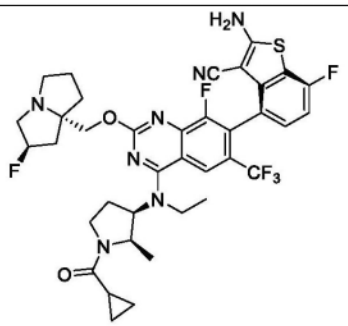
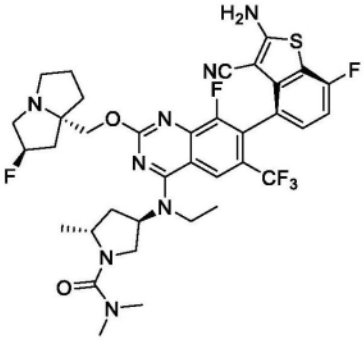
[3986]

化合物编号	结构	分析数据
516		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.257 (s, 1H), 7.216 (t, 1H), 7.011 (t, 1H), 5.392 (s, 0.5H), 5.257 (s, 0.5H), 4.839 (m, 1H), 4.394-4.248 (m, 3H), 4.090 (m, 1H), 3.911-3.855 (m, 3H), 3.126-3.061 (m, 2H), 2.772 (s, 1H), 2.572 (m, 1H), 2.293-2.182 (m, 4H), 2.158-2.030 (m, 5H), 1.470-1.371 (m,6H), 0.896-0.797 (m, 4H)。
517		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。
517a		
518		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.97-5.01 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 3H), 3.61-3.86 (m, 4H), 3.45 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.18-2.45 (m, 5H), 1.91-2.02 (m, 3H), 1.46-1.50 (m, 3H)。

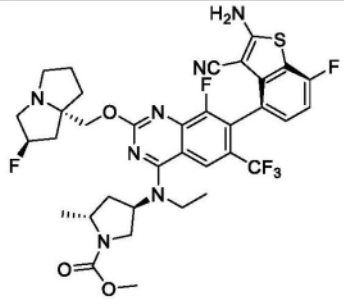
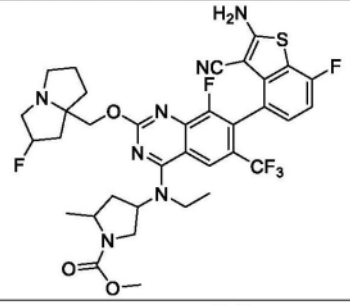
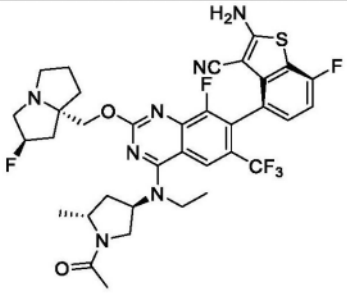
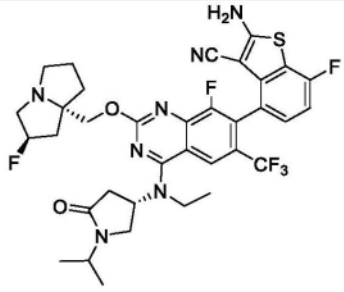
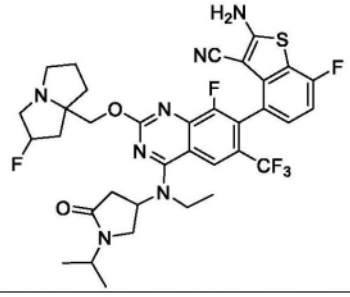
[3987]

化合物编号	结构	分析数据
519		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.41 (s, 0.63H), 5.28 (s, 0.55H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.47-4.18 (m, 3H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.13(s, 1H), 2.52-1.94 (m, 8H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
519a		
520		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.69-3.38 (m, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.53-2.18 (m, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.55 (m, 3H)。
521		LCMS m/z [M+1]: 761.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01(t, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J=56 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.60-1.96 (m, 8H), 1.37-1.36 (m, 3H), 1.21(d, J=6.4Hz, 3H)。
521a		

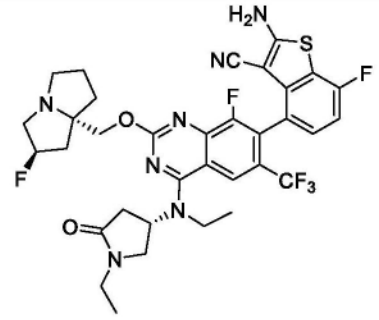
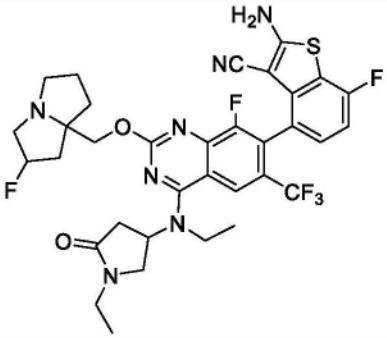
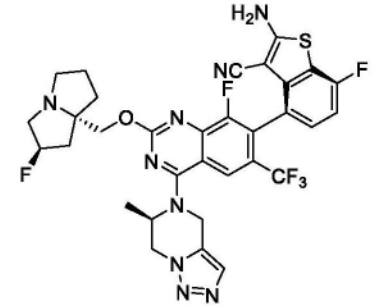
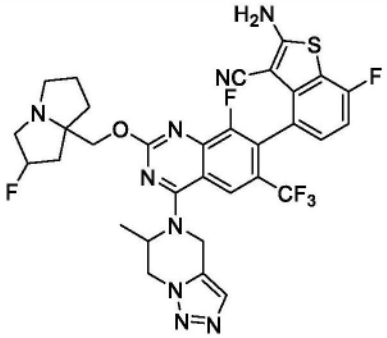
[3988]

化合物编号	结构	分析数据
522		LCMS m/z [M+1]: 746.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.41-8.44 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.88 Hz, 1H), 5.55 (d, J=52.74 Hz, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.66-4.06 (m, 8H), 3.43-3.50 (m, 1H), 2.29-2.77 (m, 6H), 1.81-1.87 (m, 1H), 0.83-1.26 (m, 7H)。
522a		
523		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 2H), 4.07-3.76 (m, 3H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.56-1.96 (m, 10H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.18-0.94 (m, 6H)。
524		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39-8.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.41 (m, 0.5H), 5.32-5.28 (m, 0.5H), 5.13-5.08 (m, 0.5H), 5.01-4.97 (m, 0.5H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-3.68 (m, 4H), 3.57-3.34 (m, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.68-2.30 (m, 4H), 2.19-1.82 (m, 5H), 1.62-1.21 (m, 6H), 1.16-0.89 (m, 4H)
525		LCMS m/z [M+1]: 761.27 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H),5.16 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.61-3.65 (m,1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m,2H), 2.09-1.84 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 3H)。

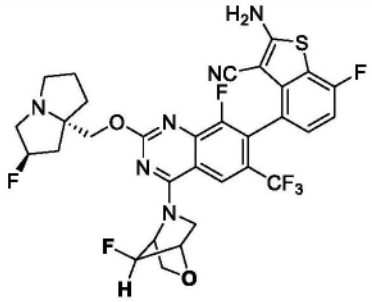
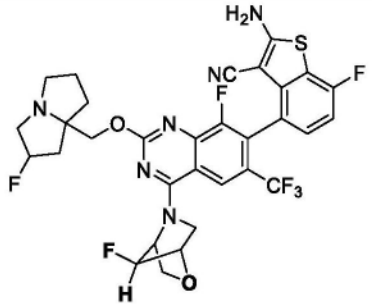
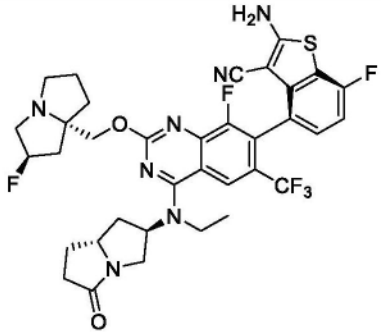
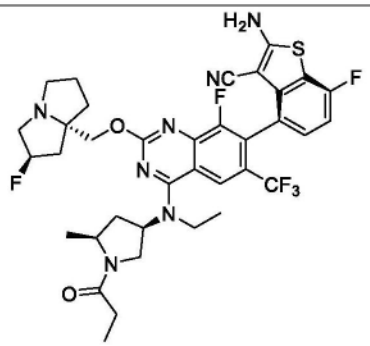
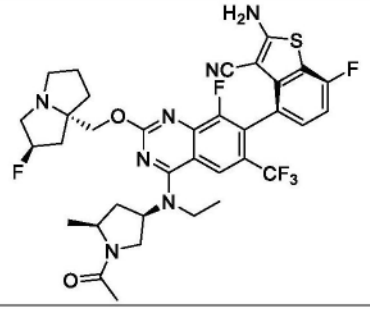
[3989]

化合物编号	结构	分析数据
526		LCMS m/z [M+1]: 748.24 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98-3.71 (m, 6H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H)。
526a		
527		LCMS m/z [M+1]: 732.25 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.30-5.18 (m, 1.5H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.48-1.81 (m, 11H), 1.49-1.29 (m, 6H)。
528		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.190 (s, 1H), 7.214-7.200 (s, 1H), 7.018 (t, 1H), 5.486 (s, 0.5H), 5.349 (s, 0.5H), 4.426-4.340 (m, 3H), 3.934-3.864 (m, 3H), 3.717-3.688 (m, 2H), 3.570 (s, 2H), 3.028-2.959 (m, 1H), 2.869-2.801 (m, 2H), 2.508-2.219 (m, 4H), 2.153 (m, 2H), 2.031 (m, 2H), 1.543-1.532 (m, 3H), 1.218-1.201 (m, 6H)。
528a		

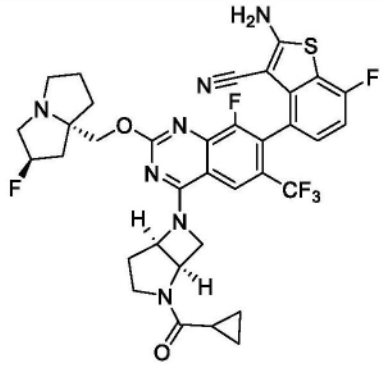
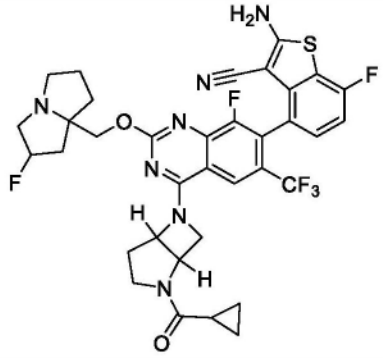
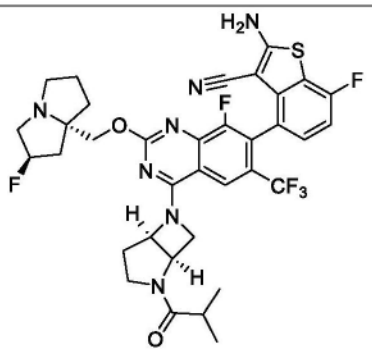
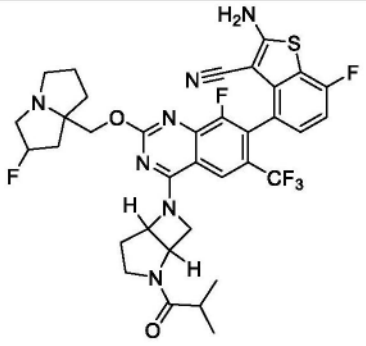
[3990]

化合物编号	结构	分析数据
529		LCMS m/z [M+1]: 718.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.181 (s, 1H), 7.233-7.200 (s, 1H), 7.017 (t, 1H), 5.486 (s, 0.5H), 5.378 (s, 0.5H), 4.731 (m, 1H), 4.393-4.298 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.968-3.836 (m, 3H), 3.778-3.713 (m, 1H), 3.631-3.478 (m, 3H), 3.223 (m, 1H), 3.016-2.958 (m, 1H), 2.886-2.815 (m, 1H), 2.508-2.251 (m, 4H), 3.142-1.932 (m, 4H), 1.546 (t, 3H), 1.200 (t, 3H)。
529a		
530		LCMS m/z [M+1]: 700.20 1H-NMR (400 MHz, CD3OD-d): 8.51 (brs, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.43-5.39 (m, 3 H), 5.24 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.58 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 3.52-3.39 (m, 3 H), 3.13 (s, 1 H), 2.45-2.21 (m, 3 H), 2.09-1.96 (m, 3 H), 1.80 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。
531a		

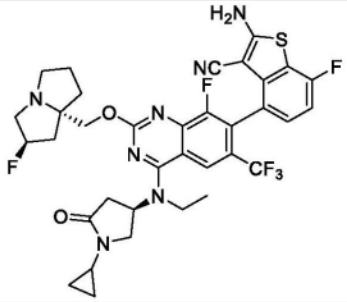
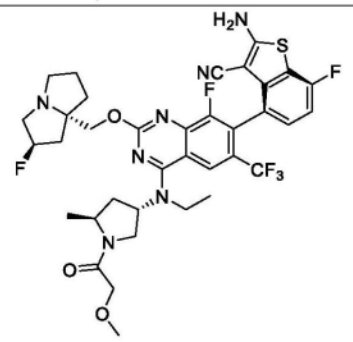
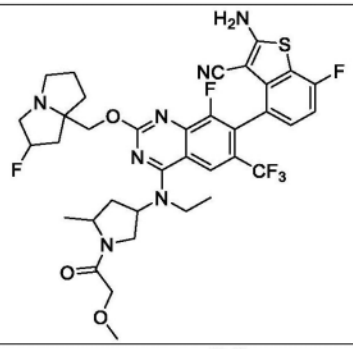
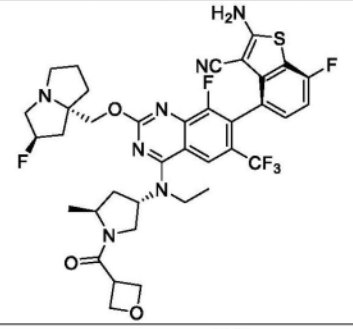
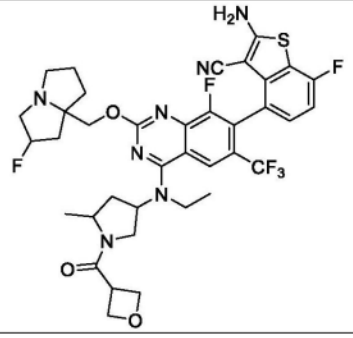
[3991]

化合物编号	结构	分析数据
531		LCMS m/z [M+1]: 679.0 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.45H), 5.37 (s, 1H), 5.34 (s, 0.39 H), 5.28 (s, 0.47H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 4H), 4.10 (d, J=10 Hz, 1H), 3.58-3.32 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.40-1.93 (m, 6H)。
531a		
532		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.57H), 5.26 (s, 0.65H), 4.91 (s, 1H), 4.67 (d, J=8 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.75-3.35 (s, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.51-1.79 (m, 13H), 1.50-1.47 (m, 3H)。
533		LCMS m/z [M+1]: 746.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.63H), 5.24 (s, 0.58H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2 H), 4.14-4.05 (m,2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.38-1.89 (m, 10H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 3H)。
534		LCMS m/z [M+1]: 732.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.65H), 5.24 (s, 0.59H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 2 H), 4.11-4.03 (m,2H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.34-1.90 (m, 11H), 1.48-1.29 (m, 6H)。

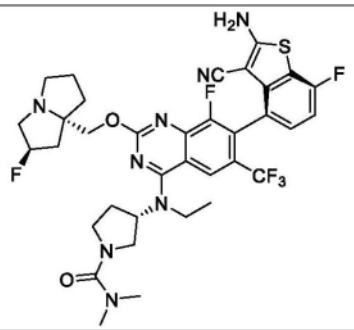
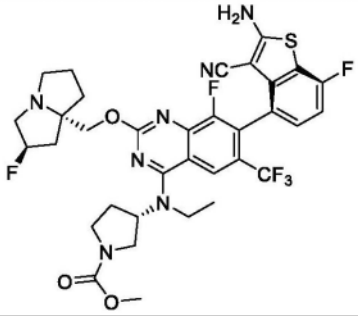
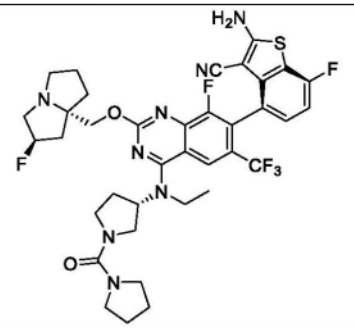
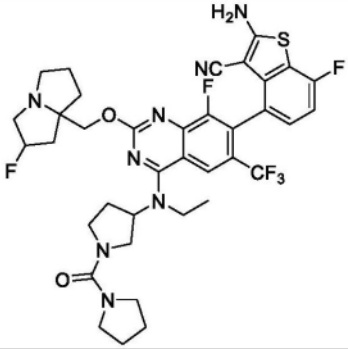
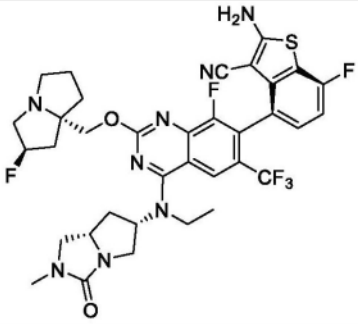
[3992]

化合物编号	结构	分析数据
535		LCMS m/z [M+1]: 728.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.68 (s, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.47 (d, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.93 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.38-4.17 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.80-3.35 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.75-2.45 (m, 2H), 2.40-2.07 (m, 5H), 2.03-1.80 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 4H)。
535a		
536		LCMS m/z [M+1]: 730.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.67 (s, 0.5H), 5.53 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.06-4.90 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.94-2.54 (m, 3H), 2.50-2.18 (m, 4H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 6H)。
536a		

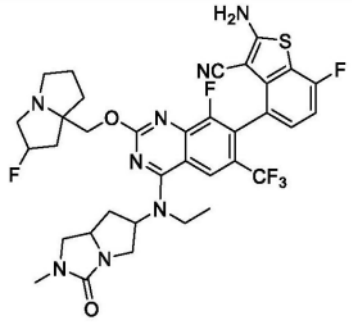
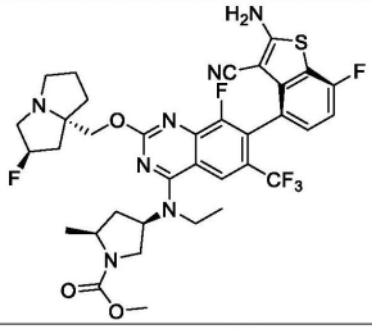
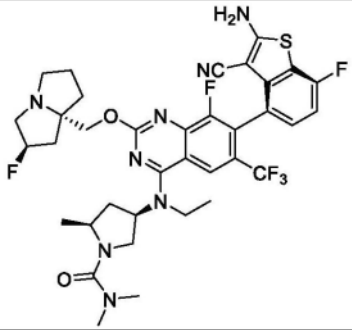
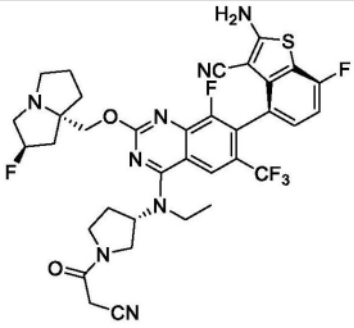
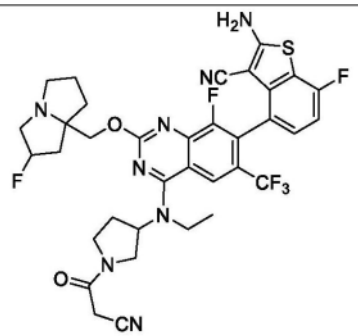
[3993]

化合物编号	结构	分析数据
537		LCMS m/z [M+1]: 730.0 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H) 5.62-5.49 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 3H), 3.84-3.63 (m, 7H), 3.40 (m, 1H), 2.95-1.92 (m, 9H), 1.564 (m, 3H), 0.86-0.73 (m, 4H)。
538		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.011 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 4.06-3.70 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.10-3.04 (M, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-1.92(m, 8H), 1.46-1.45 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H)。
538a		
539		LCMS m/z [M+1]: 774.2 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.43-5.20 (m, 2H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.50-1.82 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。
539a		

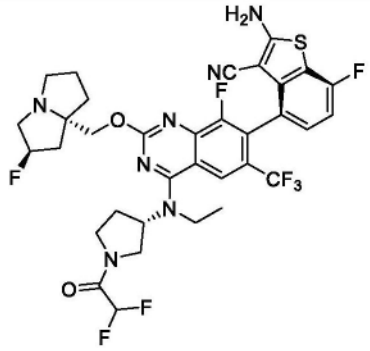
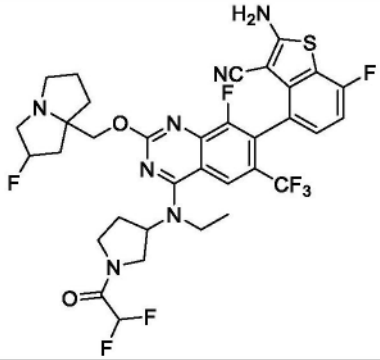
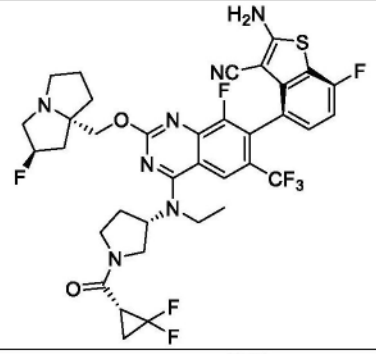
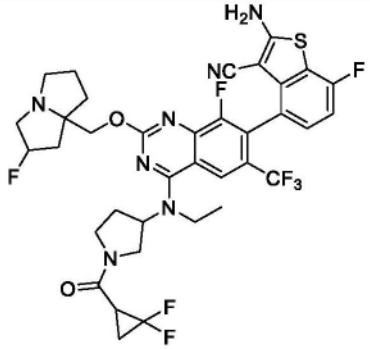
[3994]

化合物编号	结构	分析数据
540		LCMS m/z [M+1]: 747.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 3.71-3.96 (m, 6H), 3.53-3.65 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)。
541		LCMS m/z [M+1]: 734.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.58-6.64 (m, 2H), 5.58 (s, 0.5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.02-5.04 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 3.72-3.90 (m, 9H), 3.37-3.63 (m, 3H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.27-2.67 (m, 7H), 2.09 (s, 1H), 1.46-1.47 (m, 3H)。
542		LCMS m/z [M+1]: 774.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.99-5.03 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 3H), 3.40-3.69 (m, 10H), 3.14 (s, 1H), 2.31-2.44 (m, 4H), 2.09-2.21 (m, 3H), 1.83-1.91 (m, 5H), 1.44-1.48 (m, 3H)。
542a		
543		LCMS m/z [M+1]: 745.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 1.5H), 4.20-4.31 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.45-3.76 (m, 6H), 3.18-3.22 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.88-2.35 (m, 8H), 1.37 (s, 3H)。

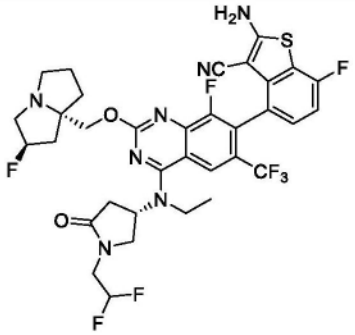
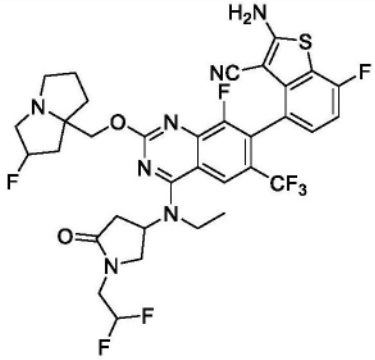
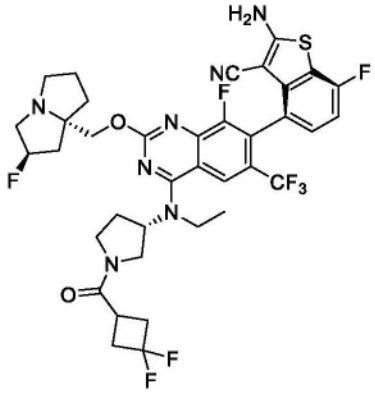
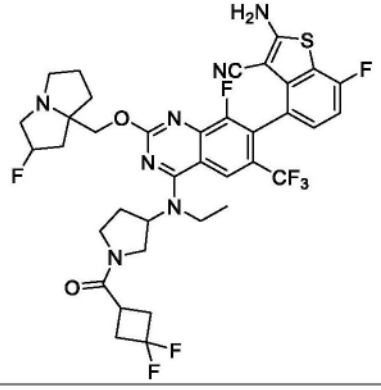
[3995]

化合物编号	结构	分析数据
543a		
544		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.68H), 5.26 (s, 0.63H), 4.91 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.03-3.82 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.38-1.92 (m, 8H), 1.43 (d, J=5.6 Hz, 6H)。
545		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.61H), 5.24 (s, 0.60H), 4.68 (s, 1H), 4.28 (d, J=13.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.93-3.65 (m, 5H), 3.25 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.20-1.89 (m, 8H), 1.44 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, J=5.6 Hz, 3H)。
546		LCMS m/z [M+1]: 743.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (brs, 0.65H), 8.26 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51-5.35 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 2H), 4.11-3.38 (m, 9H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.64-1.92 (m, 8H), 1.56-1.34 (m, 3H)。
546a		

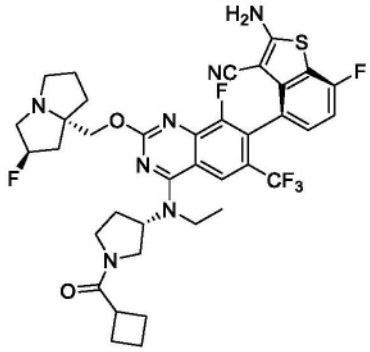
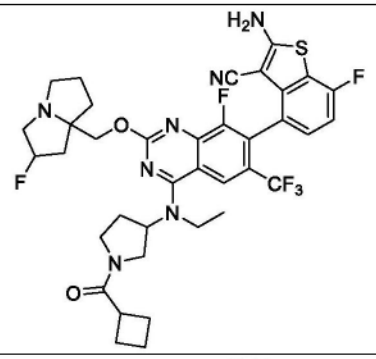
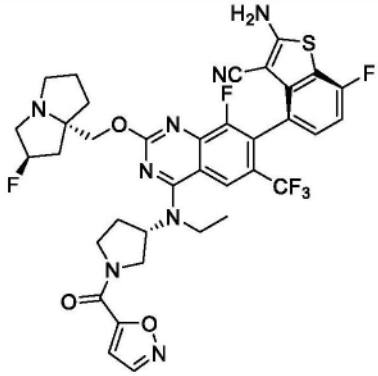
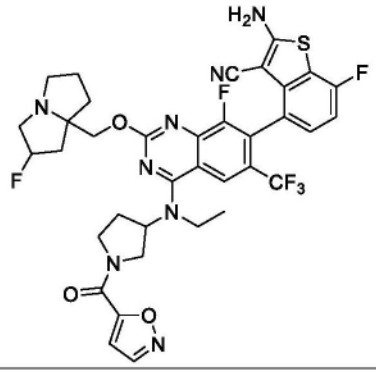
[3996]

化合物编号	结构	分析数据
547		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 8.21-8.53 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 3.71-4.07 (m, 5H), 3.30-3.57 (m, 2H),3.25-3.34 (m, 2H), 3.04-3.05 (m, 1H), 2.25-2.58 (m, 5H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.90-1.91 (m, 1H), 1.44-1.50 (m, 3H)。
547a		
548		LCMS m/z [M+1]: 780.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.17-4.97 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.67-1.73 (m, 11H), 1.48 (m, 3H)。
548a		

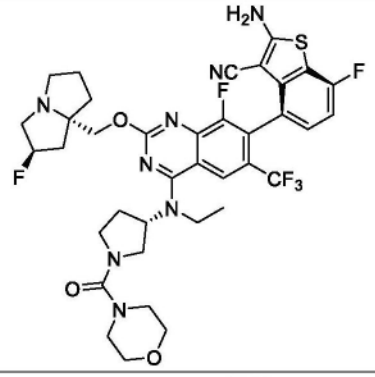
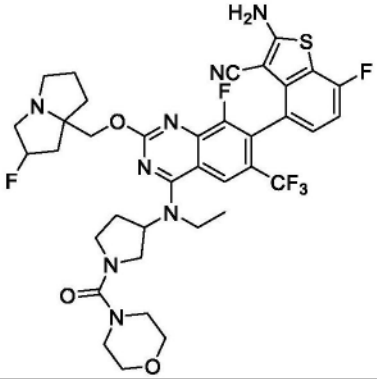
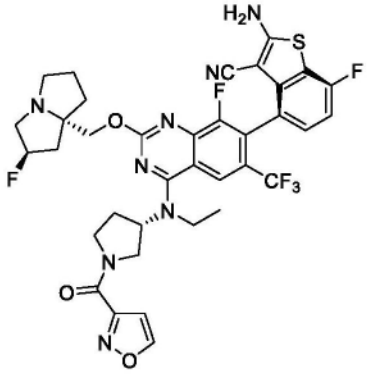
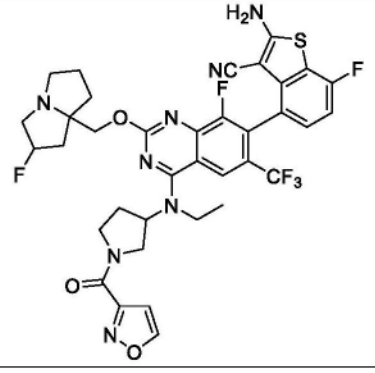
[3997]

化合物编号	结构	分析数据
549		LCMS m/z [M+1]: 754.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.187 (s, 1H), 7.218-7.201 (m, 1H), 7.018 (t, 1H), 6.253 (s, 0.3H), 6.115 (s, 0.6H), 5.976 (s, 0.3H), 5.496 (s, 0.5H), 5.356 (s, 0.5H), 4.756 (s, 1H), 4.392-4.365 (m, 2H), 4.042 (m, 1H), 3.890-3.821 (m, 3H), 3.672 (d, 1H), 3.553 (m, 2H), 3.216 (s, 1H), 2.951-2.893 (m, 2H), 2.372-2.139 (m,7H), 1.997 (s,1H), 1.547 (t,3H)。
549a		
550		LCMS m/z [M+1]: 794.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.242 (s, 1H), 7.205 (t, 1H), 7.011 (t, 1H), 5.376 (s, 0.5H), 5.241 (s, 0.5H), 5.055-4.985 (m, 1H), 4.326-4.205 (m, 2H), 4.022 (m, 1H), 3.850 (d, 2H), 3.684-3.601 (m, 1H), 3.478-3.447 (m, 1H), 3.230-3.216 (m, 2H), 3.040 (m, 1H), 2.851-2.814 (m, 3H), 2.507-2.143 (m, 5H), 2.005 (m, 2H), 1.930-1.886 (m, 1H), 1.458-1.442 (m, 3H), 1.348-1.285 (m, 2H), 0.963-0.915 (m, 2H)。
550a		

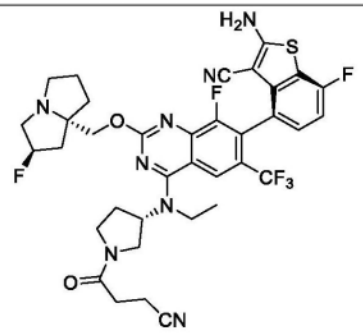
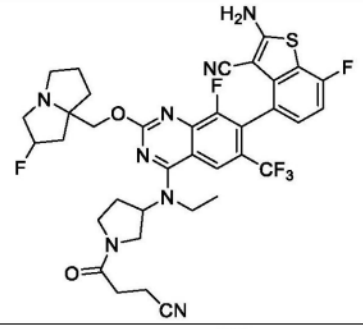
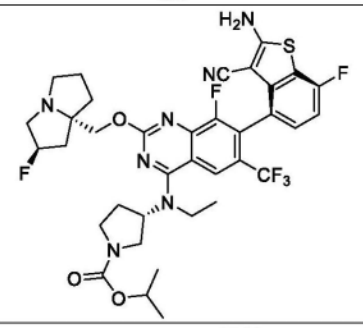
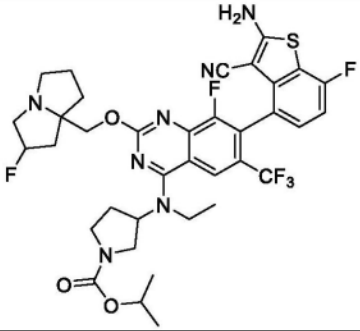
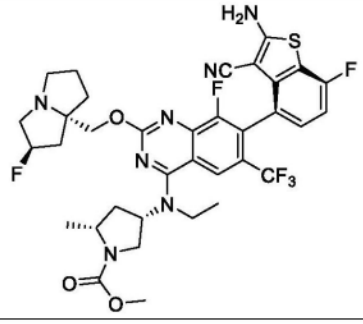
[3998]

化合物编号	结构	分析数据
551		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.97 (t, 1H), 3.76-3.87 (m, 3H), 3.61 (t, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.28-3.30 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.13-2.50 (m, 9H), 2.00-2.07 (m, 3H), 1.87-1.89 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 3H)。
551a		
552		LCMS m/z [M+1]: 771.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51-8.57 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93-7.08 (m, 2H) 5.46 (s, 0.5 H), 5.33 (s, 0.5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.16-4.52 (m, 4H), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 3H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.21 (s, 1 H), 2.31-2.62 (m, 4H), 2.06-2.27 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 3H)。
552a		

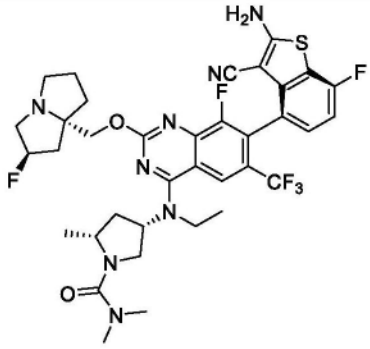
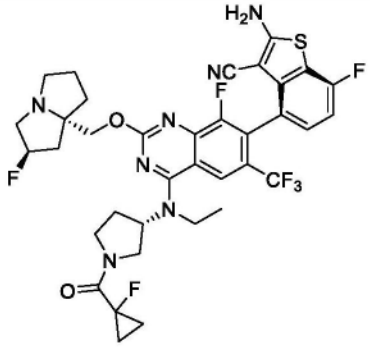
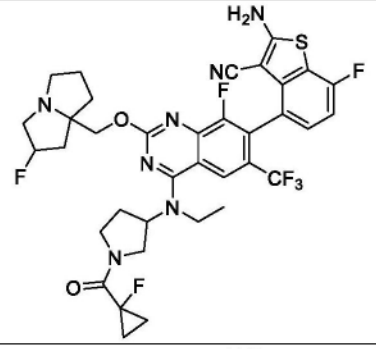
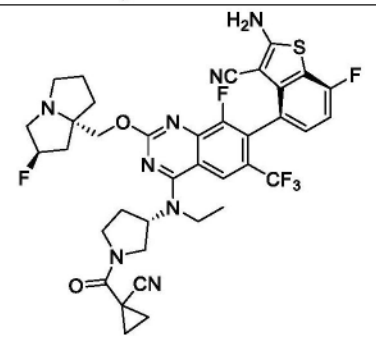
[3999]

化合物编号	结构	分析数据
553		LCMS m/z [M+1]: 789.27 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.78-3.53 (m, 7H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.29-3.14 (m,4H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.45-2.12 (m, 5H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.51-1.39 (m, 3H)。
553a		
554		LCMS m/z [M+1]: 771.22 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.46 (s, 1H),8.29-8.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.04-4.85 (m, 1H), 4.54-4.11 (m, 4H), 4.11-3.88 (m, 4H), 3.87-3.63 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 4H), 2.24-2.17(m, 3H), 2.01-1.93(m, 1H), 1.49-1.28 (m, 3H)。
554a		

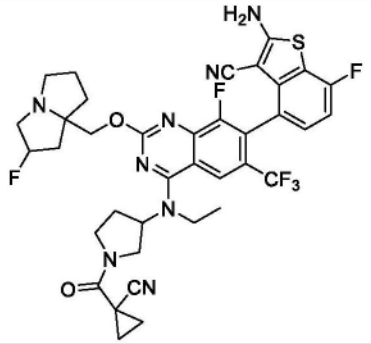
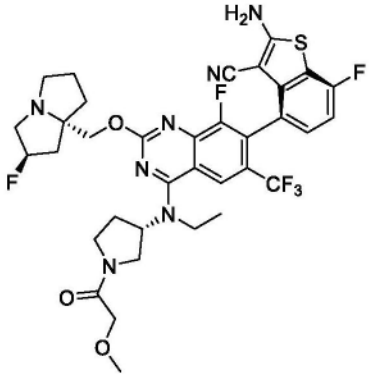
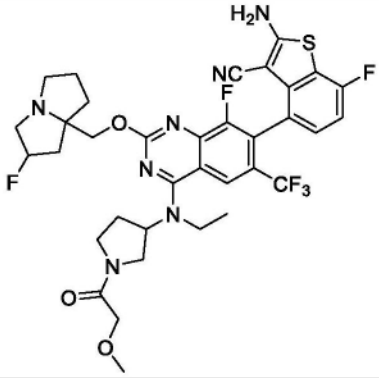
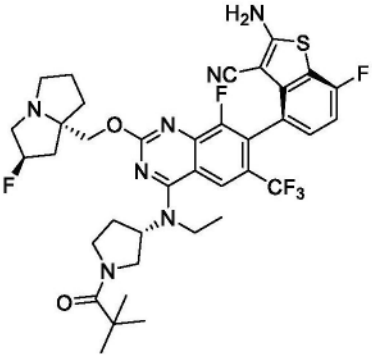
[4000]

化合物编号	结构	分析数据
555		LCMS m/z [M+1]: 757.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.21 (d, J=90.8 Hz, 1 H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.59-1.97 (m, 8H), 1.50-1.45 (m, 3 H)。
555a		
556		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=8.4 Hz, 1 H)), 5.34 (d, J=53.6 Hz, 1 H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.44-3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.44-1.92 (m, 8H), 1.45 (t, J=6.4 Hz, 3 H)。
556a		
557		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (t, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.62-3.54 (m, 1H), 2.41-1.84 (m, 8H), 1.46-1.37 (m, 6H)。

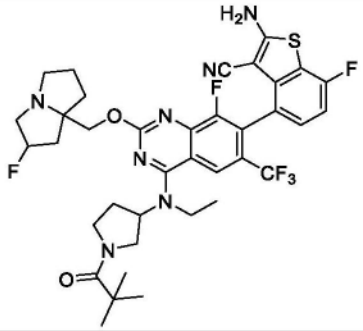
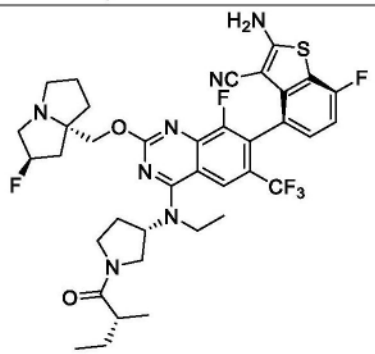
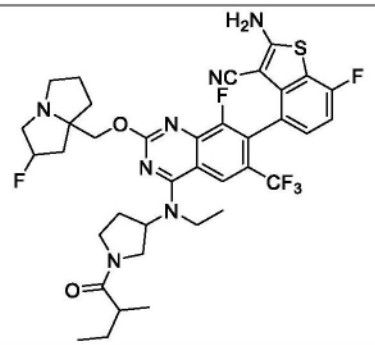
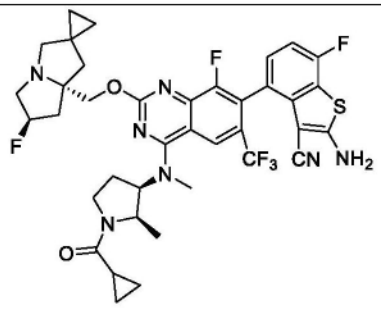
[4001]

化合物编号	结构	分析数据
558		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.33 (d, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.37-1.85 (m, 8H), 1.46 (t, 3H), 1.29 (d, 3H)。
559		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 3H), 3.84-4.09 (m, 4H), 3.47-3.71 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 3H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.22-2.55 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.45-1.48 (m, 3H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H)。
559a		
560		LCMS m/z [M+1]: 769.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.04-5.11 (m, 1H), 4.23-4.51 (m, 3H), 3.85-4.03 (m, 4H), 3.47-3.69 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.21-2.59 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 6H)。

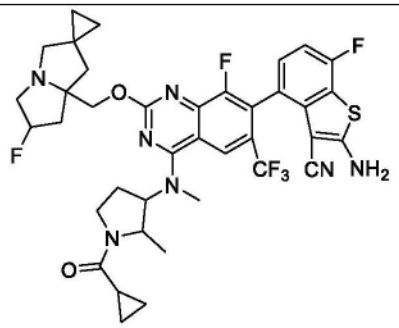
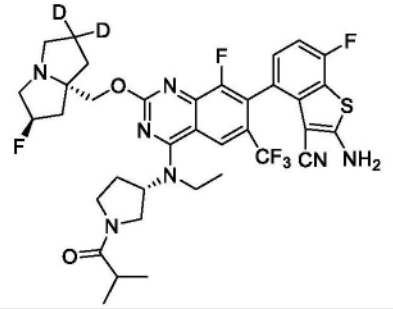
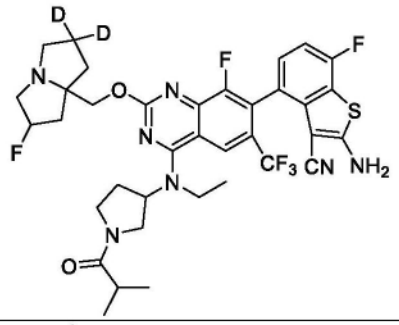
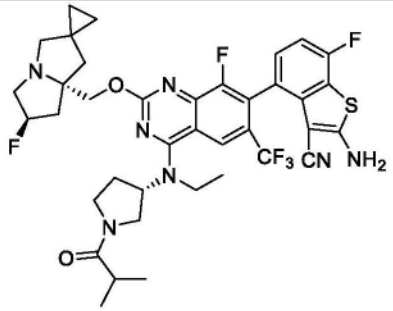
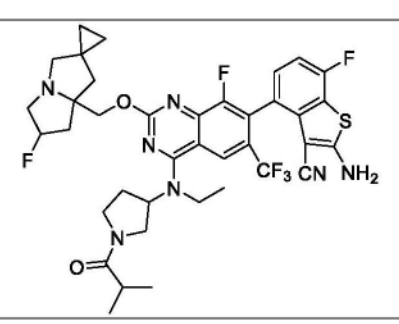
[4002]

化合物编号	结构	分析数据
560a		
561		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.95-5.06 (m, 1H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.00-4.16 (m, 3H), 3.84-3.92 (m, 3H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.34-2.54 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H)。
561a		
562		LCMS m/z [M+1]: 760.3 1H NMR (400 MHz, CD3CD) δ 8.25 (S, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.87-6.84 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.29 (s, 9H)。

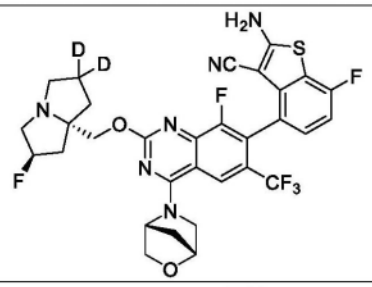
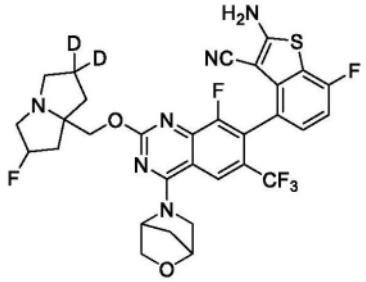
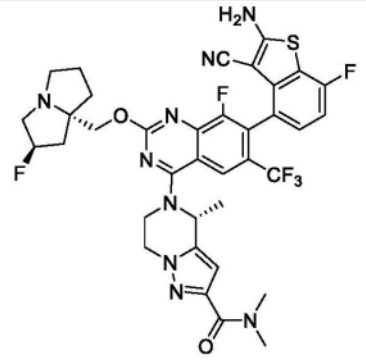
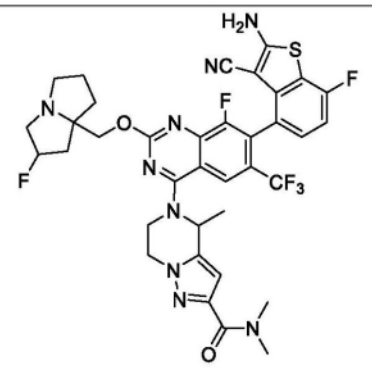
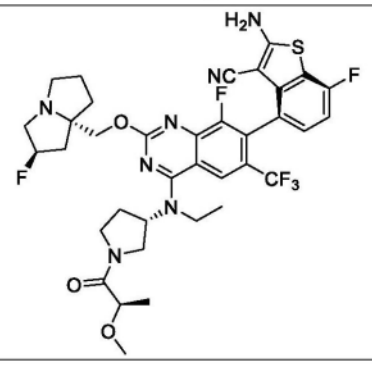
[4003]

化合物编号	结构	分析数据
562a		
563		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.42 (m, 3H), 4.06-3.79 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.58-2.14 (m, 6H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.19-1.03 (m, 3H), 1.00-0.86 (m, 3H)。
563a		
564		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s,1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.64 Hz, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.26-6.36 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 5.30-5.47 (m, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H)。3.75-3.98 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 4H)。3.32-3.38 (m, 3H), 2.31-2.92 (m, 6H)。1.71-1.83 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 3H)。0.57-0.61 (m, 4H)。

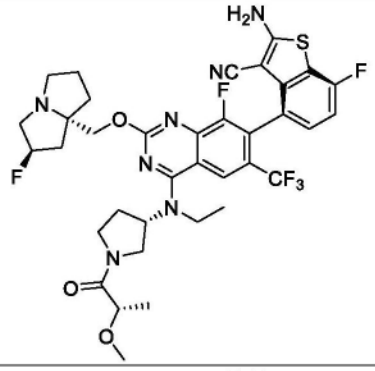
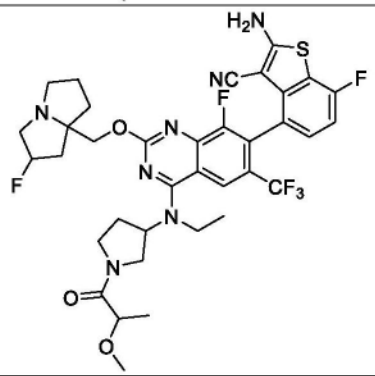
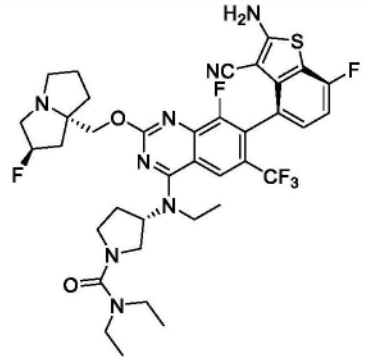
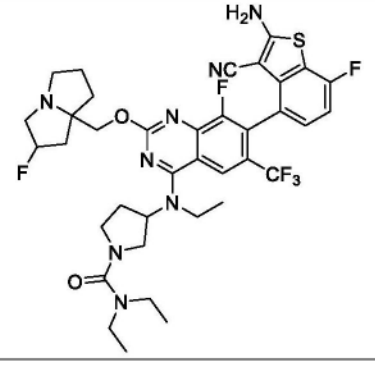
[4004]

化合物编号	结构	分析数据
564a		
565		LCMS m/z [M+1]: 748.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 4.40-4.57 (m, 2H), 3.41-4.16 (m, 10H), 2.73-2.87 (m, 1H), 2.13-2.56 (m, 6H), 1.44-1.54 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 6H)。
565a		
566		LCMS m/z [M+1]: 772.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.07-5.15 (m, 1H), 4.61-4.88 (m, 2H), 3.64-4.12 (m, 8H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.35-2.90 (m, 6H), 1.93-2.11 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 6H), 0.57-0.85 (m, 4H)。
566a		

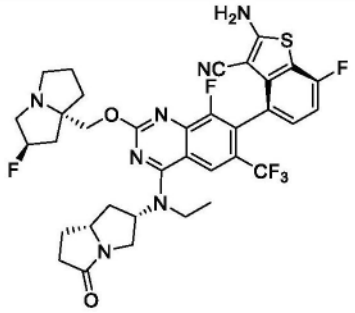
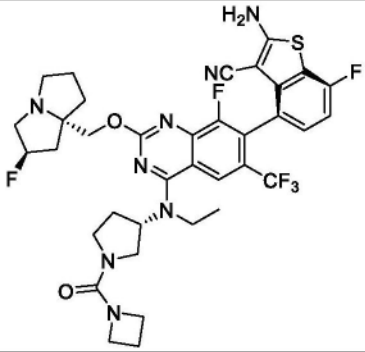
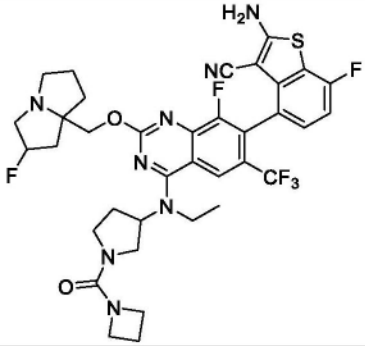
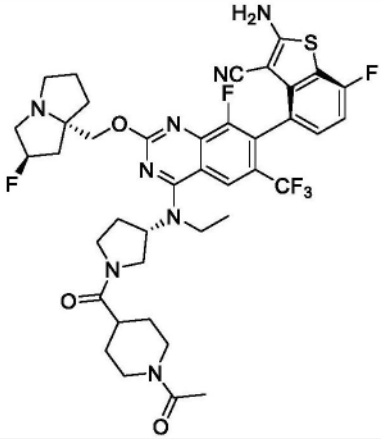
[4005]

化合物编号	结构	分析数据
567		LCMS m/z [M+1]: 663.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ 8.32 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.62 Hz, 1H), 5.42-5.54 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.48-4.62 (m, 2H), 4.31 (d, J= 9.52 Hz, 1H), 3.62-4.08 (m, 6H), 3.33 (s, 1H), 2.03-2.65 (m, 6H)。
567a		
568		LCMS m/z [M+1]: 770.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (d, J=5 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 5.92-5.99 (m, 1H), 5.56 (d, J=52 Hz, 1H), 4.42-4.91 (m, 5H), 3.85-4.19 (m, 4H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H), 1.93 (d, J=6.72 Hz, 3H)。
568a		
570		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.08 (m, 1H), 4.08-4.36 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 4H), 3.34-3.70 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.12-2.52 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.42-1.45 (m, 3H), 1.28-1.35 (m, 3H)。

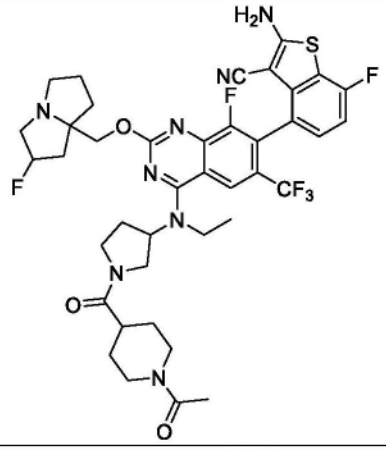
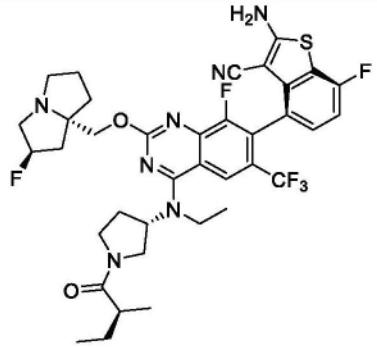
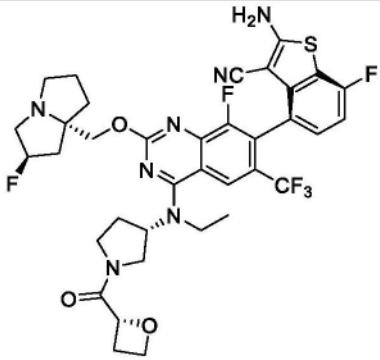
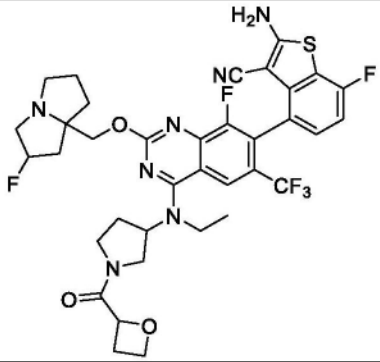
[4006]

化合物编号	结构	分析数据
571		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.08 (m, 1H), 3.81-4.37 (m, 7H), 3.48-3.69 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 3H), 3.21-3.24 (m, 3H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.11-2.53 (m, 5H), 1.86-2.00 (m, 3H), 1.42-1.47 (m, 3H), 1.34 (t, 3H)。
571a		
572		LCMS m/z [M+1]: 775.29 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.05 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 3H), 3.33-3.16 (m, 7H), 3.08-2.99 (m,1H), 2.44-2.22 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.48 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.8Hz, 3H)。
572a		

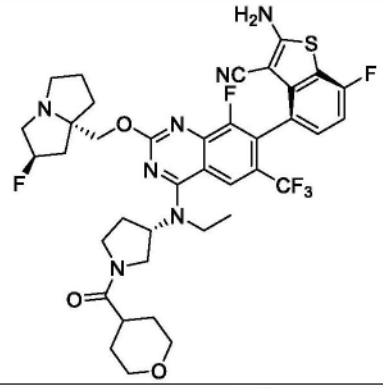
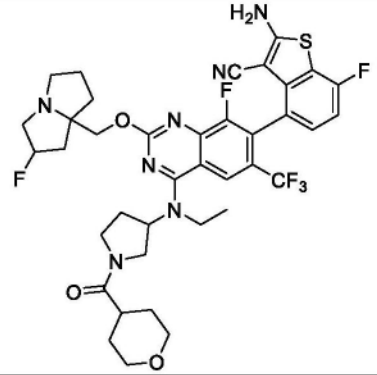
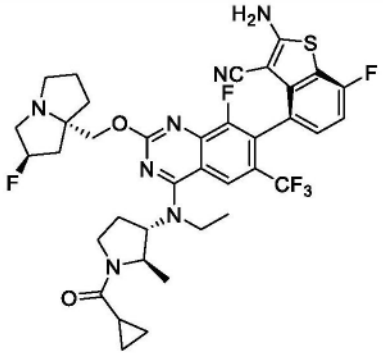
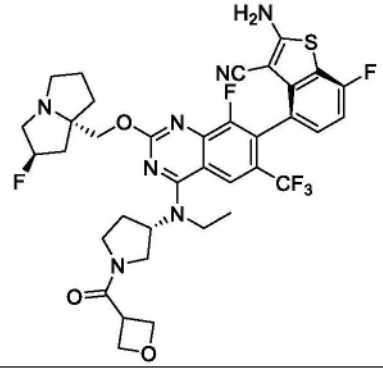
[4007]

化合物编号	结构	分析数据
573		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 (m, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.66-2.75 (m, 3H), 2.12-2.41 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.46-1.49 (m, 3H)。
574		LCMS m/z [M+1]: 759.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 0.5H), 5.47 (s, 0.5H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.41 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.59-2.16 (m, 8H), 1.81-1.68 (m, 6H)。
574a		
575		LCMS m/z [M+1]: 829.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 3H), 4.02-3.58 (m, 6H), 3.51-3.31 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.90-2.66 (m, 2H), 2.60-2.14 (m, 5H), 2.10 (d, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 3H)。

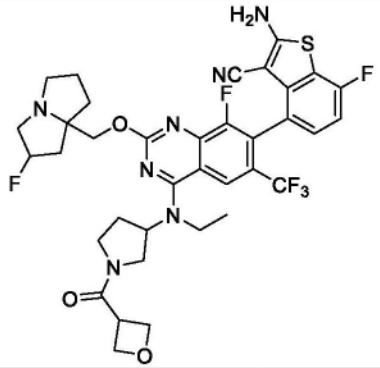
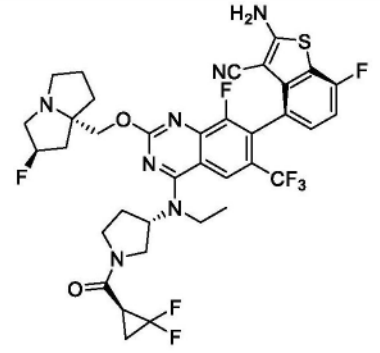
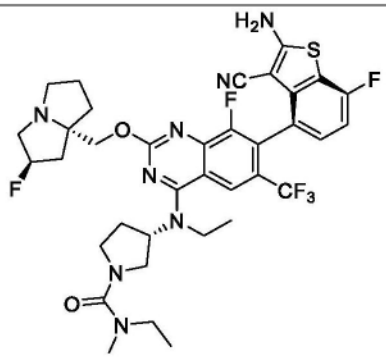
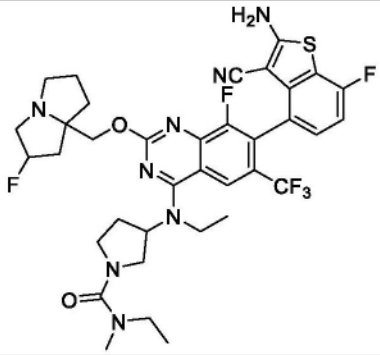
[4008]

化合物编号	结构	分析数据
575a		
576		LCMS m/z [M+1]: 760.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.66-2.15 (m, 7H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.93-0.83 (m, 3H)。
577		LCMS m/z [M+1]: 760.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44-5.39 (m, 1.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.98 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.47 (m, 1H),3.35 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H),2.84 (m, 1H),2.52-2.28 (m, 4H)。 2.16 (m, 1H),2.04 (s, 2H),1.93 (m, 2H),1.48-1.43 (m, 3H)。
577a		

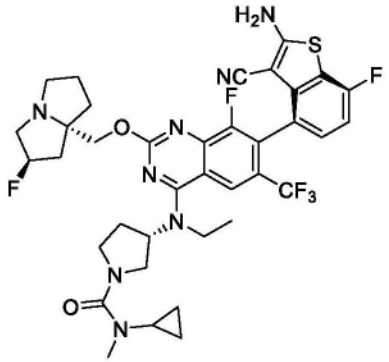
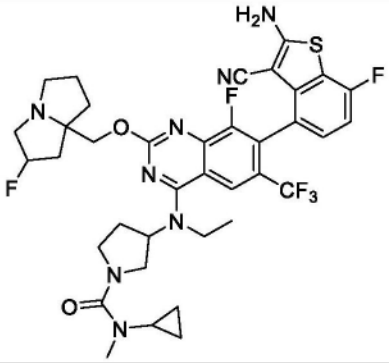
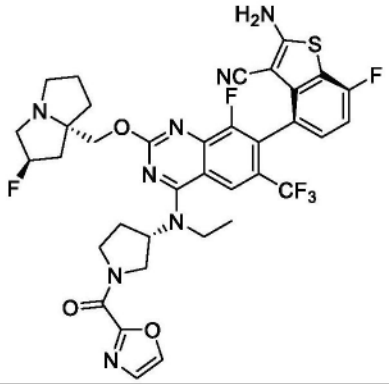
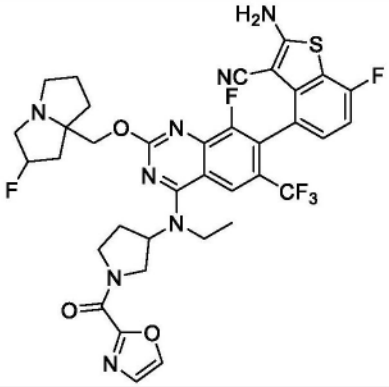
[4009]

化合物编号	结构	分析数据
578		LCMS m/z [M+1]: 788.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04 (s, 1H), 4.39-4.10 (m, 3H), 4.02-3.78(m, 5H),3.63 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.44-2.14 (m, 5H), 2.01-1.68 (m, 7H), 1.43 (m, 3H)。
578a		
579		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.57-4.29 (m, 3H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 3H), 3.26-3.09 (m, 2H), 2.60-2.29 (m, 4H), 2.23-1.85 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 3H), 0.92-0.78 (m, 4H)。
580		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.85-4.88 (m, 4H), 4.00-4.32 (m, 3H), 3.80-3.91 (m, 3H), 3.42-3.67 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.11-2.52 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.42-1.46 (m, 3H)。

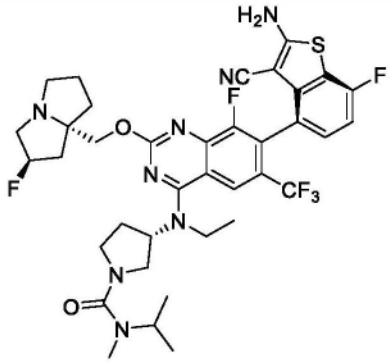
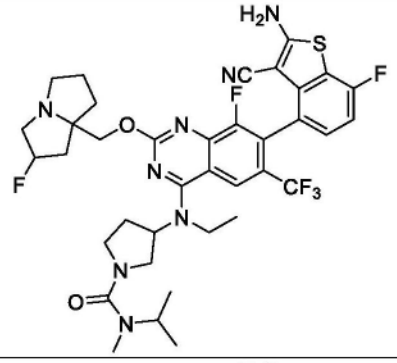
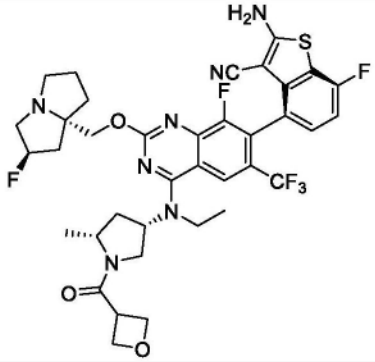
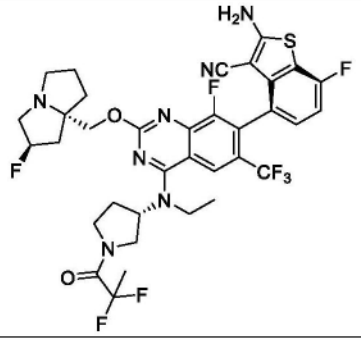
[4010]

化合物编号	结构	分析数据
580a		
581		LCMS m/z [M+1]: 780.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.03-5.14 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.16-4.21 (t, 0.5H), 3.76-4.06 (m, 5H), 3.64-3.69 (m, 3H), 3.45-3.52 (m, 0.5H), 2.62-2.90 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.42-2.47 (m, 3H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.45-1.53 (m, 3H)。
582		LCMS m/z [M+1]: 761.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.39 (s, 0.50H), 5.26 (s, 0.50H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.32-3.23 (m, 5H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.44-2.13 (m, 5H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.22-1.18 (m, 3H)。
582a		

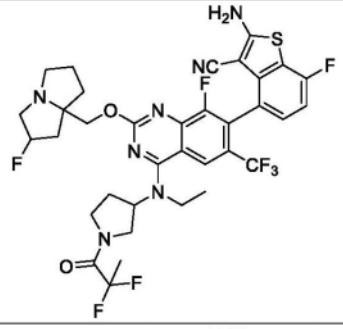
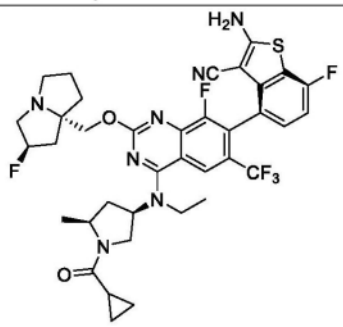
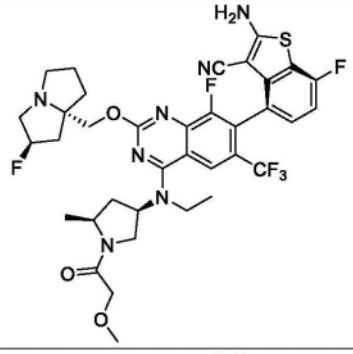
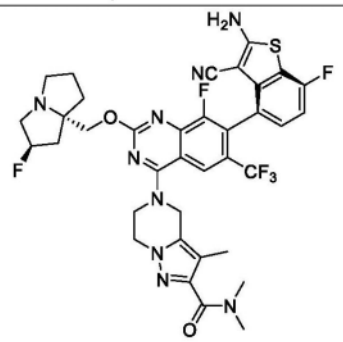
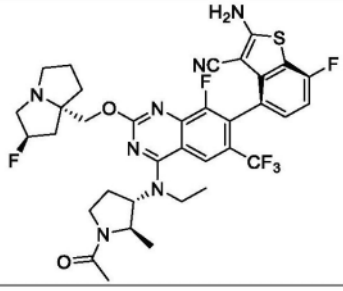
[4011]

化合物编号	结构	分析数据
583		LCMS m/z [M+1]: 773.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36 (s, 0.54H), 5.22 (s, 0.51H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 3H), 3.03-2.97(m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.41-2.10 (m, 5H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 3H), 0.82-0.66 (m, 4H)。
583a		
584		LCMS m/z [M+1]: 771.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.69-7.07 (m, 1 H), 5.42 (s, 0.5 H), 5.29 (s, 0.5H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.55-4.72 (m, 1H), 4.28-4.59 (m, 2H), 3.80-4.27 (m, 5H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.13 (s, 1 H), 2.37-2.72 (m, 3H), 1.98-2.37 (m, 5H), 1.51 (s, 3H)。
584a		

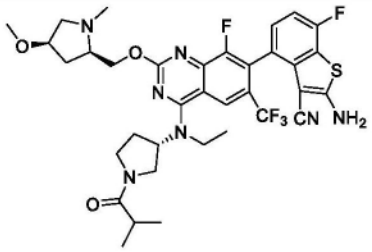
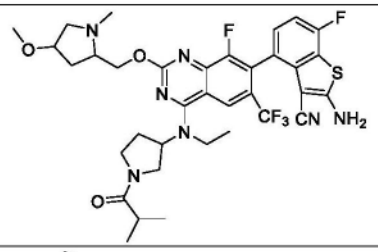
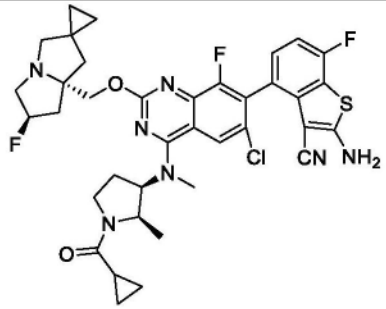
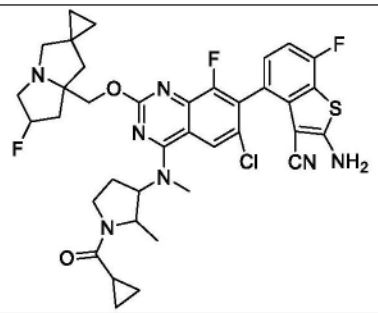
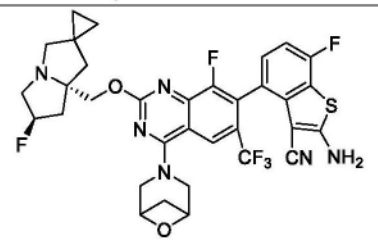
[4012]

化合物编号	结构	分析数据
585		LCMS m/z [M+1]: 775.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.39 (dd, J=39.6, 11.2, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 3H), 3.67-3.37 (m, 6H), 3.13 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.44-1.92 (m, 8H), 1.46 (t, J=6.8, 3H), 1.17 (t, J=6.4, 6H)。
585a		
586		LCMS m/z [M+1]: 774.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.89-4.84 (m, 2H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.36 (t, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.32-1.87 (m, 8H), 1.49-1.38 (m, 6H)。
587		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.43-4.02 (m, 4H), 3.95-3.69 (m, 4H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.61-1.98 (m, 8H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 3H)。

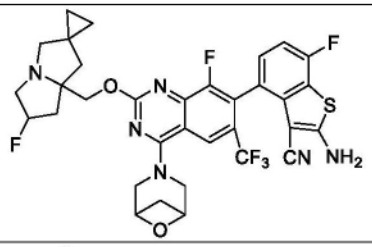
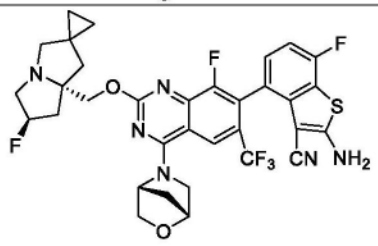
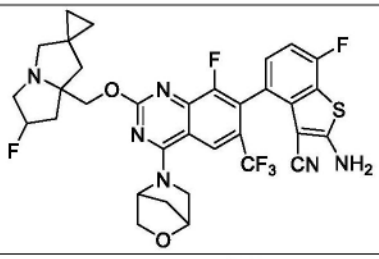
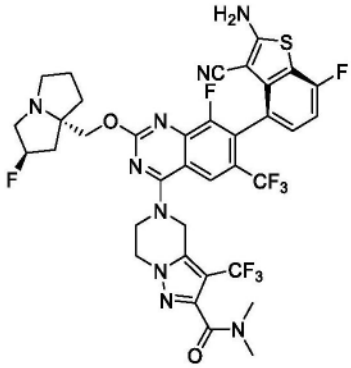
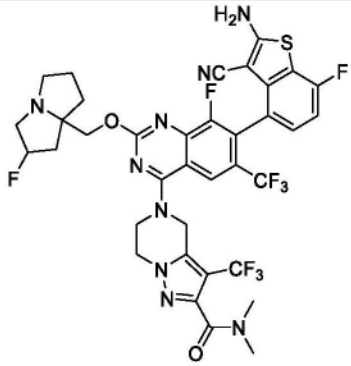
[4013]

化合物编号	结构	分析数据
587a		
588		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.36 (s, 0.57H), 5.23 (s, 0.58H), 4.97-4.67 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37-2.12 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.56 (s, 1H), 1.43 (s, 5H), 0.99 (s, 1H), 0.83-0.79 (m, 3H)。
589		LCMS m/z [M+1]: 762.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.60H), 5.25 (s, 0.62H), 4.56-3.83 (m, 9H), 3.66 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.38-2.02 (m, 8H), 1.46-1.35 (m, 6H)。
590		LCMS m/z [M+1]: 770.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.10 (m, 2H), 4.56-4.22 (m, 6H), 3.29-2.92 (m, 10H), 2.40-1.82 (m, 9H)。
591		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 3H), 3.97-3.54 (m, 7H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.59-2.38 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.52-1.27 (m, 6H)

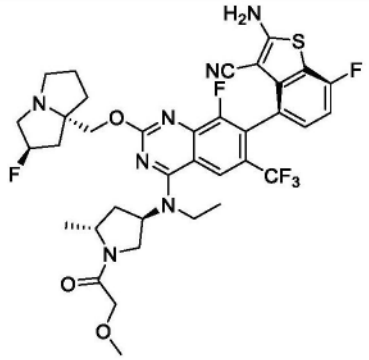
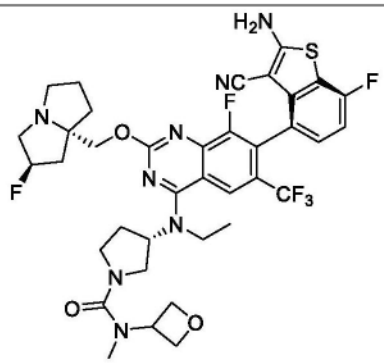
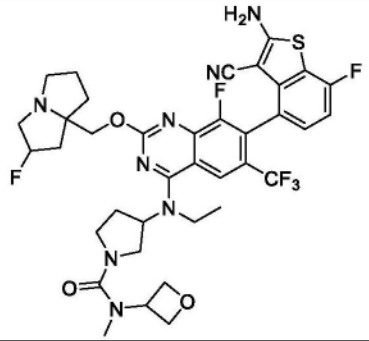
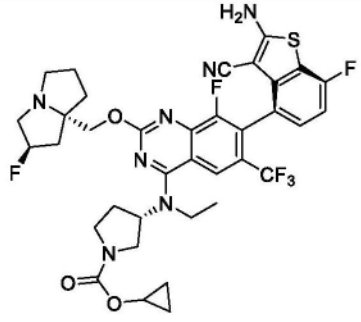
[4014]

化合物编号	结构	分析数据
592		LCMS m/z [M+1]: 732.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.00-5.14 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.56-4.68 (m, 1H), 3.74-4.18 (m, 8H), 3.37-3.70 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 4H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.31-2.66 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 3H), 1.07-1.19 (m, 6H)。
592a		
593		LCMS m/z [M+1]: 736.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.18-8.24 (m,1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.88 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.54 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 4.64-4.73 (m, 3H), 3.62-4.04 (m, 8H), 3.45-3.48 (m, 1H), 2.36-2.77 (m, 5H), 2.00-2.07 (m, 1H)。 1.80-1.84 (m, 1H), 1.03-1.24 (m, 3H), 0.65-0.69 (m, 8H)。
593a		
594		LCMS m/z [M+1]: 687.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.66-8.68 (m,1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J=9.44 Hz, 1H), 5.60 (d, J=50.94 Hz, 1H), 4.88-4.89 (m, 1H), 4.68-4.83 (m, 3H), 4.31-4.64 (m, 4H), 3.87-4.06 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 1.95-3.11 (m, 6H), 0.58-0.85 (m, 4H)。

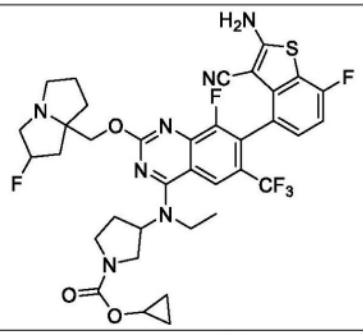
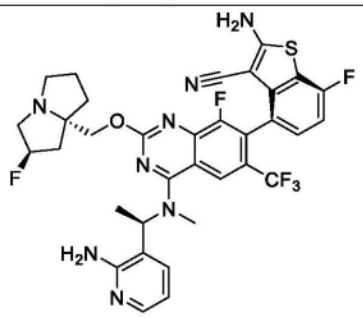
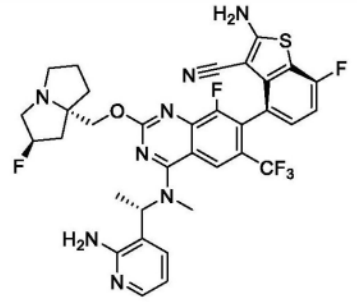
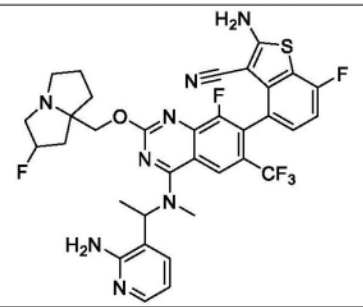
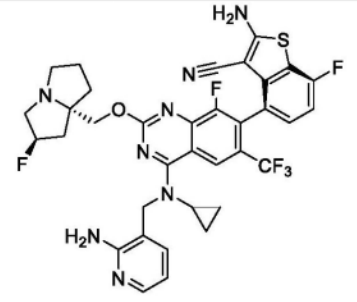
[4015]

化合物编号	结构	分析数据
594a		
595		LCMS m/z [M+1]: 687.3 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.35-8.36 (m,1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 5.52-5.66 (m, 2H), 4.87-4.89 (m, 1H), 4.61-4.76 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.86-4.07 (m, 5H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H)。2.54-2.66 (m, 3H), 2.03-2.17 (m, 3H)。0.53-0.84 (m, 4H)。
595a		
596		LCMS m/z [M+1]: 824.21 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.03-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (s, 0.5H), 4.57-4.43 (m, 4H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 10H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H)。
596a		

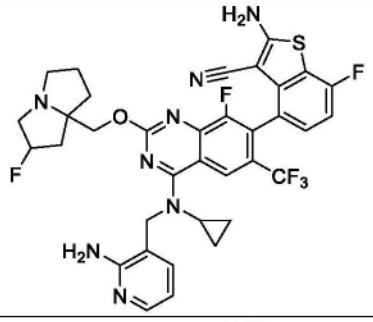
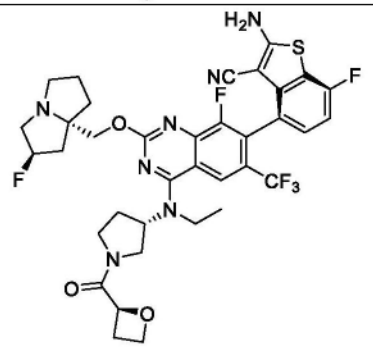
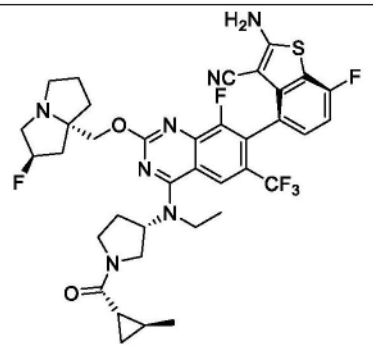
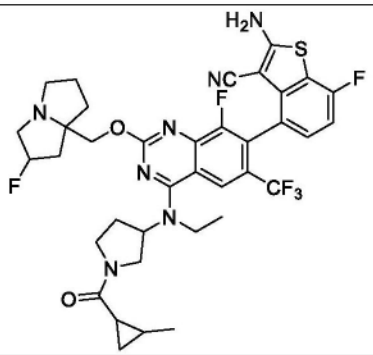
[4016]

化合物编号	结构	分析数据
597		LCMS m/z [M+1]: 762.26 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.57-4.74 (m, 1H), 4.45-4.24 (m, 3H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.87-3.72 (m,2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.03-3.26 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.45-2.01 (m, 7H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H)。
598		LCMS m/z [M+1]: 789.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 1H), 5.41 (s, 0.54H), 5.28 (s, 0.55H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.85-4.64 (m, 5H), 4.45-4.21 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.14 (m, 5H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 3H)。
598a		
599		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 0.55H), 5.29 (s, 0.52H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.82-3.43 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.52-2.15 (m, 5H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H), 0.73 (s, 4H)。

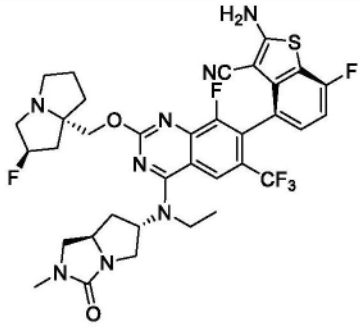
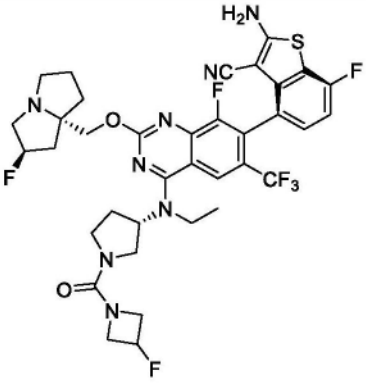
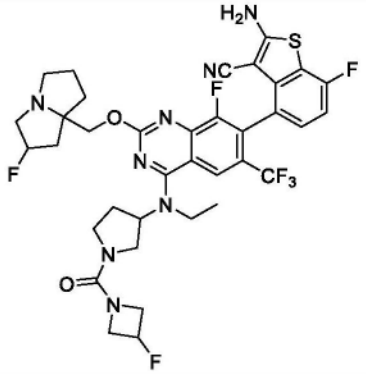
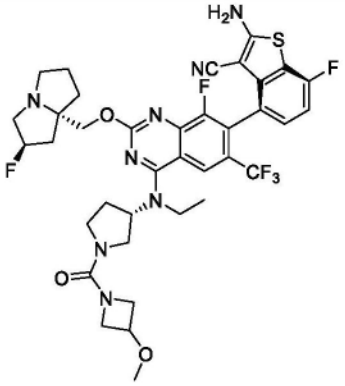
[4017]

化合物编号	结构	分析数据
599a		
600		LCMS m/z [M+1]: 713.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.20 (t,1H), 7.01 (t,1H), 6.79 (t,1H), 6.20-6.18 (m,1H), 5.56 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 4H), 2.65-2.26 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (d, 3H)。
601		LCMS m/z [M+1]: 713.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.23-7.19 (m,1H), 7.01 (t,1H), 6.78 (t,1H), 6.19-6.18 (m,1H), 5.57 (s, 0.5H), 5.44 (s, 0.5H), 4.83 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.48 (d,1H), 3.90-3.79 (m,1H), 3.77-3.73 (m,2H), 3.37 (s,4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.05 (s,1H), 1.74 (d, 3H)。
601a		
602		LCMS m/z [M+1]: 725.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.68 (t, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.06-4.93 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.94-3.74 (m, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 3H), 2.06-

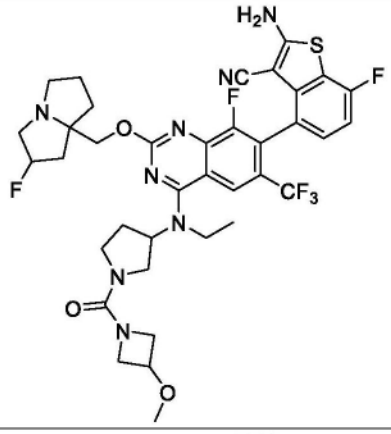
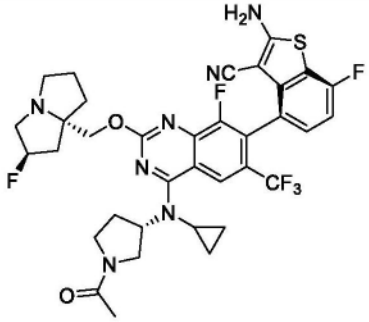
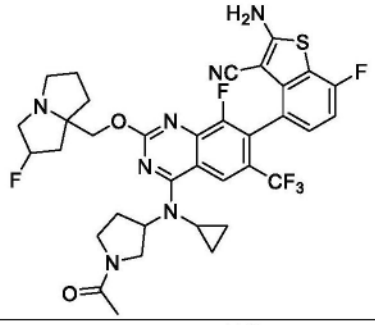
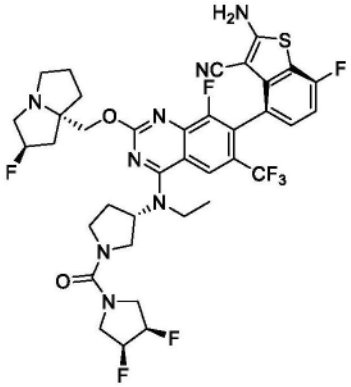
[4018]

化合物编号	结构	分析数据
		1.97 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H)。
602a		
603		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.47 (t, 0.5H), 5.36-5.39 (m, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 4.22-4.23 (m, 2H), 3.98-4.11 (m, 1H), 3.63-3.92 (m, 4H), 3.33-3.53 (m, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.78-3.06 (m, 3H), 2.33-2.54 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.45 (t, 3H)。
604		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.2 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (t, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 3.84-4.07 (m, 4H), 3.36-3.77 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.10-2.60 (m, 5H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.55-1.57 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 3H), 1.05-1.08 (m, 1H), 0.66-0.72 (m, 1H)。
604a		

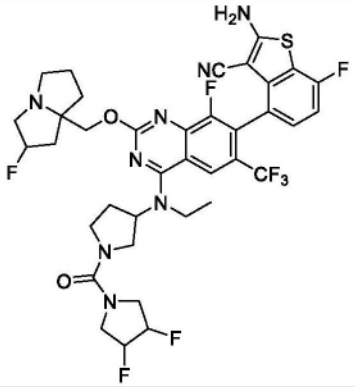
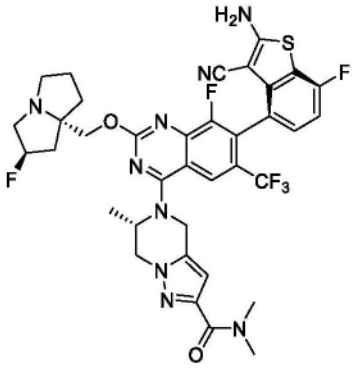
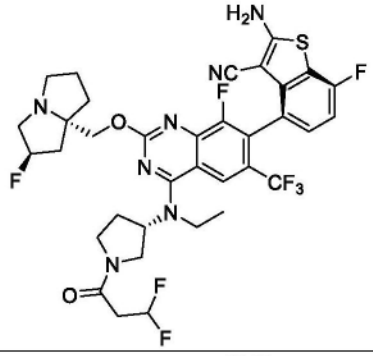
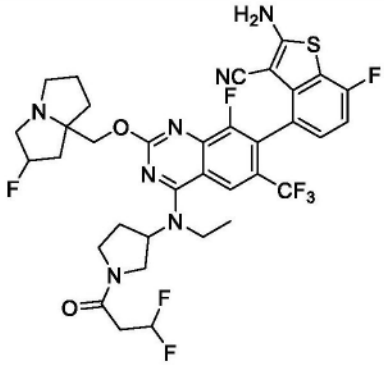
[4019]

化合物编号	结构	分析数据
605		LCMS m/z [M+1]: 745.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.51-1.82 (m, 8H), 1.52-1.38 (m, 3H)。
606		LCMS m/z [M+1]: 777.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
606a		
607		LCMS m/z [M+1]: 789.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。

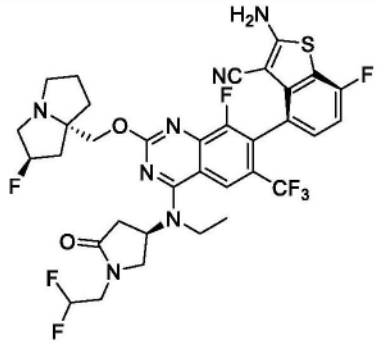
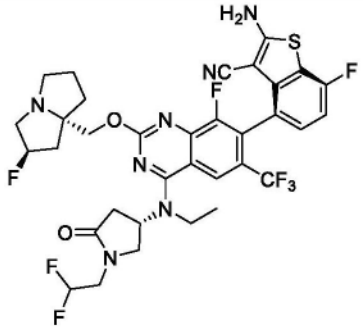
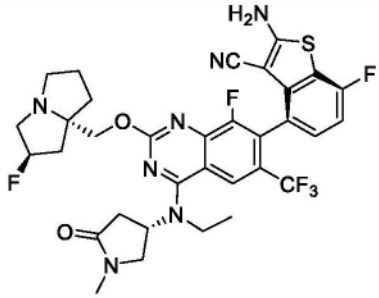
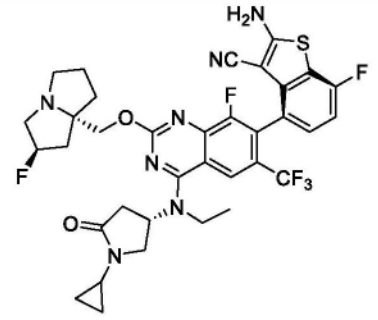
[4020]

化合物编号	结构	分析数据
607a		
608		LCMS m/z [M+1]: 730.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.38 (d, J=53.2 Hz, 1 H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.55-4.16 (m, 3H), 2.74-2.19 (m, 7H), 3.13 (s, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.42-2.19 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 6H),1.05 (s, 2 H), 0.72 (s, 2 H)。
608a		
609		LCMS m/z [M+1]: 809.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。

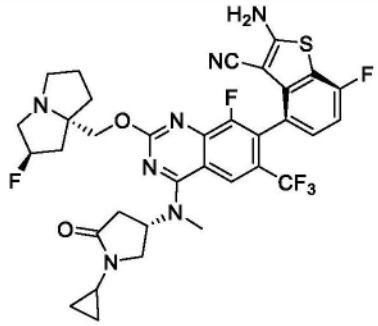
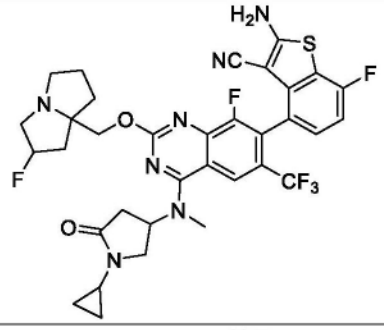
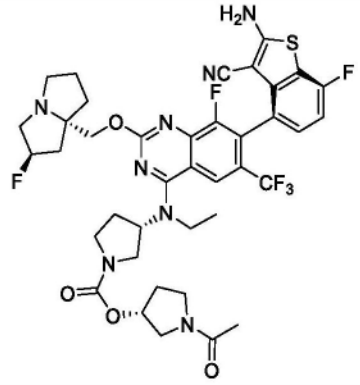
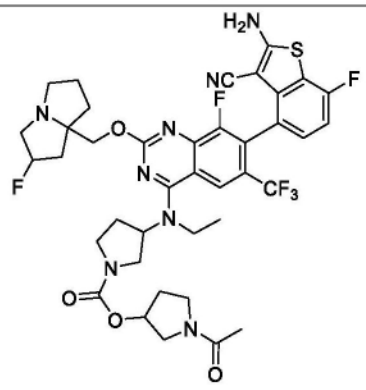
[4021]

化合物编号	结构	分析数据
609a		
610		LCMS m/z [M+1]: 770.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52-5.40 (m, 2H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.29-3.23 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 3H)。
611		LCMS m/z [M+1]: 768.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.58 (m, 5H), 3.21-2.98 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.47 (m, 3H)。
611a		

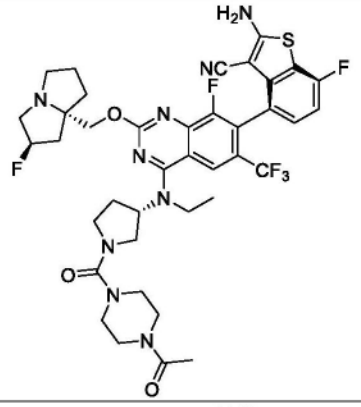
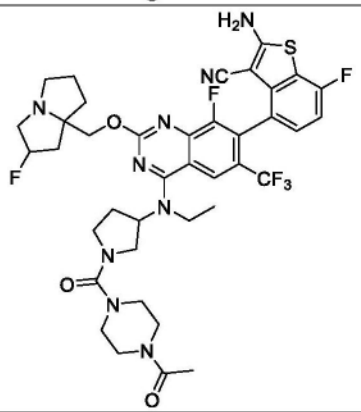
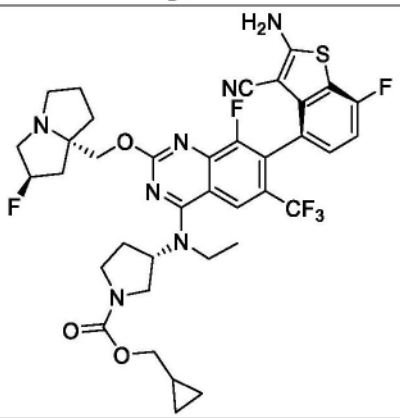
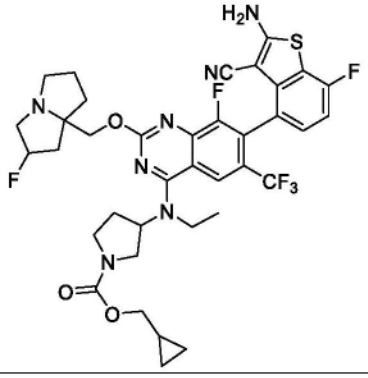
[4022]

化合物编号	结构	分析数据
612		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21-5.98 (m, 1H), 5.41 (s, 0.59H), 5.27 (s, 0.59H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.17-2.80 (m, 4H), 2.53-1.74 (m, 8H), 1.62-1.46 (m, 3H)。
613		LCMS m/z [M+1]: 754.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25-6.03 (m, 1H), 5.42 (s, 0.60H), 5.29 (s, 0.58H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 3H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.19-2.76 (m,4H), 2.58-1.75 (m, 8H), 1.57-1.46 (m, 3H)。
614		LCMS m/z [M+1]: 704.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.74 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 4H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.52 (m, 3H)。
615		LCMS m/z [M+1]: 730.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.13-2.41 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 3H), 0.74-0.82 (m, 4H)。

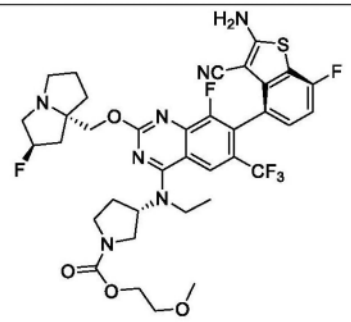
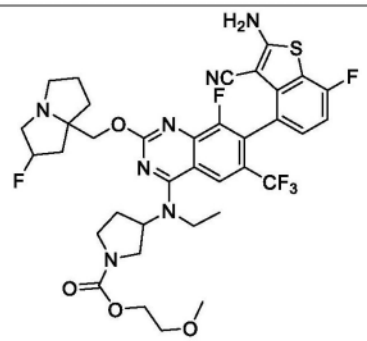
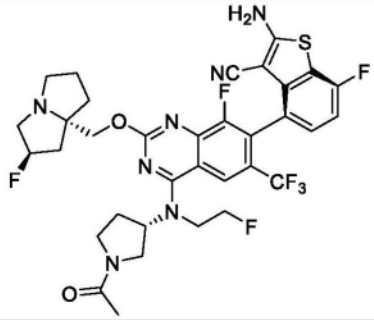
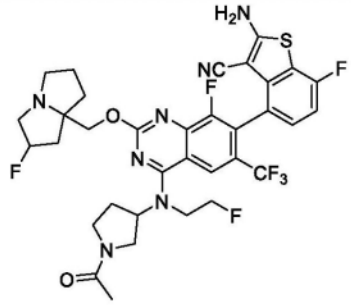
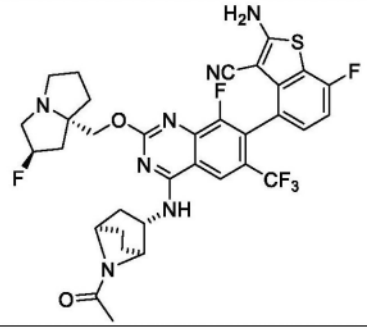
[4023]

化合物编号	结构	分析数据
616		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.25-5.27 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 2H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 1H), 0.80-0.81 (m, 4H)。
616a		
617		LCMS m/z [M+1]: 831.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.31 (d,1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 5H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.23 (d, 2H), 2.16-2.03 (m, 6H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.45-1.44 (m, 3H)。
617a		

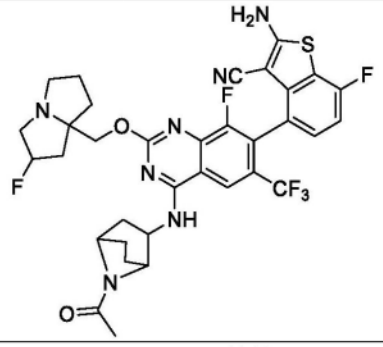
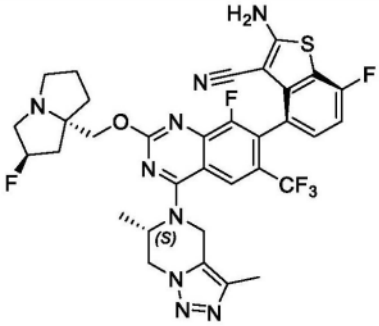
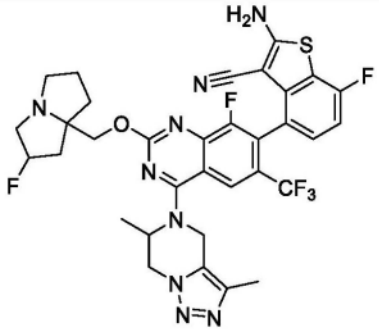
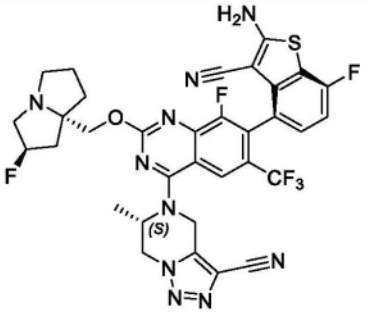
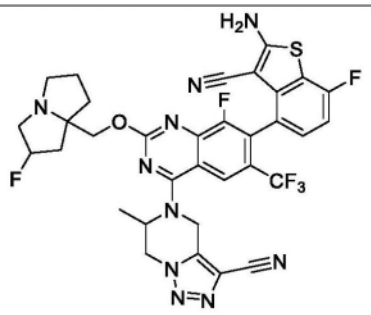
[4024]

化合物编号	结构	分析数据
619		LCMS m/z [M+1]: 830.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 4H), 3.76-3.51 (m, 9H), 3.49-3.31 (m, 5H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 3H)。
619a		
620		LCMS m/z [M+1]: 774.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.04 (t, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.95-3.86(m, 5H), 3.76 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.52-2.32 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.15 (s, 1H), 0.55 (s, 2H), 0.30 (s, 2H)。
620a		

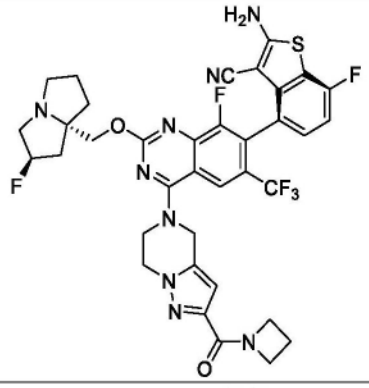
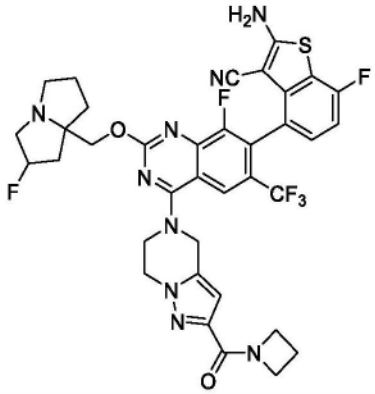
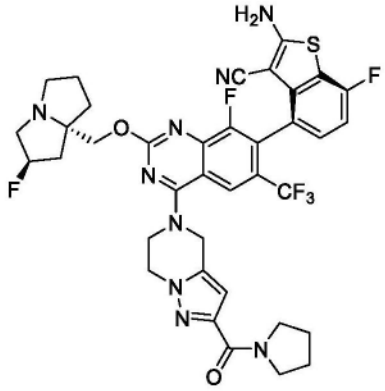
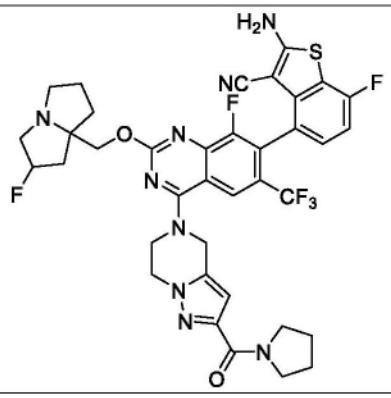
[4025]

化合物编号	结构	分析数据
621		LCMS m/z [M+1]: 778.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.75-3.93 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.37 (d, 3H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.50 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
621a		
622		LCMS m/z [M+1]: 736.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21-8.19 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H) 5.36-5.04 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66-4.28 (m, 2H), 4.28-3.85 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.18-3.083 (m, 1H), 2.28-1.85 (m, 11H)。
622a		
623		LCMS m/z [M+1]: 744.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.23 (t, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H)), 5.51-5.33 (m, 1 H), 4.60-4.38 (m, 4H), 4.02 (s, 1H) 3.85 (m, 1H), 3.55-3.42 (m,3H),3.31-3.13 (m,1H), 2.58-2.33 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 8H),1.74-1.56 (m, 4H),1.15 (t, J=7.6 Hz, 1 H)。

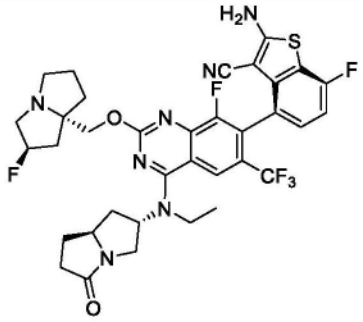
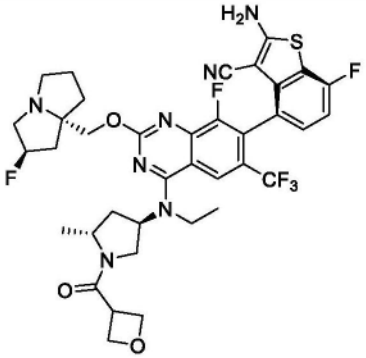
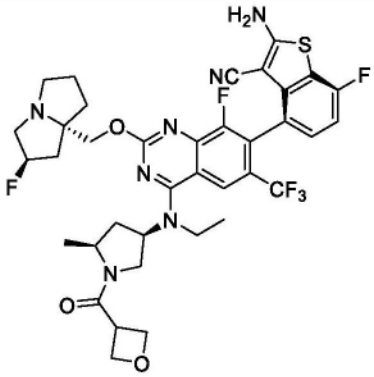
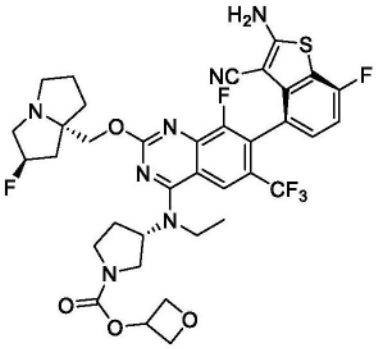
[4026]

化合物编号	结构	分析数据
623a		
624		LCMS m/z [M+1]: 714.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.30 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.52-5.38 (d, 1H), 5.21-5.15 (q, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.53-1.98 (m, 9H), 1.77 (d, J=6.4, 3H)。
624a		
625		LCMS m/z [M+1]: 725.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (brs, 0.45H), 8.30 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.26 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 3H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.78-3.46 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.57-1.96 (m, 6H), 1.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
625a		

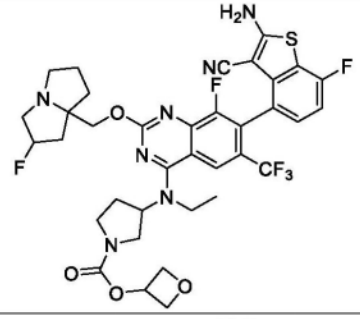
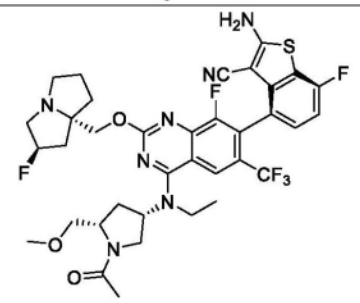
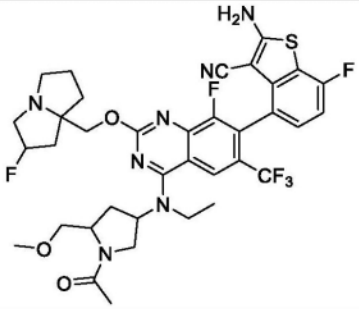
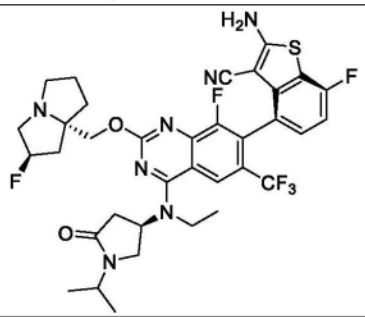
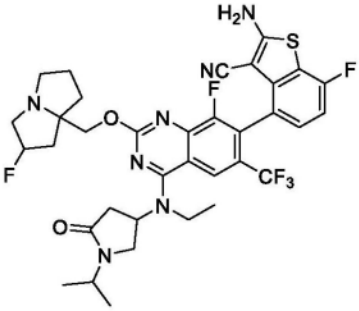
[4027]

化合物编号	结构	分析数据
626		LCMS m/z [M+1]: 768.22 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.32-5.22 (m, 2H), 4.65-4.42 (m, 8H), 4.18 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.69-3.50 (m, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 5H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H)。
626a		
627		LCMS m/z [M+1]: 782.24 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 2.5H), 4.56-4.25 (m, 6H), 3.92 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.20 (m,2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 7H)。
627a		

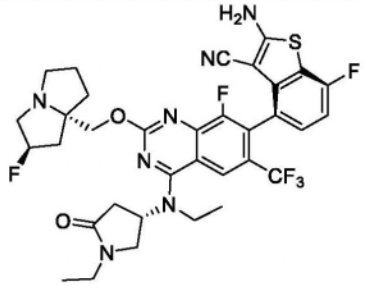
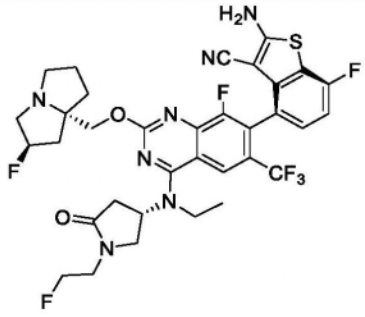
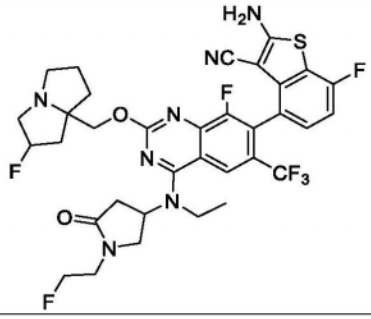
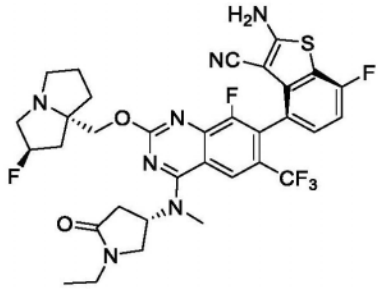
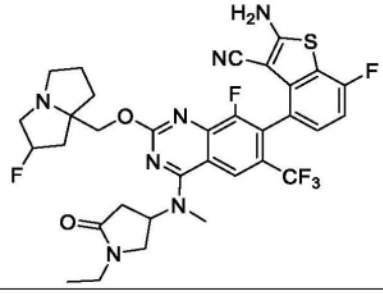
[4028]

化合物编号	结构	分析数据
628		LCMS m/z [M+1]: 730.23 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 2H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.05-3.96 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.55-1.73 (m, 12H), 1.53-1.42 (m, 3H)。
629		LCMS m/z [M+1]: 774.26. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H),8.07 (s, 2H),7.29-7.22 (m,1H), 7.14 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.19-3.96 (m, 3H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 5H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 1H)。
630		LCMS m/z [M+1]: 774.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
631		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.06-6.89 (m, 1H), 5.49 (s, 0.52H), 5.44-5.37 (m, 1H), 5.35 (s, 0.49H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.55-4.33 (m, 2H), 4.06-3.72 (m, 4H), 3.67-3.41 (m, 5H), 3.23 (s, 1H), 2.53-1.95 (m, 8H), 1.52-1.39 (m, 3H)。

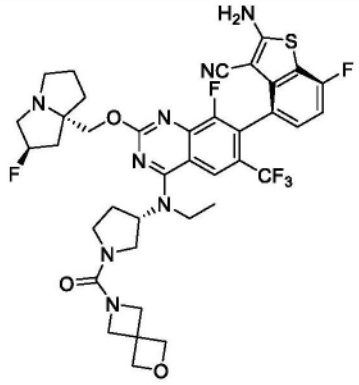
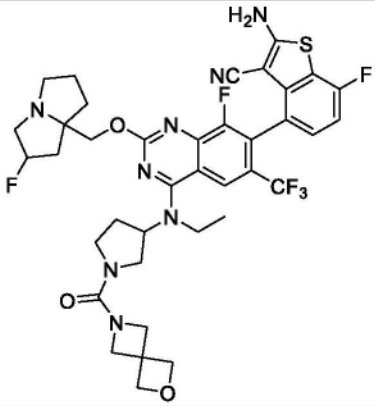
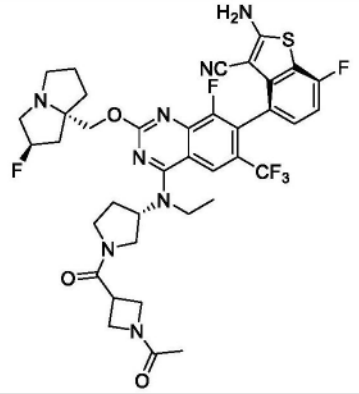
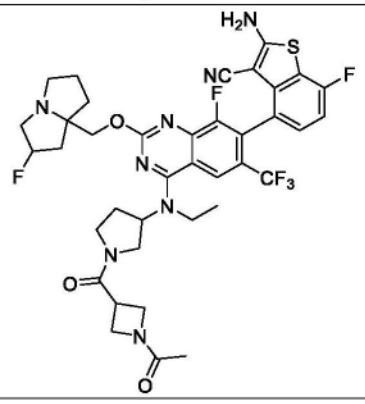
[4029]

化合物编号	结构	分析数据
631a		
632		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
632a		
633		
633a		

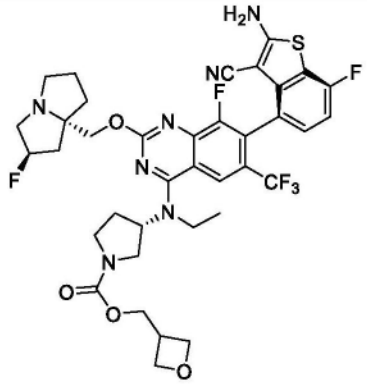
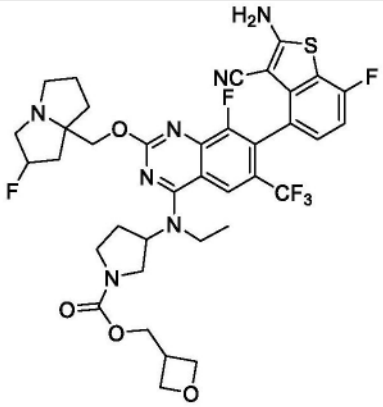
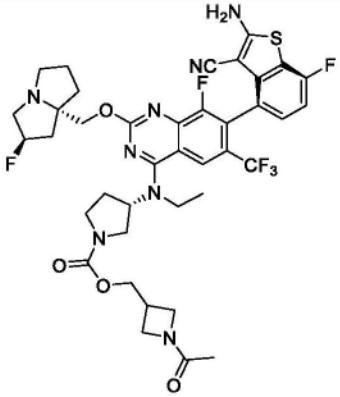
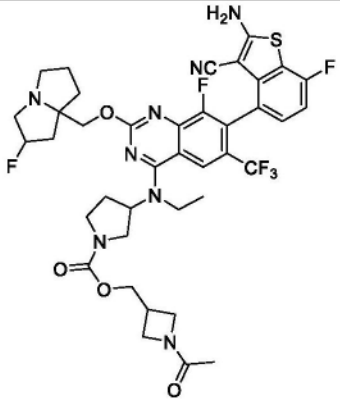
[4030]

化合物编号	结构	分析数据
634		LCMS m/z [M+1]: 718.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-1.86 (m, 8H), 1.51 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)。
635		LCMS m/z [M+1]: 736.10 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.60-5.58 (m,0.5H), 5.47-5.45 (m,0.5H), 4.79-4.67 (m,2H), 4.59-4.40 (m,3H), 4.03 (t, 1H), 3.97-3.77 (m, 6H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.08-2.97 (m,1H), 2.92-2.85 (m,1H), 2.57-2.22 (m,5H), 2.08 (m,1H), 1.57 (t, 3H)。
635a		
636		LCMS m/z [M+1]: 704.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.29 (m, 1.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 5H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H)。
636a		

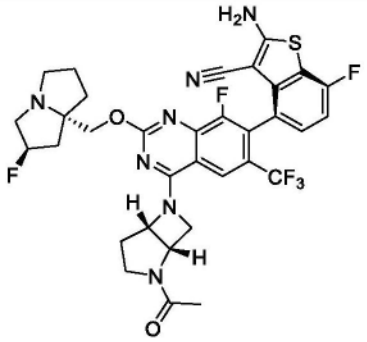
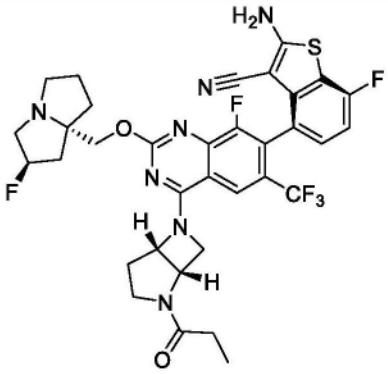
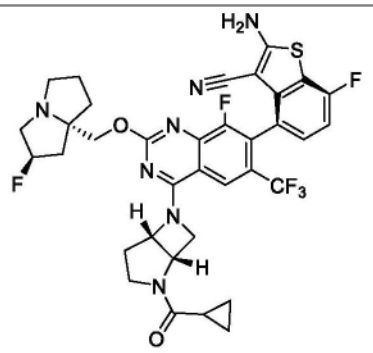
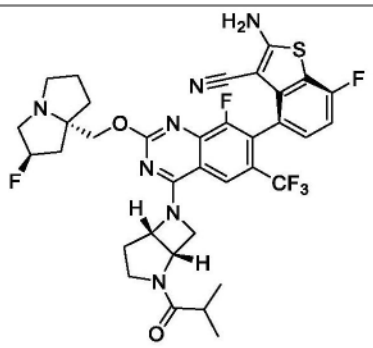
[4031]

化合物编号	结构	分析数据
637		LCMS m/z [M+1]: 801.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H)。
637a		
638		LCMS m/z [M+1]: 801.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.98-5.09 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 3H), 3.80-4.29 (m, 7H), 3.47-3.77 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.13-2.53 (m, 5H), 1.93-2.05 (m, 3H), 1.87 (d, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H)。
638a		

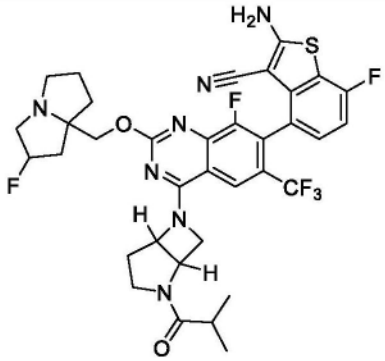
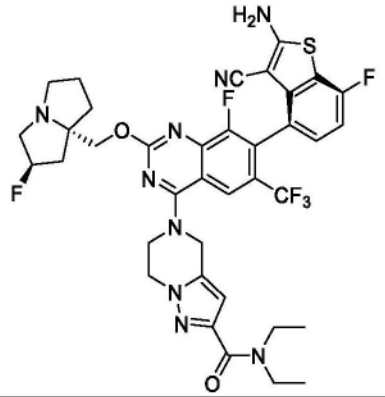
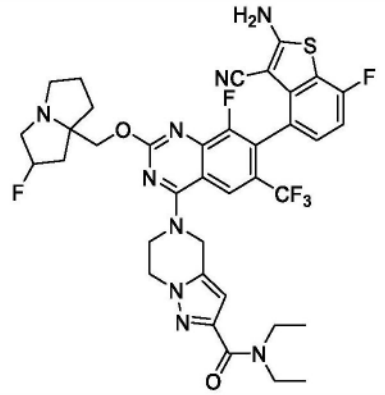
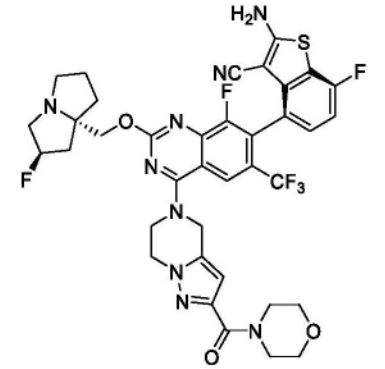
[4032]

化合物编号	结构	分析数据
639		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.74-3.96 (m, 4H), 3.38-3.63 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.17-2.47 (m, 4H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
639a		
640		LCMS m/z [M+1]: 831.30 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.02 (t,1H), 4.37-4.21 (m, 5H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.95-3.63 (m, 6H), 3.57 (t, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.00 (d, 3H), 2.47-2.11 (m, 6H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
640a		

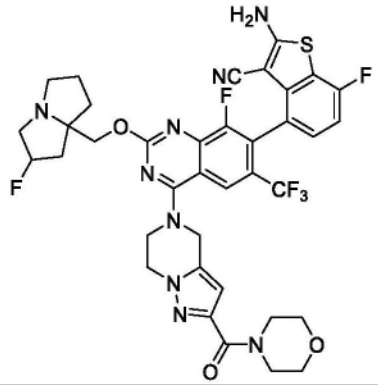
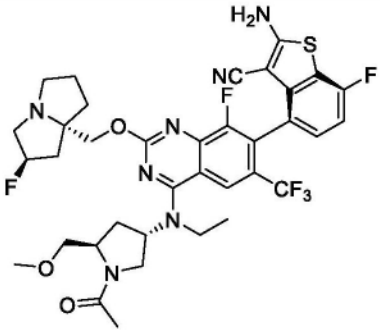
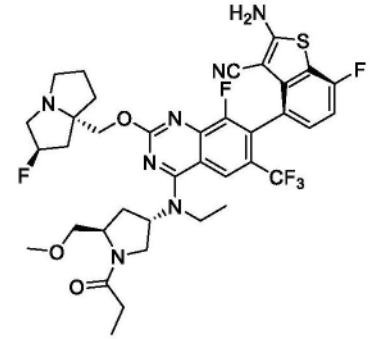
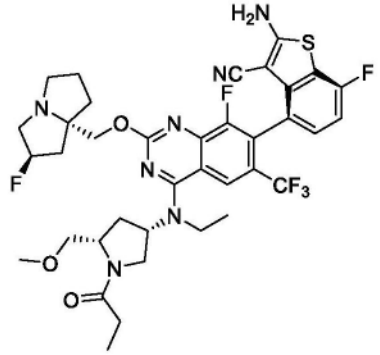
[4033]

化合物编号	结构	分析数据
641		LCMS m/z [M+1]: 702.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.51 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.71 (d, J=117.6 Hz, 1 H), 5.40 (d, J=93.6 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1H), 4.45-4.22 (m, 3H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 2.67-2.37 (m, 5H), 2.18 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 1 H)。
642		LCMS m/z [M+1]: 716.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.60 (d, J=45.2 Hz, 1 H), 5.31 (d, J=53.6 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.06 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.69-2.43 (m, 3H), 2.40-2.14 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 3H)。
643		LCMS m/z [M+1]: 728.1 1HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 0.5 H), 8.02-8.12 (m, 1 H), 7.15-7.23 (m, 1 H), 6.96-7.04 (m, 1 H), 5.52-5.71 (m, 1 H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.27 (s, 0.5 H), 5.16 (s, 0.5 H), 5.02 (s, 0.5 H), 4.88-4.96 (m, 1 H), 4.53-4.66 (m, 0.5 H), 4.19-4.43 (m, 3.5 H), 3.92-4.07 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 0.5 H), 3.33-3.49 (m, 2.5 H), 3.03-3.15 (m, 1 H), 2.54-2.73 (m, 1 H), 1.88-2.41 (m, 8 H), 0.80-1.01 (m, 4 H)。
644		LCMS m/z [M+1]: 760.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.75-5.54 (m, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 1H), 4.55-4.10 (m, 4H), 3.99-3.39 (m, 5H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.94-2.49 (m, 3H), 2.45-1.98 (m, 6H), 1.24-1.05 (m, 6H)。

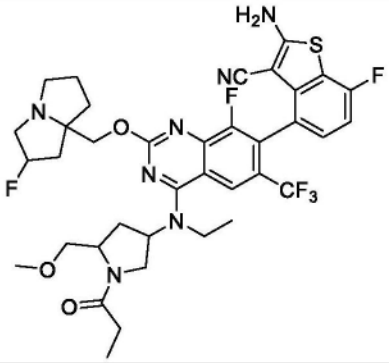
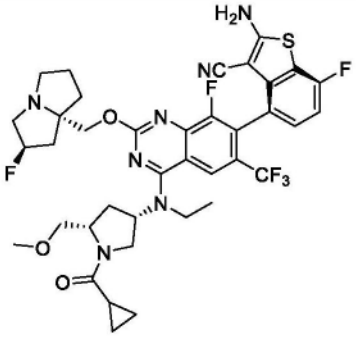
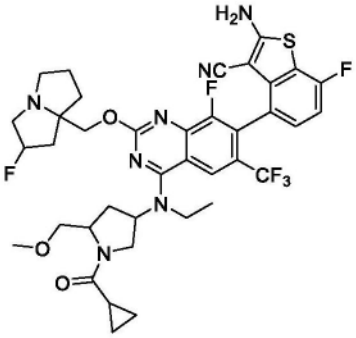
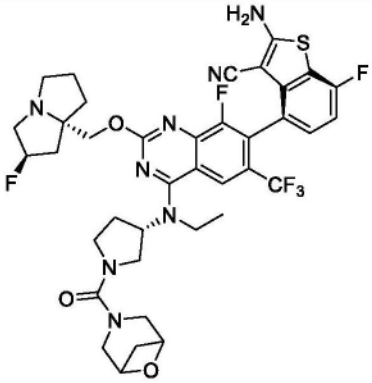
[4034]

化合物编号	结构	分析数据
644a		
645		LCMS m/z [M+1]: 784.25 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.29 (s, 2.5H), 4.62-4.29 (m, 6H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.09-3.01 (m,1H), 3.43-2.15 (m, 3H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H)。
645a		
646		LCMS m/z [M+1]: 798.23. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.29 (s, 2.5H), 4.62-4.29 (m, 6H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.09-3.01 (m,1H), 3.43-2.15 (m, 3H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 6H)。

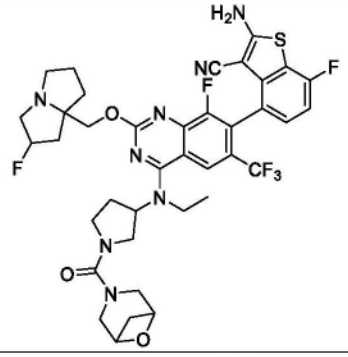
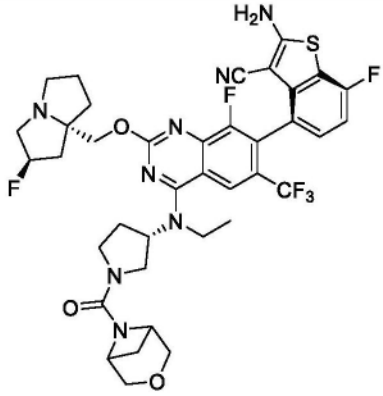
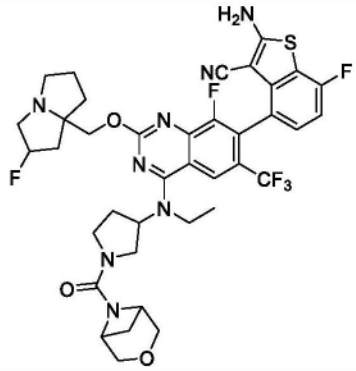
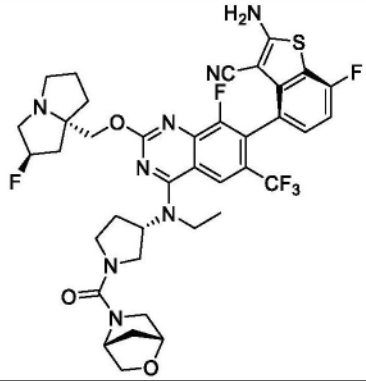
[4035]

化合物编号	结构	分析数据
646a		
647		LCMS m/z [M+1]: 762.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.22-8.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.29-7.13 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 1H), 5.42-5.20 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 4H), 3.69-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 1H), 2.37-2.07 (m, 7H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 3H)。
648		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.22-8.20 (d, J=8 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 7.12-6.86 (m, 1H), 5.43-5.22 (m, 2H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.34-4.07 (m, 2H), 3.98-3.68 (m, 4H), 3.68-3.49 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 3H), 3.28-3.09 (m, 3H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.69-2.09 (m, 7H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H)。
649		LCMS m/z [M+1]: 776.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。

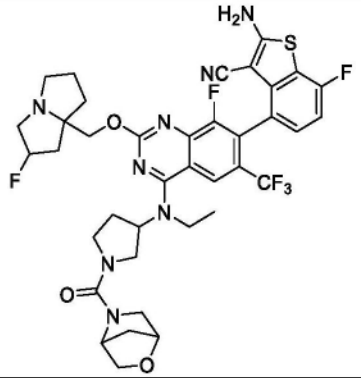
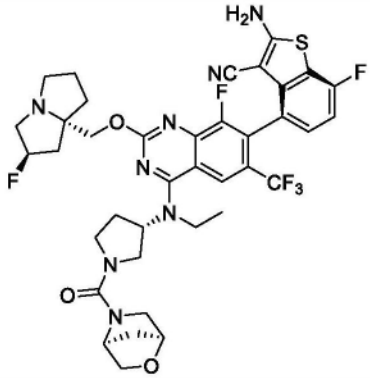
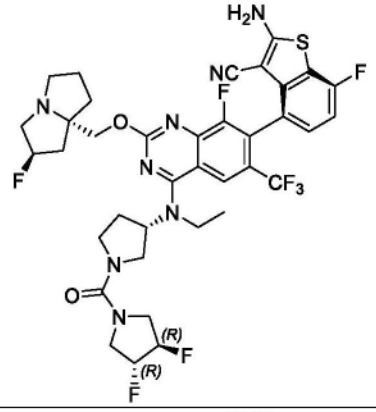
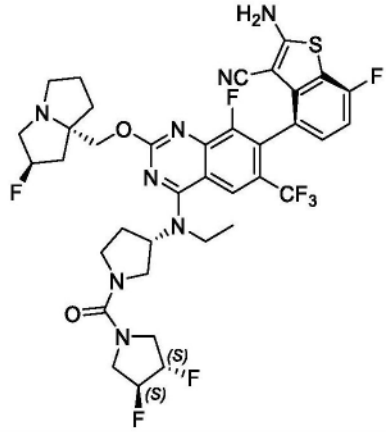
[4036]

化合物编号	结构	分析数据
649a		
650		LCMS m/z [M+1]: 788.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 0.5H), 6.60-6.68 (m, 0.5H), 6.33 (d, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 5.50-5.83 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.40 (d, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.10-2.42 (m, 4H), 1.91-2.08 (m, 3H)。
650a		
651		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.46 (t, 3H)。

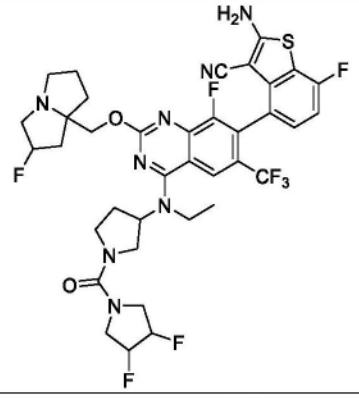
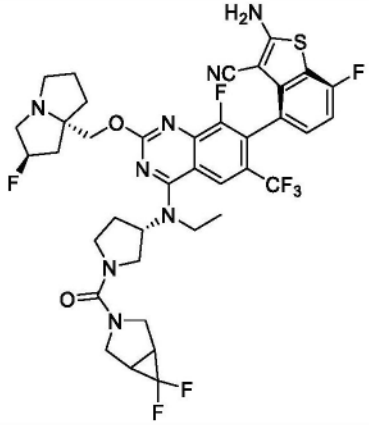
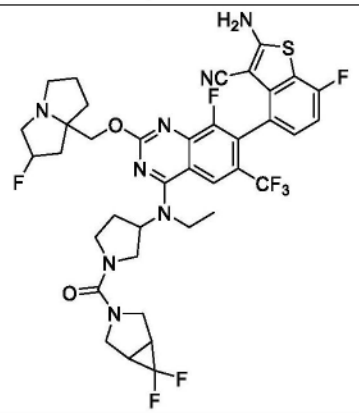
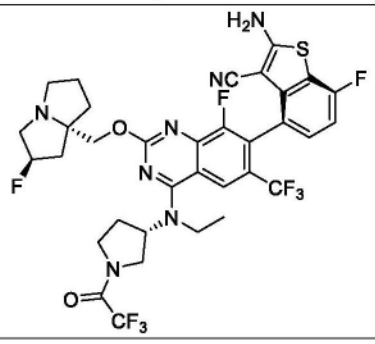
[4037]

化合物编号	结构	分析数据
651a		
652		LCMS m/z [M+1]: 801.5 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.59 (s, 0.5H), 4.18-4.37 (m, 5.5H), 3.71-3.87 (m, 6H), 3.57 (t, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 3.21-3.30 (m, 3H), 3.02-3.03 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 1.78 (d, 1H), 1.46 (t, 3H)。
652a		
653		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.09-2.98 (s, 1H), 2.51-1.86 (m, 10H), 1.47 (t, 3H)。

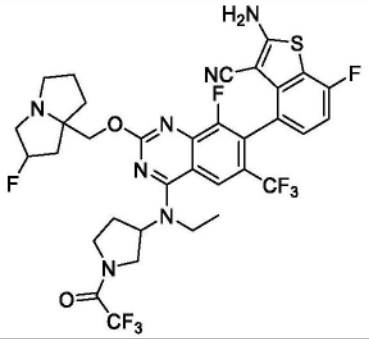
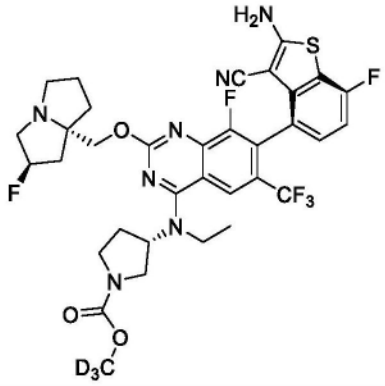
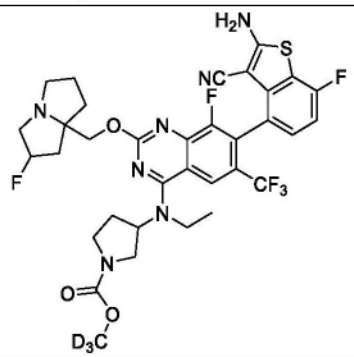
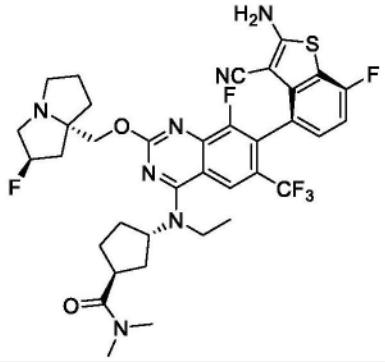
[4038]

化合物编号	结构	分析数据
653a		
654		LCMS m/z [M+1]: 801.5 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.03 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.78-3.99 (m, 6H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.01-3.02 (m, 1H), 2.27-2.46 (m, 4H), 2.12-2.14 (m, 1H), 1.81-2.03 (m, 5H), 1.44 (t, 3H)。
655		LCMS m/z [M+1]: 809.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.28-5.32 (m, 1.5H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 5H), 3.56-3.73 (m, 5H), 3.40-3.49 (m, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.33-2.51 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.49 (t, 3H)。
656		LCMS m/z [M+1]: 809.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.34-5.26 (m, 1.5H), 5.18-5.13 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.96-3.69 (m, 7H), 3.64-3.41 (m, 5H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.51-2.31 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 3H)。

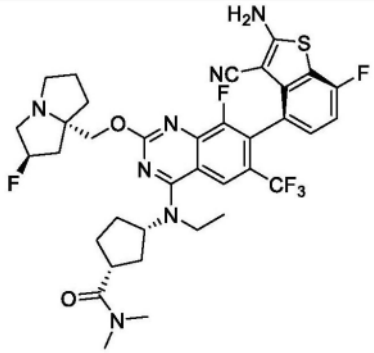
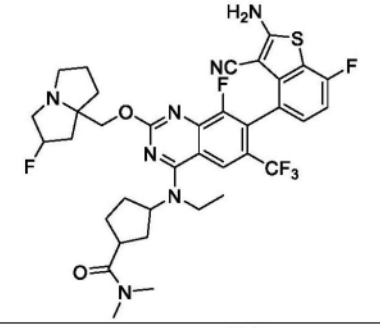
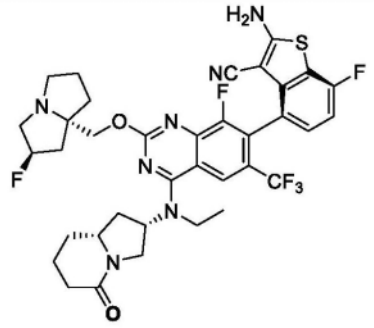
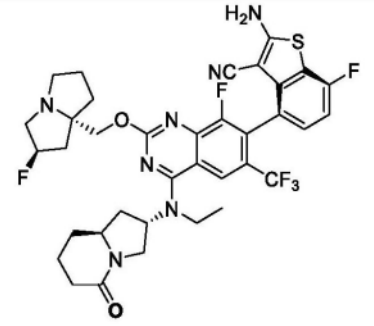
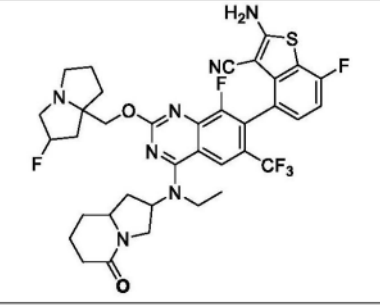
[4039]

化合物编号	结构	分析数据
656a		
657		LCMS m/z [M+1]: 821.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.95-3.74 (m, 5H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.46-2.21 (m, 6H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.45 (t, 3H)。
657a		
658		

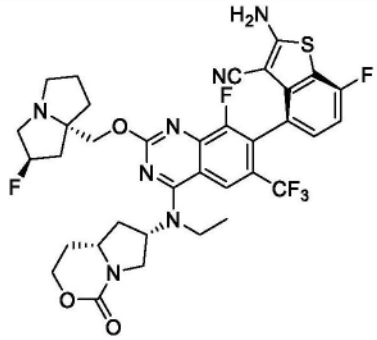
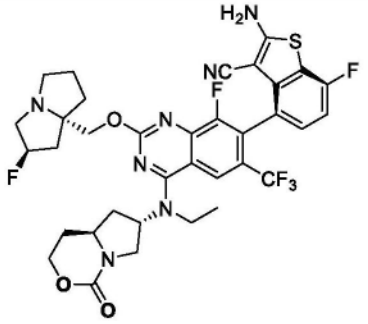
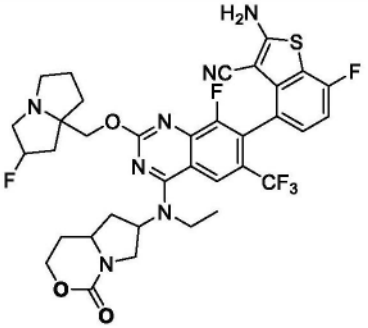
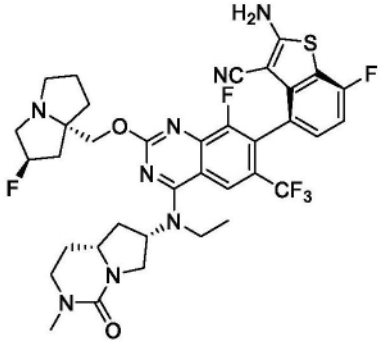
[4040]

化合物编号	结构	分析数据
658a		
659		LCMS m/z [M+1]: 737.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.00 (s, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 3H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.10-2.47 (m, 6H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
659a		
660		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.23 (s, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 5.40 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 4.25-4.41 (m, 2 H), 3.74-3.94 (m, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H),3.22-3.27 (m, 1 H), 3.01-3.18 (m, 4 H),2.94 (s, 3 H), 1.60-2.46 (m, 13 H), 1.43-1.46 (m, 3 H)。

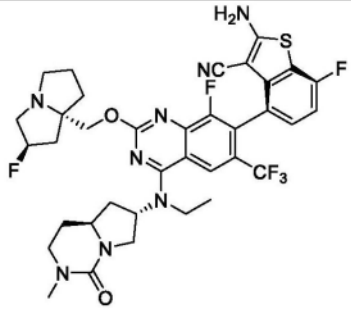
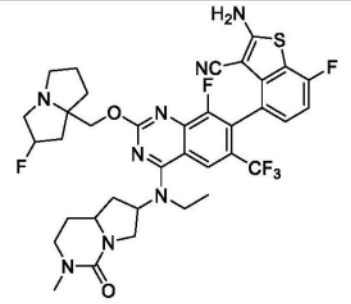
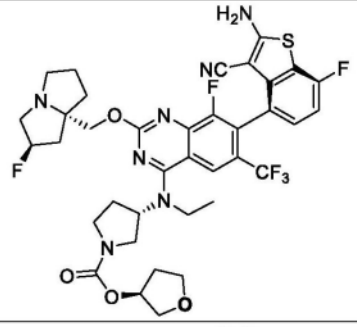
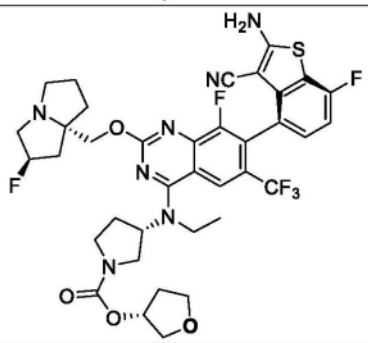
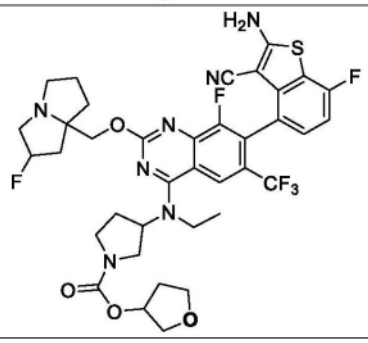
[4041]

化合物编号	结构	分析数据
661		LCMS m/z [M+1]: 746.79 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22(s, 1H), 7.22-7.21(m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.18.-4.87 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78-1.89(m, 13H), 1.43-1.285 (m, 3H)。
661a		
662		
663		
663a		

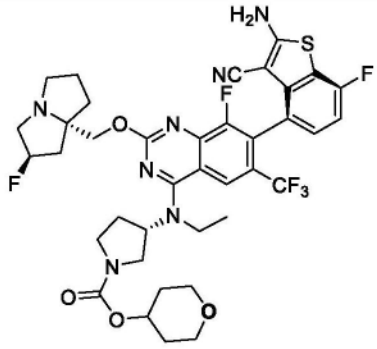
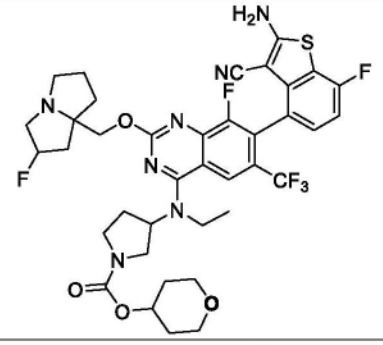
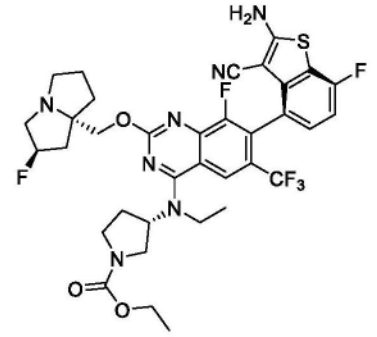
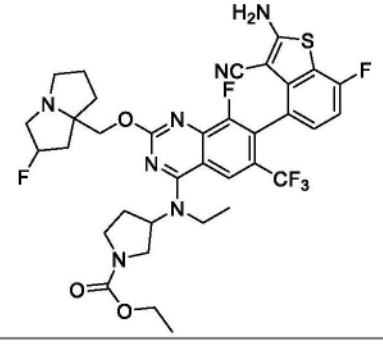
[4042]

化合物编号	结构	分析数据
664		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.25 (m, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.11-4.33 (m, 3 H), 3.59-3.95 (m, 4 H), 3.37-3.52 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 4 H), 2.97-3.08 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 3 H), 2.10-2.60 (m, 6 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.91 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 3 H)。
665		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.22 (s, 1 H), 7.17-7.27 (m, 1 H), 6.96-7.06 (m, 1 H), 5.38 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.91-5.02 (m, 1 H), 4.38-4.49 (m, 1 H), 4.25-4.35 (m, 2 H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 3.78-3.97 (m, 4 H), 3.31-3.38 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 3 H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.09-2.41 (m, 5H), 1.83-2..07 (m, 4H), 1.40-1.52 (m, 3H)。
665a		
666		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.14-8.25 (m, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.88-5.02 (m, 1 H), 4.11-4.33 (m, 3 H), 3.59-3.95 (m, 4 H), 3.37-3.52 (m, 1 H), 3.16-3.29 (m, 4 H), 2.97-3.08 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 3 H), 2.10-2.60 (m, 6 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 1.56-1.91 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 3 H)。

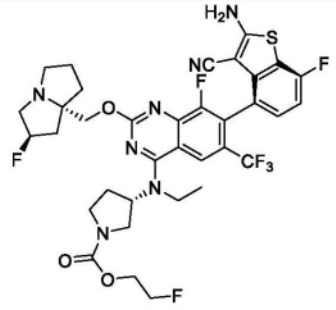
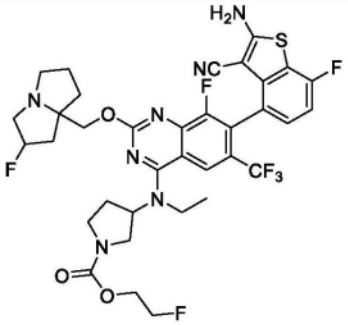
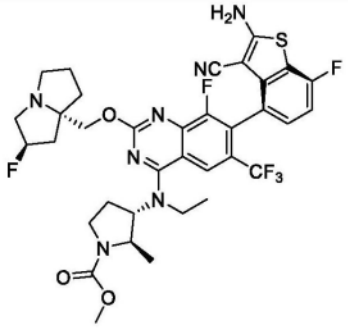
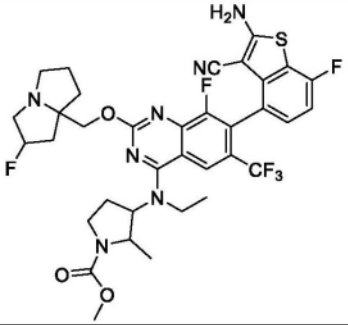
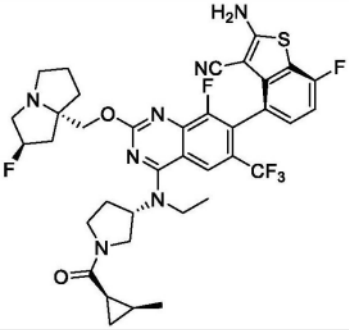
[4043]

化合物编号	结构	分析数据
667		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): 8.16-8.25 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.23 (s, 0.5 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 4.08-4.32 (m, 3 H), 3.71-4.02 (m, 3 H), 3.55-3.67 (m, 1 H),3.39-3.49 (m, 1 H), 3.11-3.28 (m, 4 H),2.98-3.08 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.13-2.66 (m, 6 H), 1.89-2.05 (m, 3 H), 1.58-1.72 (m, 1 H), 1.38-1.48 (m, 3 H)。
667a		
682		LCMS m/z [M+1]: 790.20 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01(t, 1H), 5.50 (s,0.5H), 5.37 (s,0.5H), 5.24 (s,1H), 5.04 (s,1H), 4.51 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.95-3.84 (m, 7H), 3.75 (t, 1H), 3.65-3.37 (m,5H), 3.25 (s,1H), 2.50-2.36 (m,4H), 2.30-2.26 (m,1H), 2.17 (s, 1H), 2.08-1.97 (s, 2H), 1.46 (t, 3H)。
683		LCMS m/z [M+1]: 790.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.28-5.22 (m, 1.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 8H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。
683a		

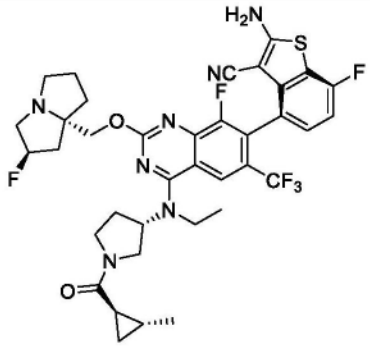
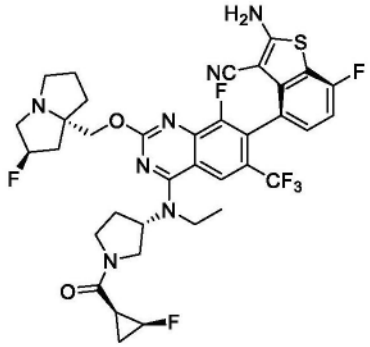
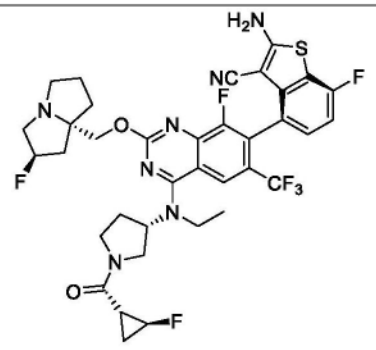
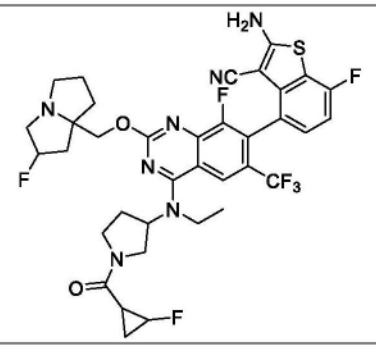
[4044]

化合物编号	结构	分析数据
684		LCMS m/z [M+1]: 804.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 5H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.68 (s, 2H),1.44 (t, 3H)。
684a		
686		LCMS m/z [M+1]: 748.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.23 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.29 (q, J=10.7, 2H), 4.15 (q, J=6.9, 2H), 3.98-3.69 (m, 4H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.51-2.10 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.45 (t, J=6.8, 3H), 1.28 (s, 3H)。
686a		

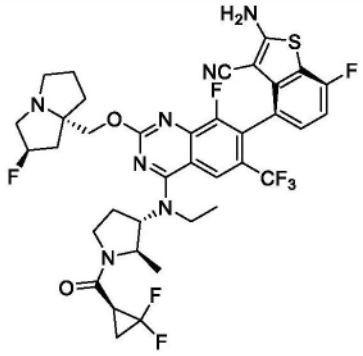
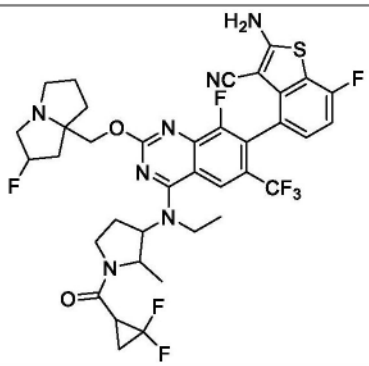
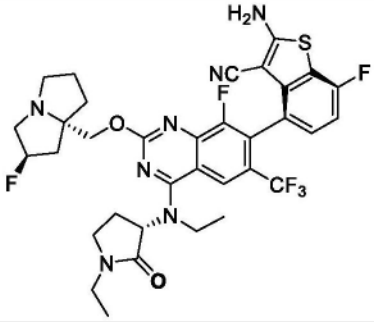
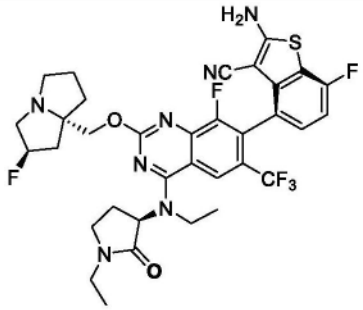
[4045]

化合物编号	结构	分析数据
687		LCMS m/z [M+1]: 766.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.37-4.23(m, 4H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 3.02-3.01(m, 1H), 2.49-1.87(m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
687a		
688		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.36 (d, 3H)。
688a		
689		LCMS m/z [M+1]: 758.3 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.05-3.67 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55-1.80 (m, 10H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.33-

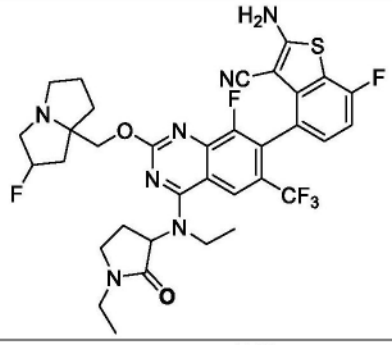
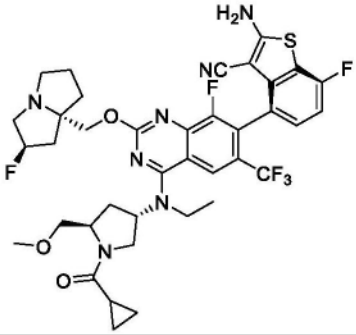
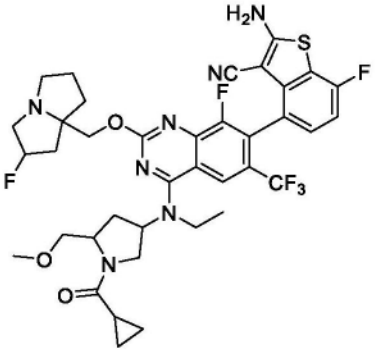
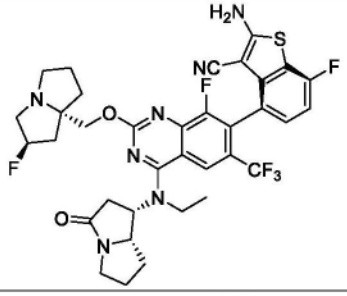
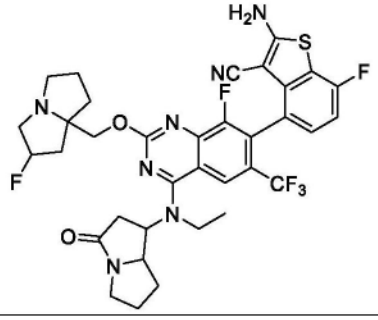
[4046]

化合物编号	结构	分析数据
		1.26 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H)。
690		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.74-4.06 (m, 5H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.13-2.61 (m, 5H), 1.87-2.03 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.08-1.17 (m, 4H), 0.64-0.70 (m, 1H)。
691		LCMS m/z [M+1]: 762.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.30-8.21 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.14-5.06 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 4.08-3.62 (m, 6H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。
692		LCMS m/z [M+1]: 762.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 0.5H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 0.5H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.54-1.84 (m, 9H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
692a		

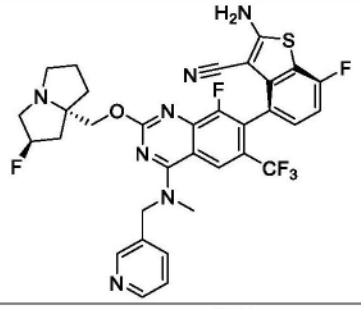
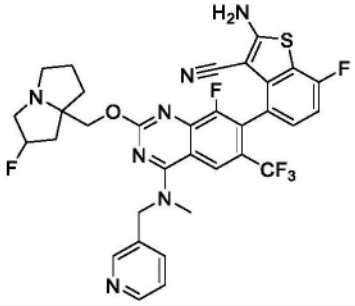
[4047]

化合物编号	结构	分析数据
693		LCMS m/z [M+1]: 794.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.74-4.79 (m, 0.5H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 0.5H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 0.5H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.80-3.01 (m, 2H), 2.31-2.63 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.35-1.38 (m, 3H)。
693a		
694		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s,0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.28 (q, J=11.2, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.37 (m, 6H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.58 - 1.93 (m, 8H), 1.57 (t, J=7.0, 3H), 1.22 (t, J=7.2, 3H)。
695		LCMS m/z [M+1]: 718.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (brs, 0.38H), 8.31 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 0.54H), 5.34 (s, 0.56H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 6H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.30-1.96 (m, 4H), 1.54 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

[4048]

化合物编号	结构	分析数据
695a		
696		
696a		
697		
697a		

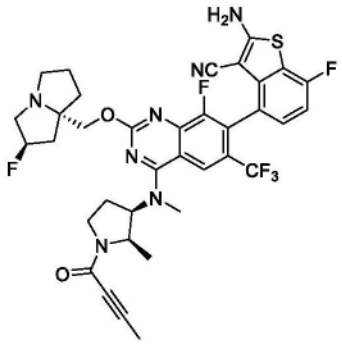
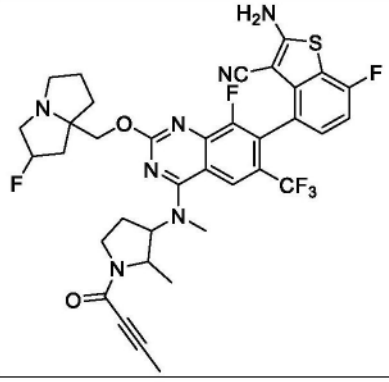
[4049]

化合物编号	结构	分析数据
698		
698a		

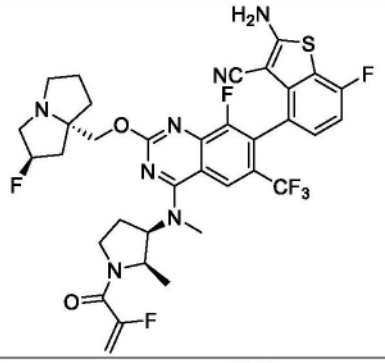
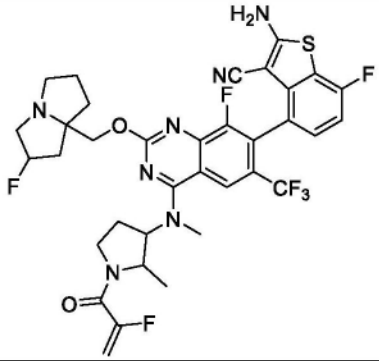
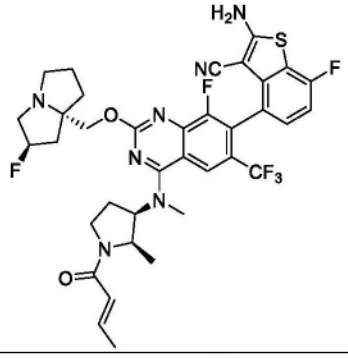
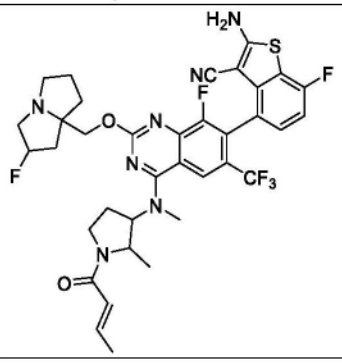
[4050] 表9包括本公开的所选化合物。

[4051] 表9.本公开的所选化合物。

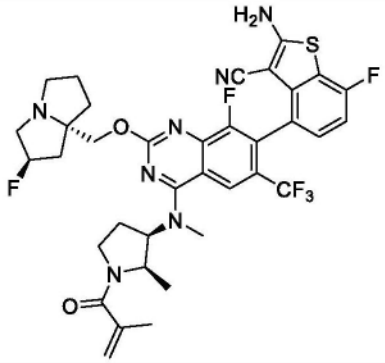
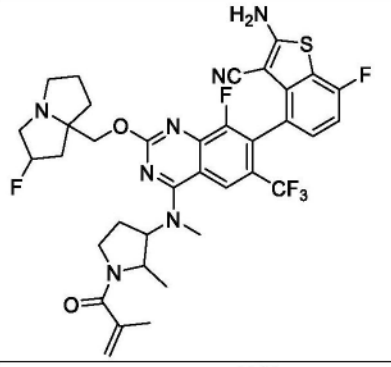
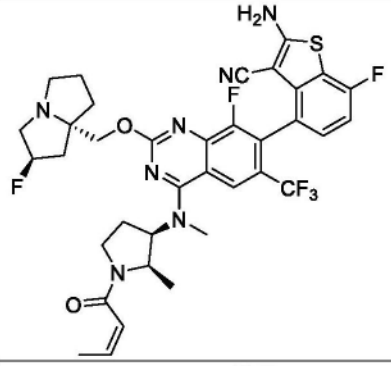
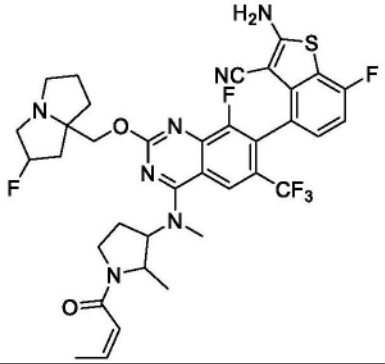
[4052]

化合物编号	结构	分析数据
668		LCMS m/z [M+1]: 742.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.94-5.06 (m, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.95-4.36 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 3H), 3.37-3.54 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.98-2.06 (m, 5H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)。
668a		

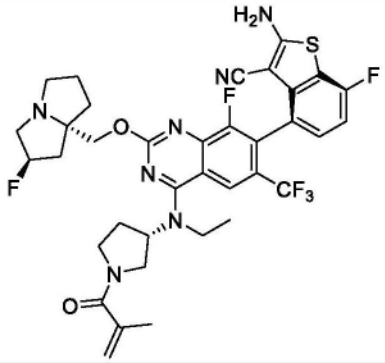
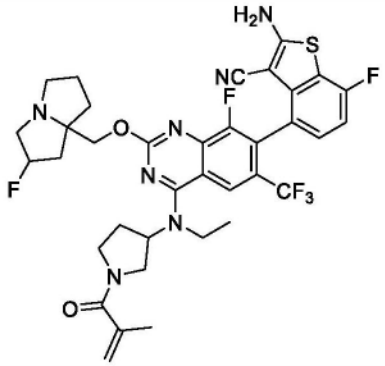
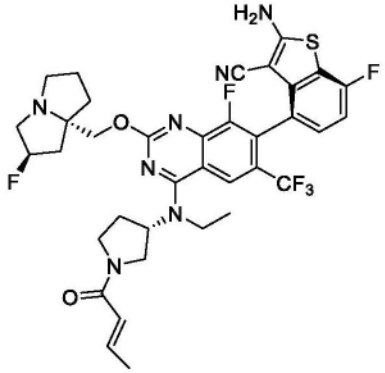
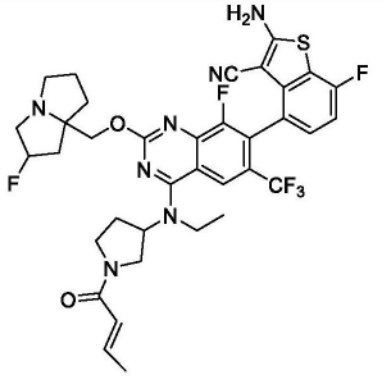
[4053]

化合物编号	结构	分析数据
669		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 8.57-5.08 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.44-2.00 (m, 8H), 1.13 (s, 3H)。
669a		
670		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.41-8.37 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.35-6.31 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.93-4.90 (m, 3H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.93-3.53 (m, 7H), 2.70-1.96 (m, 11H), 1.14-1.10 (m, 3H)。
670a		

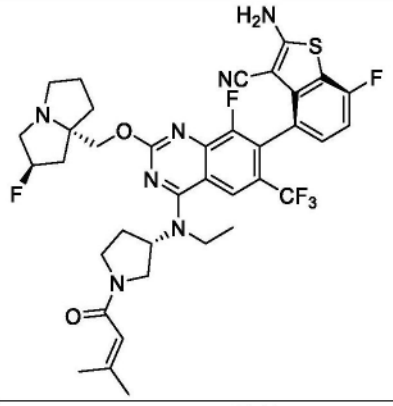
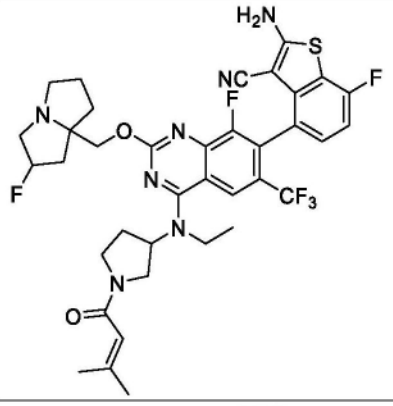
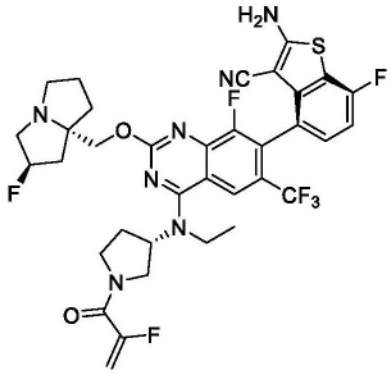
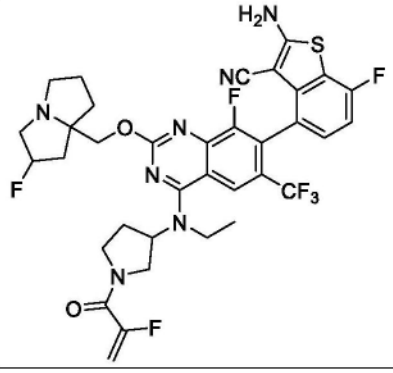
[4054]

化合物编号	结构	分析数据
671		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.88 (s, 0.5H), 5.34 (d, 1H), 5.30 (s, 1.5H), 5.19 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.63-3.60 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.30 (s,1H), 2.16 (s, 1H), 2.14-1.89 (m, 11H), 1.10 (s, 3H)。
671a		
672		LCMS m/z [M+1]: 744.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.08-6.33 (m, 2H), 5.37 (d, 0.5H), 5.25 (d, 0.5H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 2H), 3.42-3.94 (m, 7H), 3.04-3.12 (m, 3H), 2.18-2.70 (m, 5H), 1.91-2.02 (m, 6H), 1.07-1.14 (m, 3H)。
672a		

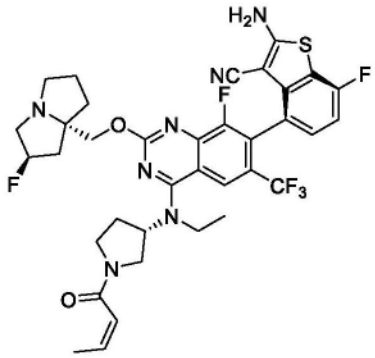
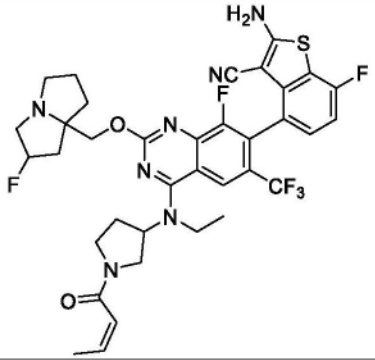
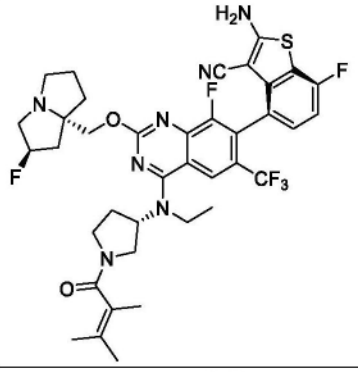
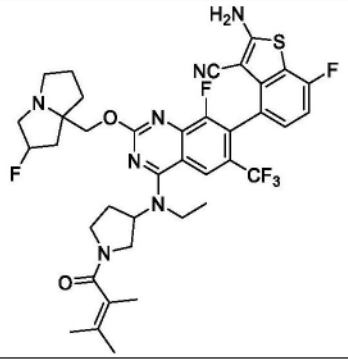
[4055]

化合物编号	结构	分析数据
673		LCMS m/z [M+1]: 744.4 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.40-5.33 (m, 1.5H), 5.25 (s, 1H), 5.14-4.97 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.94-3.55 (m, 8H), 2.59-2.11 (m, 8H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.54-1.40 (m, 3H)。
673a		
674		LCMS m/z [M+1]: 744.10 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.93-6.88 (m, 0.5H), 6.38-6.29 (m,1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.55-4.42(m, 2H), 4.12-3.86 (m, 5H), 3.76-3.39 (m, 5H), 2.58-2.36 (m, 4H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.94-1.89 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 3H)。
674a		

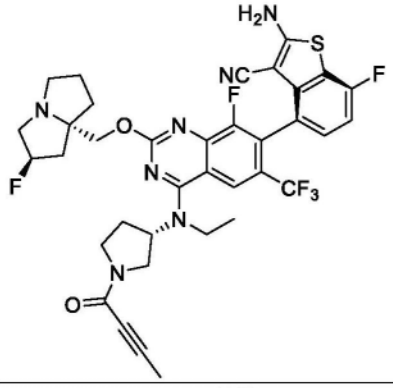
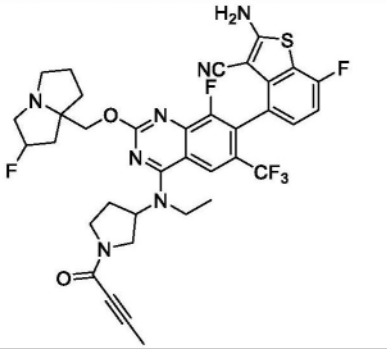
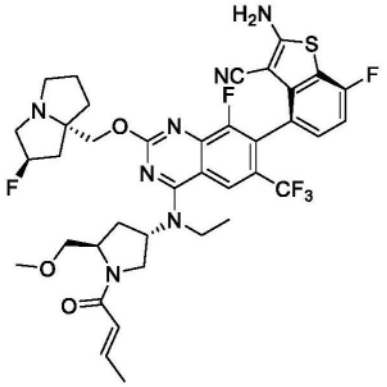
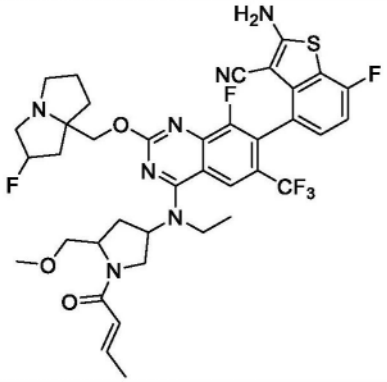
[4056]

化合物编号	结构	分析数据
675		LCMS m/z [M+1]: 758.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-5.06 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 3.44-3.73 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.21-2.53 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 6H), 1.90 (d, 4H), 1.45 (t, 3H)。
675a		
676		LCMS m/z [M+1]: 748.1 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.23-5.36 (m, 2H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 3.72-4.09 (m, 5H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.20-2.52 (m, 4H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.46 (t, 3H)。
676a		

[4057]

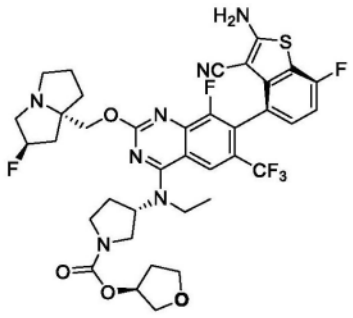
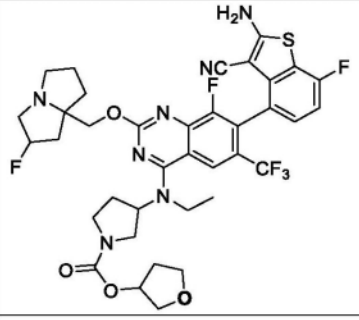
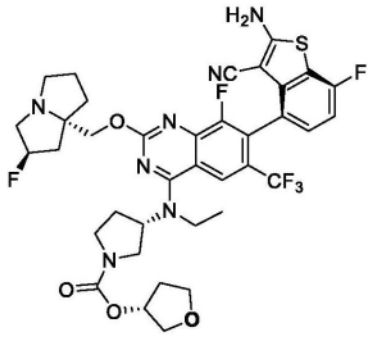
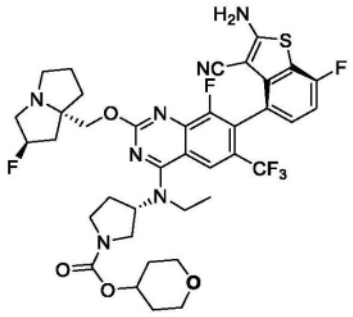
化合物编号	结构	分析数据
677		LCMS m/z [M+1]: 744.2 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.96-6.83 (m, 1H), 6.41-6.27 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.57-4.28 (m, 3H), 4.14-3.83 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 2.64-2.32 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 3H)。
677a		
678		
678a		

[4058]

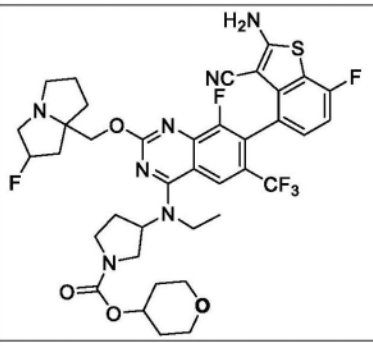
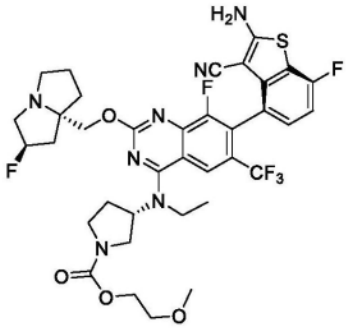
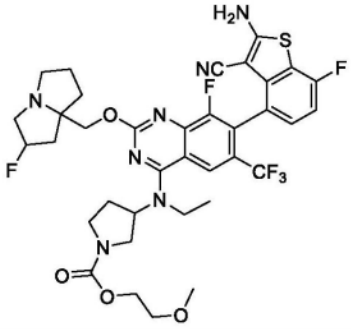
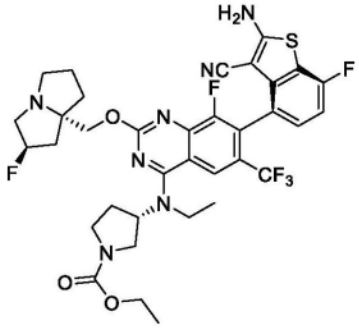
化合物编号	结构	分析数据
679		LCMS m/z [M+1]: 742.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.23 (d, J=5.8, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.97 (dd, J=17.3, 8.8, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.00 (dd, J=37.3, 33.1, 1H), 3.92 - 3.56 (m, 4H), 3.41 (d, J=56.4, 2H), 3.27 - 2.94 (m, 3H), 2.57 - 2.12 (m, 5H), 2.09 - 1.84 (m, 6H), 1.48 (td, J=6.8, 3.4, 3H)。
679a		
845		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.21 (d, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.45-6.29 (m, 1H), 5.38-5.22 (m, 2H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.33 (d, 3H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.41-1.80 (m, 11H), 1.47-1.39 (m, 3H)。
845a		

[4059] 表10.本公开的所选化合物。

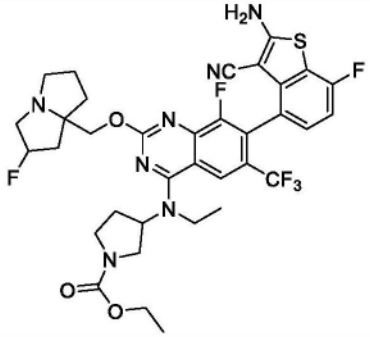
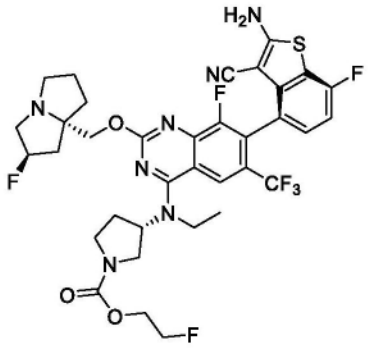
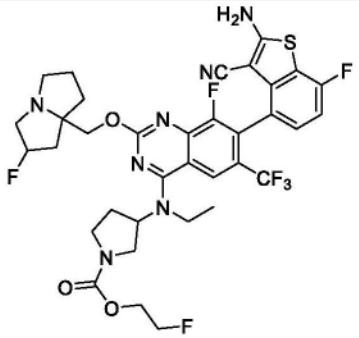
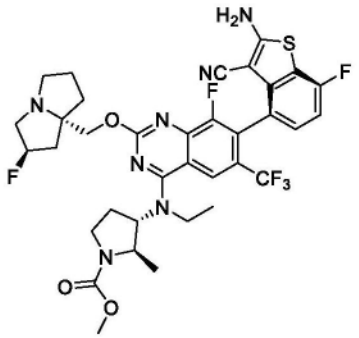
[4060]

化合物编号	结构	分析数据
682		LCMS m/z [M+1]: 790.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01(t, 1H), 5.50 (s,0.5H), 5.37 (s,0.5H), 5.24 (s,1H), 5.04 (s,1H), 4.51 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.95-3.84 (m, 7H), 3.75 (t, 1H), 3.65-3.37 (m,5H), 3.25 (s,1H), 2.50-2.36 (m,4H), 2.30-2.26 (m,1H), 2.17 (s, 1H), 2.08-1.97 (s, 2H), 1.46 (t, 3H)。
682a		
683		LCMS m/z [M+1]: 790.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.28-5.22 (m, 1.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 8H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。
684		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 5H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.45-2.47 (m,

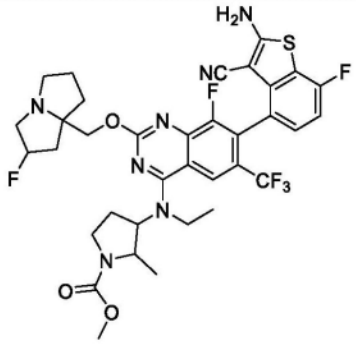
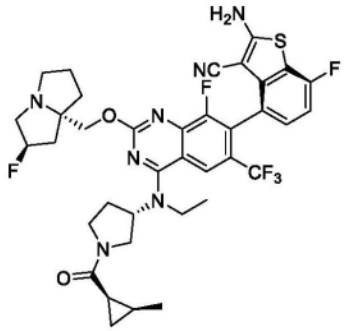
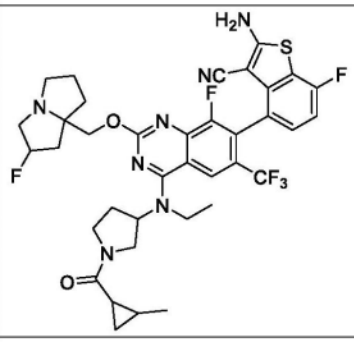
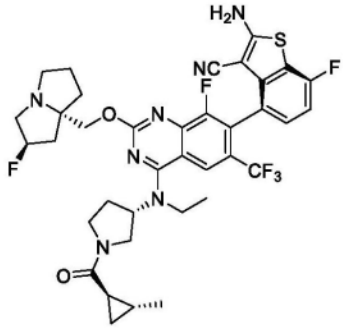
[4061]

		1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.68 (s, 2H),1.44 (t, 3H)。
684a		
685		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.75-3.93 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.37 (d, 3H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.21-2.50 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
685a		
686		LCMS m/z [M+1]: 748.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.23 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.29 (q, J=10.7, 2H), 4.15 (q, J=6.9, 2H), 3.98 - 3.69 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.51 - 2.10 (m, 5H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.45 (t,

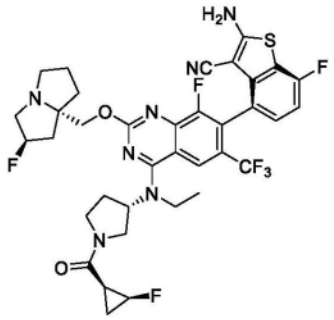
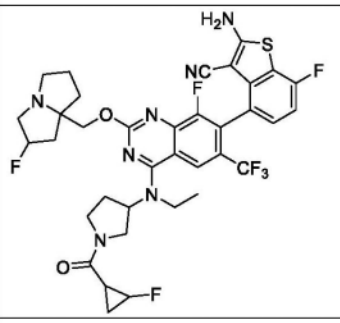
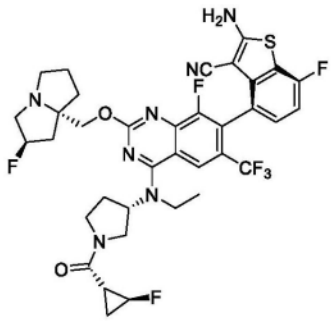
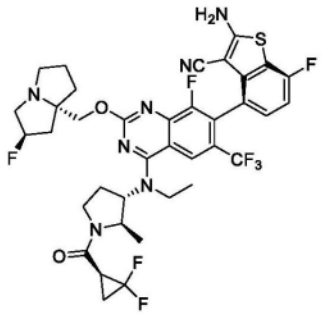
[4062]

		J=6.8, 3H), 1.28 (s, 3H)。
686a		
687		LCMS m/z [M+1]: 766.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.37-4.23(m, 4H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 3.02-3.01(m, 1H), 2.49-1.87(m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
687a		
688		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.36 (d, 3H)。

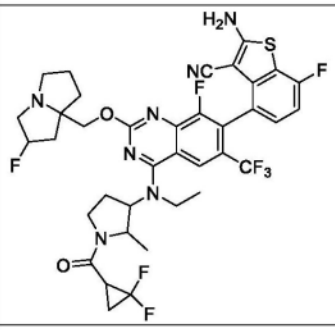
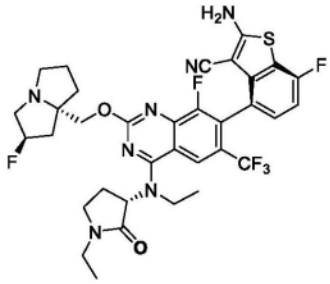
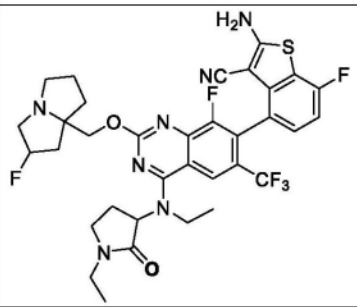
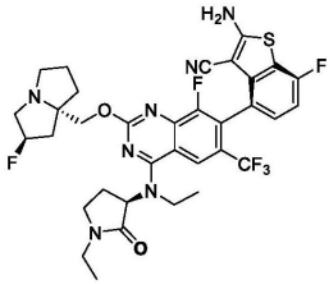
[4063]

688a		
689		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.05-3.67 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55-1.80 (m, 10H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H)。
689a		
690		LCMS m/z [M+1]: 758.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.74-4.06 (m, 5H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.13-2.61 (m, 5H), 1.87-2.03 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.08-1.17 (m, 4H), 0.64-0.70 (m, 1H)。

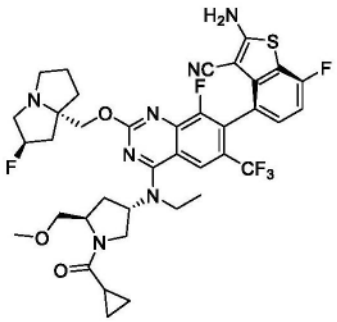
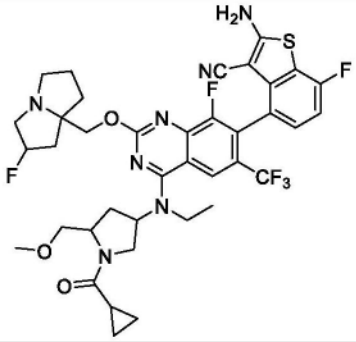
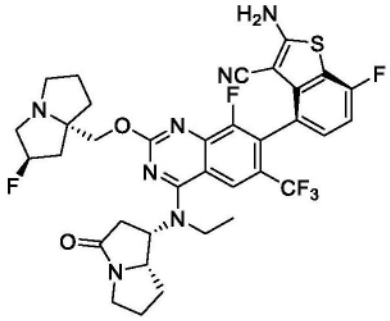
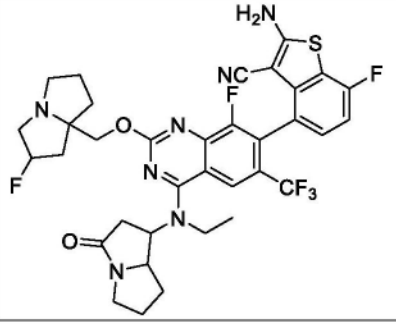
[4064]

691		LCMS m/z [M+1]: 762.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30-8.21 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.14-5.06 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 4.08-3.62 (m, 6H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。
691a		
692		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 0.5H), 4.04-3.75 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 0.5H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.54-1.84 (m, 9H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
693		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.74-4.79 (m, 0.5H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 0.5H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 0.5H), 3.12-3.25 (m,

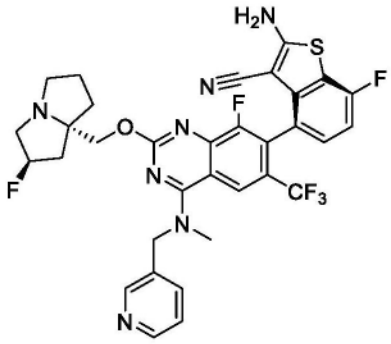
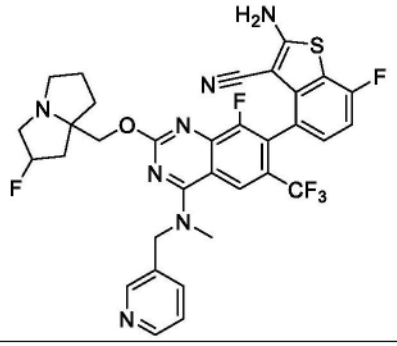
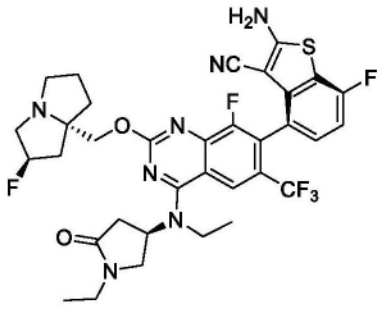
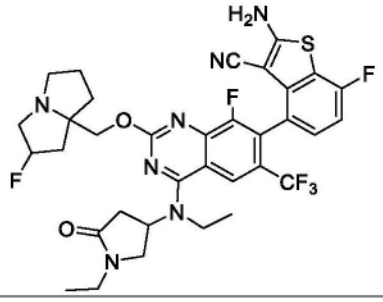
[4065]

		3H), 2.80-3.01 (m, 2H), 2.31-2.63 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.35-1.38 (m, 3H)。
693a		
694		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s,0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.28 (q, J=11.2, 2H), 4.06 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.37 (m, 6H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.58 - 1.93 (m, 8H), 1.57 (t, J=7.0, 3H), 1.22 (t, J=7.2, 3H)。
694a		
695		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (brs, 0.38H), 8.31 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 0.54H), 5.34 (s, 0.56H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 6H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.30-1.96 (m, 4H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J

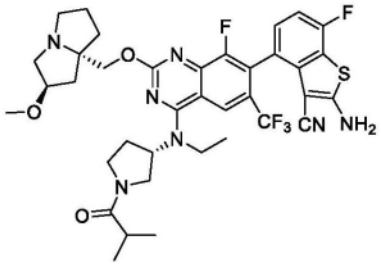
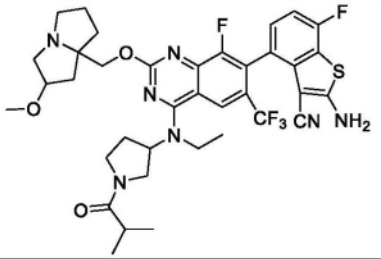
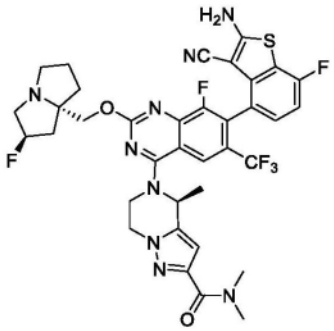
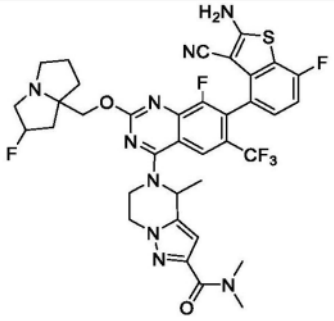
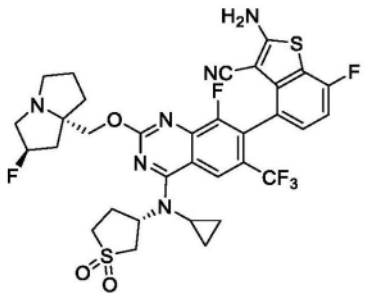
[4066]

		= 7.4 Hz, 3H)。
696		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.24 - 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 1H), 5.52 - 5.24 (m, 2H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 3.41 (m, 7H), 3.37 - 3.31 (m, 5H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.79 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 3H), 0.96 - 0.77 (m, 4H)。
696a		
697		LCMS m/z [M+1]: 730.75 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.87-1.98 (m, 9H), 1.54-1.36 (m, 4H)。
697a		

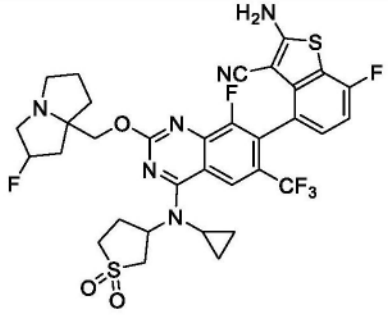
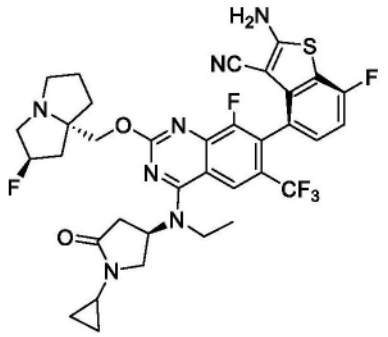
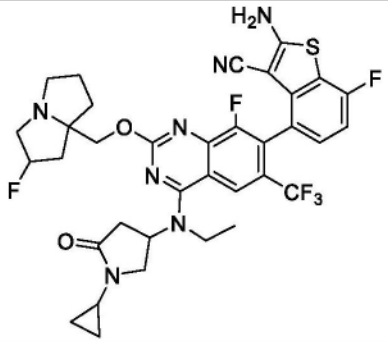
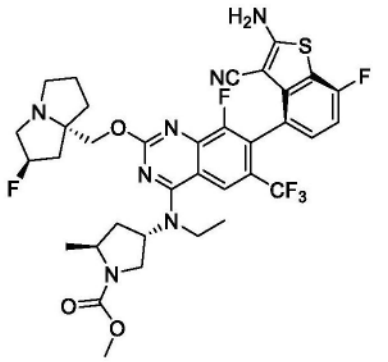
[4067]

698		LCMS m/z [M+1]: 684.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.7, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.9, 1H), 7.48 (dd, J=7.8, 4.9, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 5.1, 1H), 7.00 (t, J=8.9, 1H), 5.28 (d, J=46.8, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 4.19 (dd, J=33.8, 10.6, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (dd, J=24.9, 13.0, 3H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.31 - 1.82 (m, 6H)。
698a		
699		LCMS m/z [M+1]: 718.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.39 (m, 0.5H), 5.26 (m, 0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-1.86 (m, 8H), 1.51 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)。
699a		

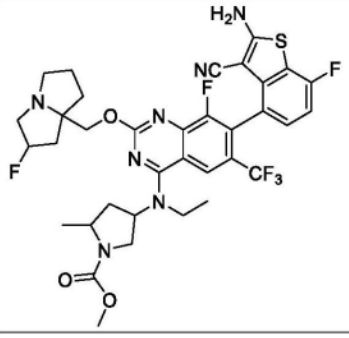
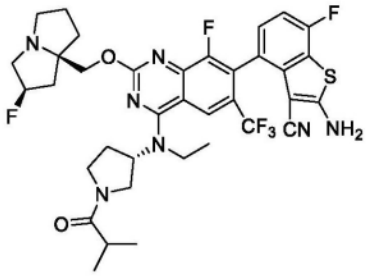
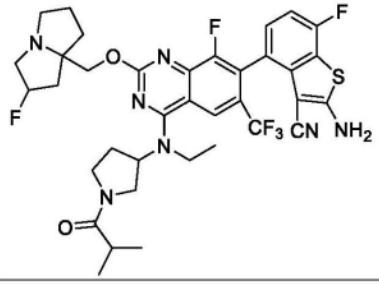
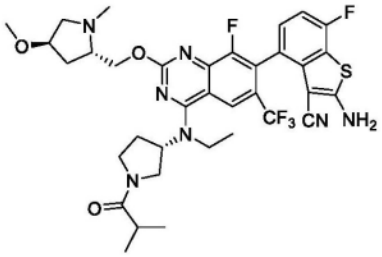
[4068]

700		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 4.36-4.52 (m, 2H), 3.49-4.18 (m, 9H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.34-2.54 (m, 3H),1.97-2.17(m, 5H) 1.45-1.48 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 6H)。
700a		
701		LCMS m/z [M+1]: 770.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.51 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 9.52 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.86-5.95 (m, 1H), 5.36 (d, J = 54.48 Hz, 1H), 4.09-4.65 (m, 6H), 3.08-3.48 (m, 8H), 2.03-2.47 (m, 6H), 1.89-1.94 (m, 3H)。
701a		
702		LCMS m/z [M+1]: 737.17 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.84-3.53 (m, 4H), 3.27-3.10(m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.43-1.79 (m, 7H), 1.12-1.01 (m,

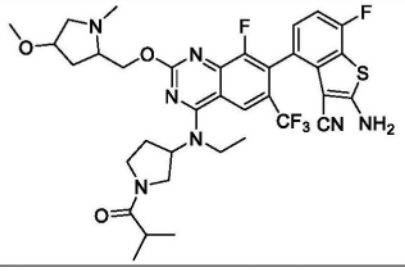
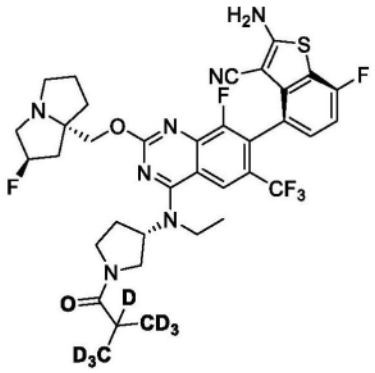
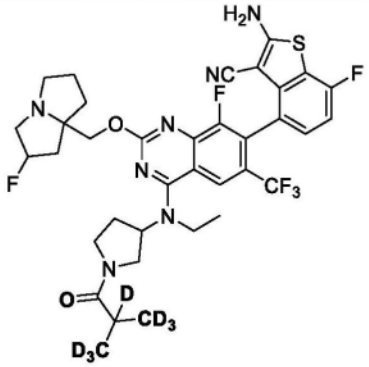
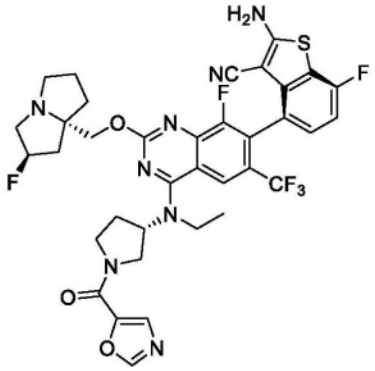
[4069]

		2H), 0.91-0.75 (m, 2H)。
702a		
703		LCMS m/z [M+1]: 730.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 4.68-4.69 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.19-3.20 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 3H), 1.49-1.52 (m, 3H), 0.74-0.84 (m, 4H)。
703a		
704		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.19 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 10H), 2.65-2.05 (m, 9H), 1.46-1.44(m, 3H), 1.28-1.27 (m, 3H)。

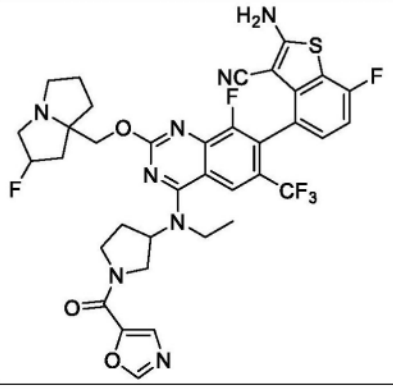
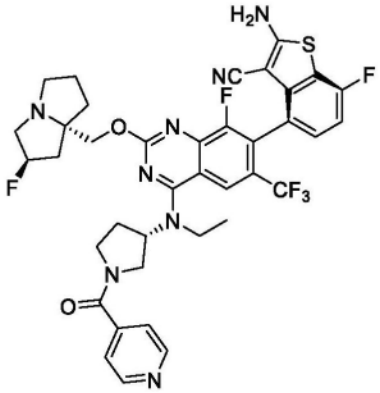
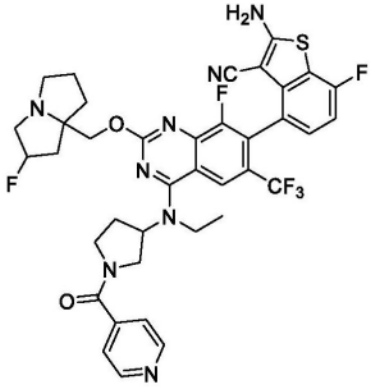
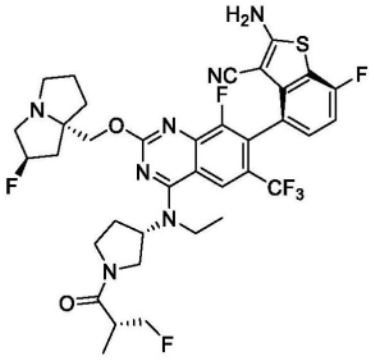
[4070]

704a		
705		LCMS m/z [M+1]: 746.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.30 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 5.03-5.20 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 2H), 3.78-4.06 (m, 3H), 3.39-3.76 (m, 3H), 2.73-3.12 (m, 4H), 2.28-2.31 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 3H), 1.03-1.20 (m, 6H)。
705a		
706		LCMS m/z [M+1]: 732.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92 (dddd, J = 41.8, 36.0, 20.2, 8.8 Hz, 5H), 3.72 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.82 (dp, J = 25.9, 6.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.34 (m, 3H), 2.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.17 - 1.10

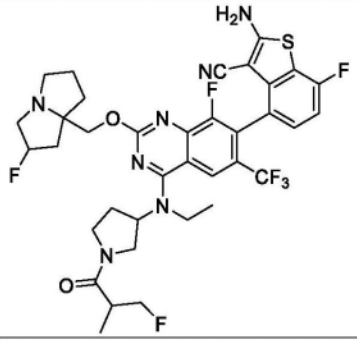
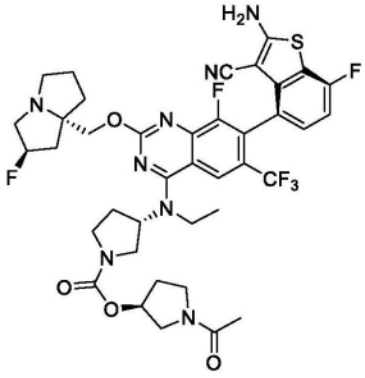
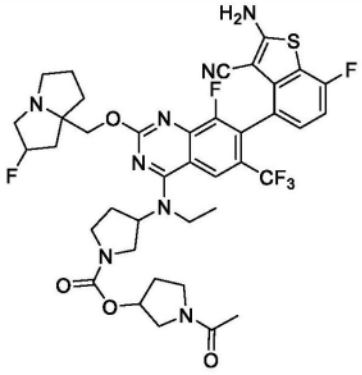
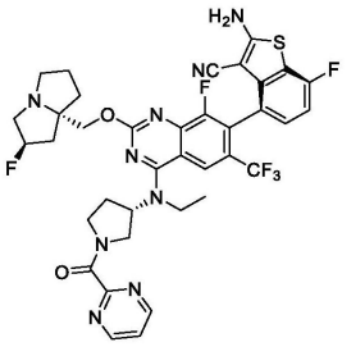
[4071]

		(m, 6H)。
706a		
707		LCMS m/z [M+1]: 753.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.01-5.10 (m, 1H), 3.80-4.32 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.01-3.02 (m, 1H), 2.10-2.52 (m, 5H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.42-1.48 (m, 3H)。
707a		
708		LCMS m/z [M+1]: 771.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.398 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.804 (d, 1H), 7.214 (t, 1H), 7.012 (t, 1H), 5.337 (s, 0.5H), 5.208 (s, 0.5H), 5.115-5.013 (m, 1H), 4.470-4.348 (m, 1H), 4.304-4.155 (m, 3H), 4.077-3.855 (m, 4H), 3.737-3.610 (m, 1H), 3.222 (s, 2H), 2.989 (s, 1H), 2.633-2.436 (m, 2H), 2.115-2.050 (m, 1H), 2.298-2.159 (m, 2H), 1.998-1.911 (m, 2H), 1.831 (s, 1H), 1.550-1.457 (m, 3H)。

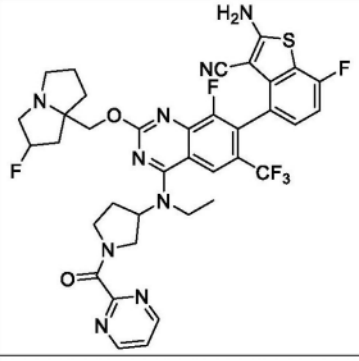
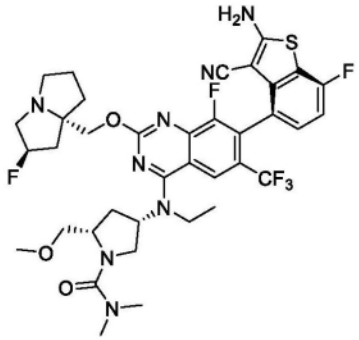
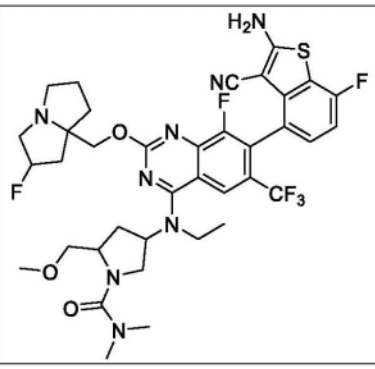
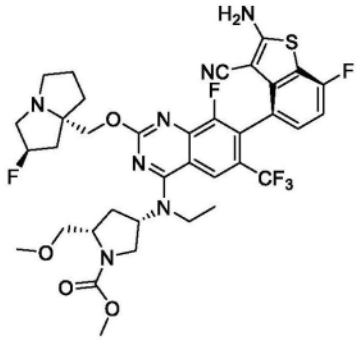
[4072]

708a		
709		LCMS m/z [M+1]: 781.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63-8.75 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.18-8.35 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 5.46-5.56 (m, 0.5 H), 5.32-5.42 (m, 0.5H), 4.97-5.19 (m, 1H), 4.12-4.64 (m, 3H), 3.56-4.07 (m, 8H), 3.25-3.29 (m, 1H), 1.93-2.62 (m, 8H), 1.39-1.54 (m, 3H)。
709a		
710		LCMS m/z [M+1]: 764.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 4H), 4.11 (d, J=8.1, 1H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.75-3.45 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 2.56-1.93 (m, 9H), 1.51-1.45 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H)。

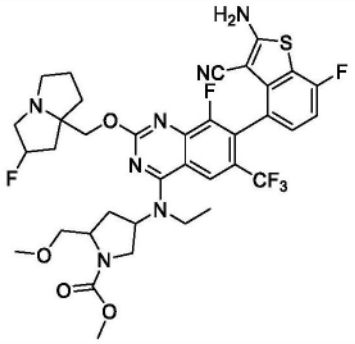
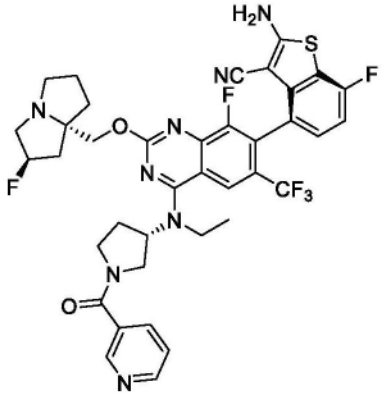
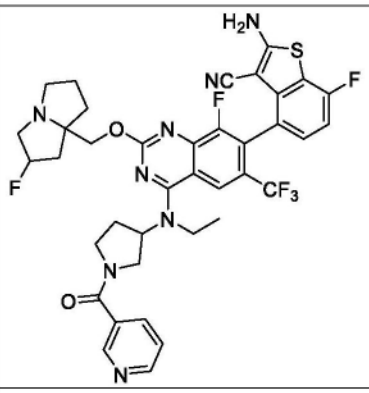
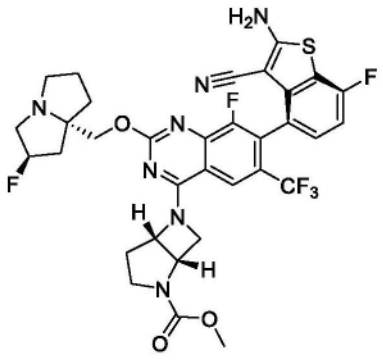
[4073]

710a		
711		LCMS m/z [M+1]: 831.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.54 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 4H), 2.13 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.44 (m, 3H)。
711a		
712		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.91 (dd, J=14.9, 5.0, 2H), 8.27 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.58 (dt, J=15.1 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=15.9 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.05 (dd, J=22.5 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.92 (d, J=7.6 Hz, 4H), 3.71 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.62 - 2.02 (m, 9H), 1.47 (t,

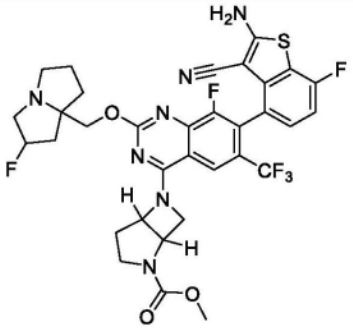
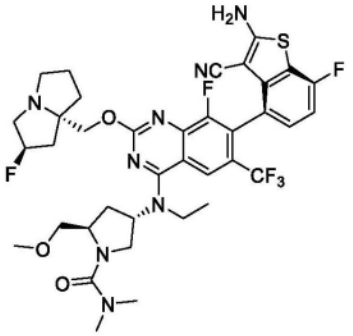
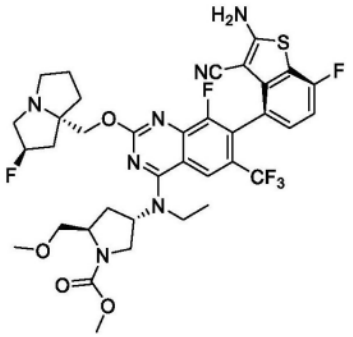
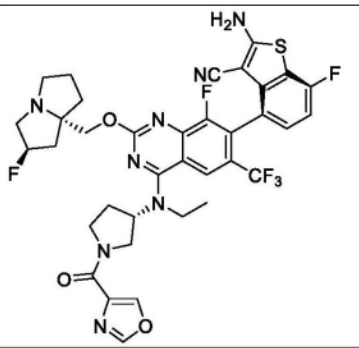
[4074]

		J=8.0 Hz, 3H)。
712a		
713		LCMS m/z [M+1]: 791.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.39 (s, 3H),3.26-3.23 (m, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.34-2.09 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.47-1.44 (m, 3H)。
713a		
714		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.55-1.95 (m, 8H), 1.42-1.39 (m, 3H)。

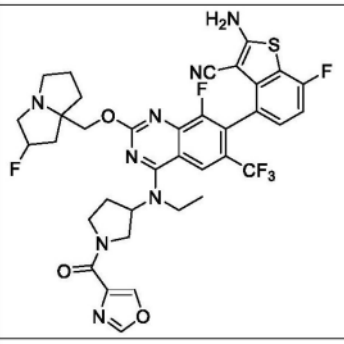
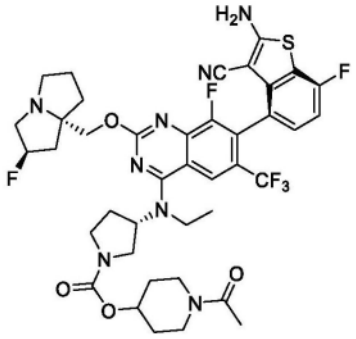
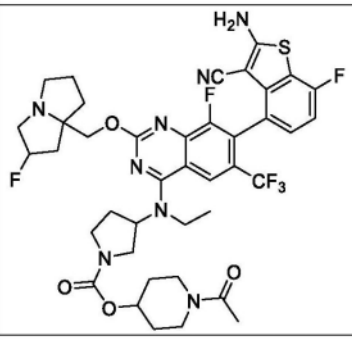
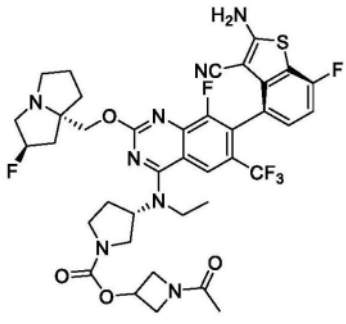
[4075]

714a		
715		LCMS m/z [M+1]: 781.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.69-8.8.67 (m, 1H), 8.32-8.26(m, 2H), 8.06-8.03(m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.99(m, 1H), 5.59 (m, 0.5H), 5.46 (m, 0.5H), 5.12 (m, 0.5H),5.04(m, 0.5H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.43-4.18 (m, 1H), 4.18-3.71(m, 7H), 3.30-2.41 (m, 1H), 2.69-2.09(m, 9H), 1.49-1.51 (m, 3H)。
715a		
716		LCMS m/z [M+1]: 718.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H) 7.02-6.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.22 (S, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.08-3.79(m, 4H), 3.3-3.19(m, 3H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.54-2.26 (m, 1H), 2.26-1.87(m, 8H)。

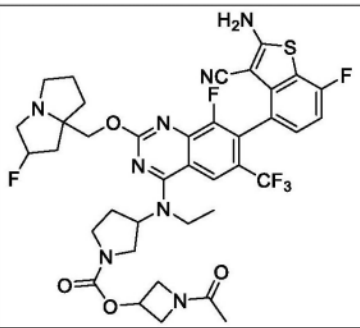
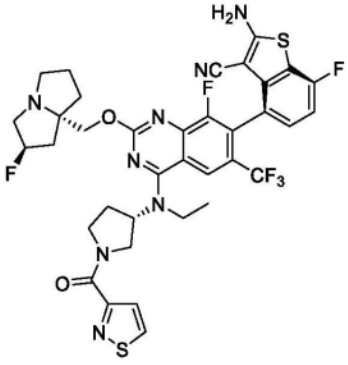
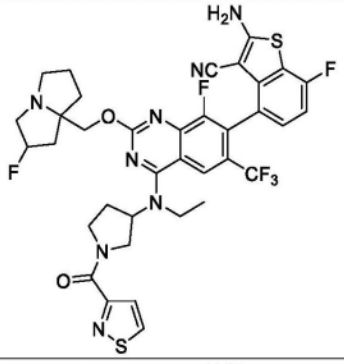
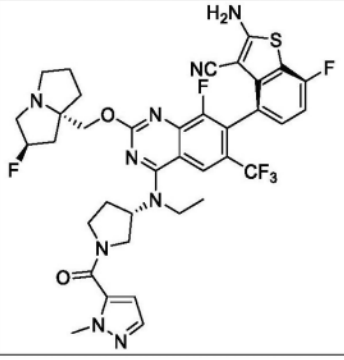
[4076]

716a		
717		LCMS m/z [M+1]: 791.3 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.41 (d, J = 4 Hz, 2H),), 3.32 - 3.27 (m, 6H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.53 - 2.15 (m, 5H), 2.08 - 1.86 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 3H)。
718		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 5.41 - 5.24 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 5H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.73 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 1.76 (m, 8H), 1.43 - 1.37 (m, 3H)。
719		LCMS m/z [M+1]: 771.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.31-8.18 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.04-3.87 (m, 3H),

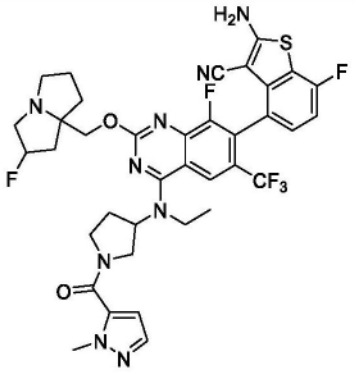
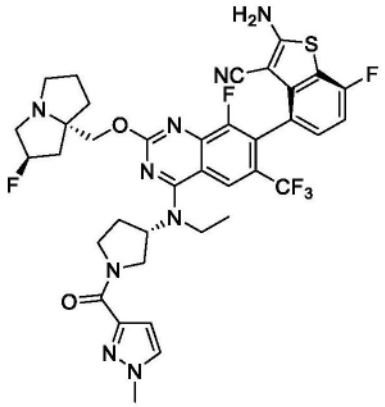
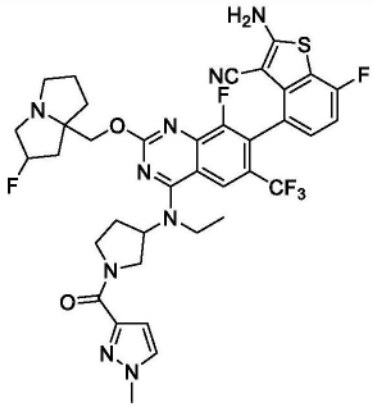
[4077]

		3.68-3.59 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.33-2.10 (m, 3H), 2.01-1.84 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 3H)。
719a		
720		LCMS m/z [M+1]: 845.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.99-3.67 (m, 6H), 3.60-3.42 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.53-2.22 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 4H), 2.04-1.82 (m, 5H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 3H)。
720a		
721		LCMS m/z [M+1]: 817.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.174 (s, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 3H), 4.01-3.81 (m, 4H), 3.77-3.40 (m,5H) 3.25-3.18 (m,2H) 3.05-2.98 (m, 1H), 2.51-

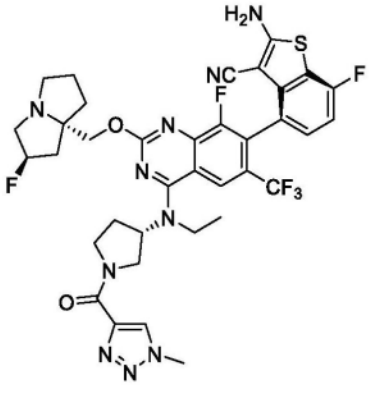
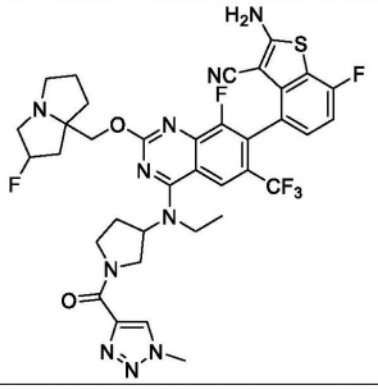
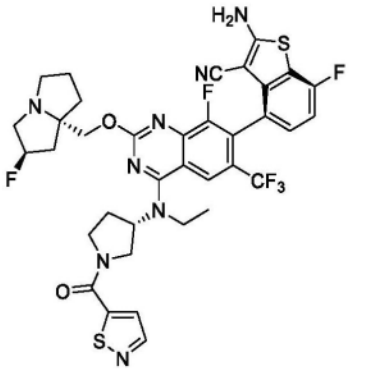
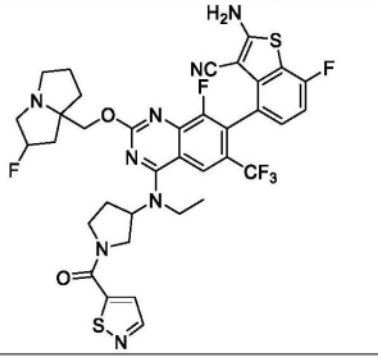
[4078]

		2.30 (m, 3H), 2.28-2.08 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H)。
721a		
722		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97-9.00 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 5.37-5.40 (m, 0.5H), 5.24-5.27 (m, 0.5H), 5.05-5.09 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.16-4.39 (m, 3H), 3.88-3.98 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.18-2.44 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.50 (t, 3H)。
722a		
723		LCMS m/z [M+1]: 784.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t,1H), 6.68 (d,1H), 5.34 (d, 0.5H), 5.21 (d, 0.5H), 5.14-5.08 (m, 0.5H), 5.03-4.99 (m, 0.5H), 4.40-4.24 (m, 2H), 5.25-4.09 (m, 2H), 4.05-

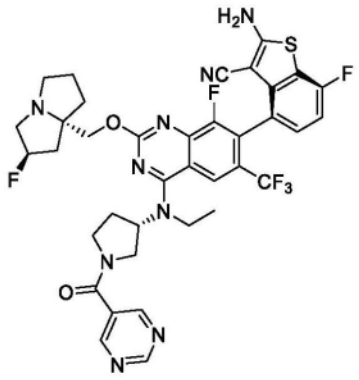
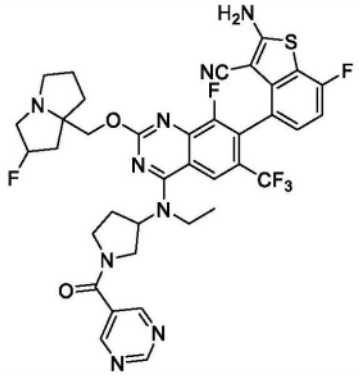
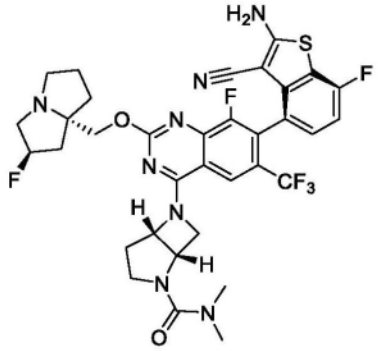
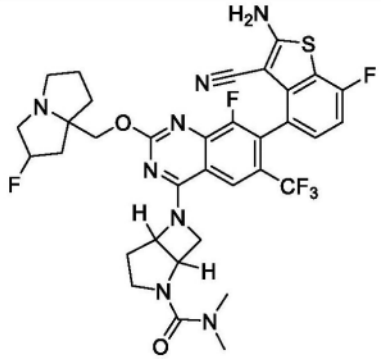
[4079]

		3.98 (m, 3H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 3H)。
723a		
724		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 5.30 (d, 0.5H), 5.17 (d, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.45-4.60 (m, 1H), 4.13-4.26 (m, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 4H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.47-3.68 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.12-2.63 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
724a		

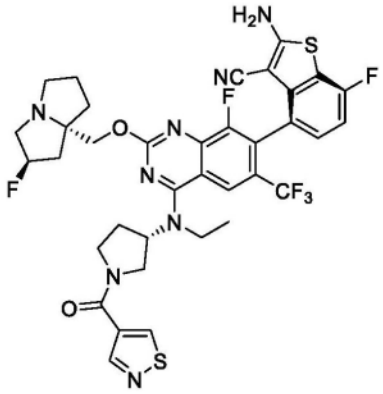
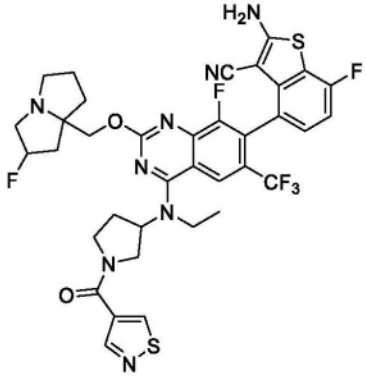
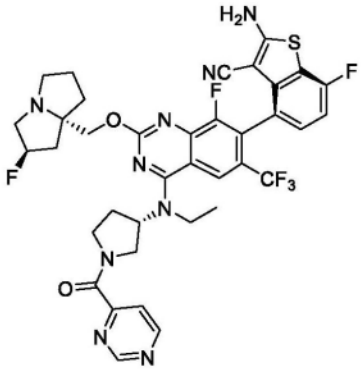
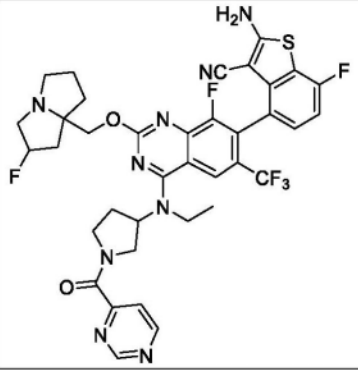
[4080]

725		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.03-5.08 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.36-4.52 (m, 3H), 4.13-4.16 (m, 4H), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 4H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.33-2.62 (m, 4H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 3H), 1.49-1.53 (m, 3H)。
725a		
726		LCMS m/z [M+1]: 787.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35-5.28 (m, 0.5H), 5.20-5.14 (m, 0.5H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.37-4.03 (m, 4H), 3.98-3.66 (m, 4H), 3.26-3.07 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.72-2.41 (m, 2H), 2.33-2.02 (m, 3H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H)。
726a		

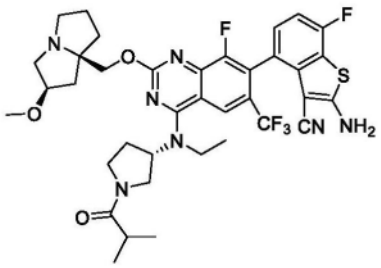
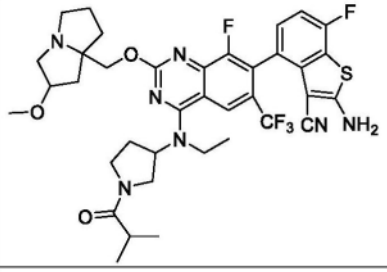
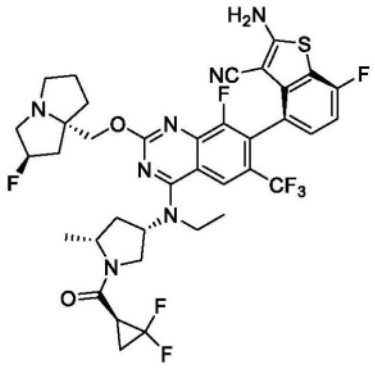
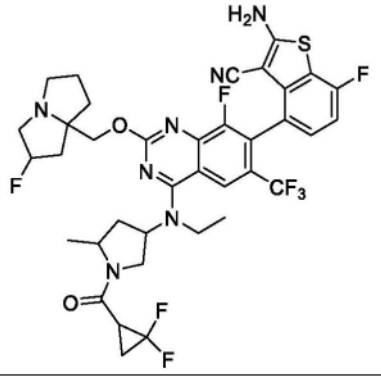
[4081]

727		LCMS m/z [M+1]: 782.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.26 (d, J=14.0, 1H), 9.03 (d, J=8.5, 2H), 8.26 (d, J=22.8, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J=5.9, 1H), 5.43 (d, J=12.6, 0.5H), 5.30 (d, J=11.1, 0.5H), 5.10 (d, J=29.1, 1H), 4.61 - 4.30 (m, 2H), 4.22 (d, J=10.4, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.89-3.72 (m, 4H), 3.64 - 3.40 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.57 - 1.89 (m,8H), 1.46 (dd, J=12.6, 6.5, 3H)。
727a		
728		LCMS m/z [M+1]: 731.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.10 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (dd, J=32.5, 11.2, 2H), 4.05 (d, J=7.9, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.51 - 1.96 (m, 8H)。
728a		

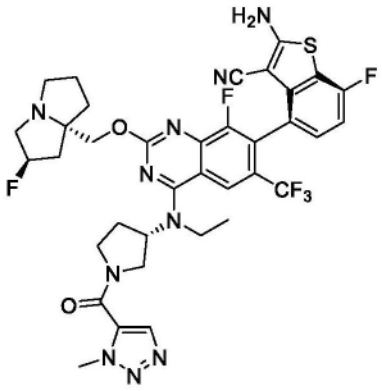
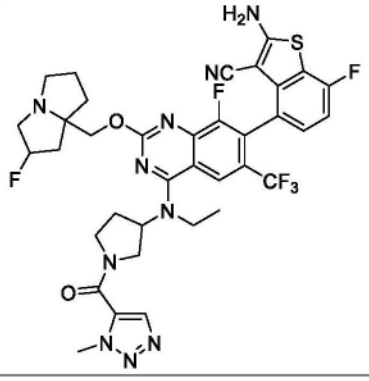
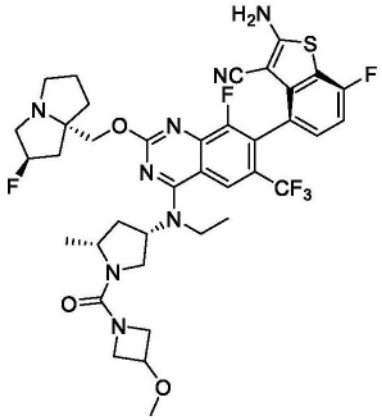
[4082]

729		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.36 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.45 (d, 0.5H), 5.31 (d, 0.5H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.12-3.77 (m, 5H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.65-2.00 (m, 8H), 1.49 (t, 3H)。
729a		
730		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.23-3.92 (m, 3H), 3.91-3.68 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 4H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.56-1.83 (m, 8H), 1.51-1.42 (m, 3H)。
730a		

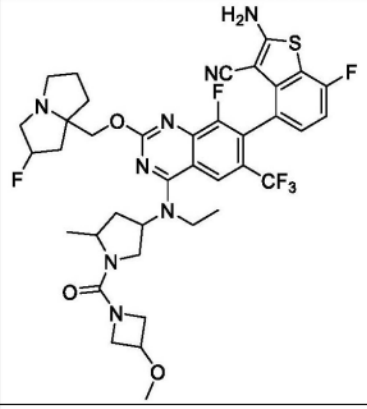
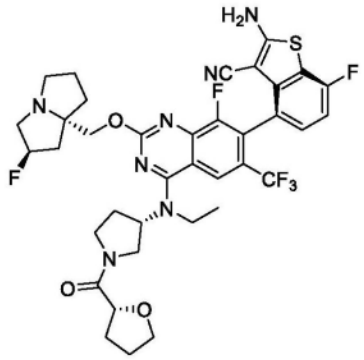
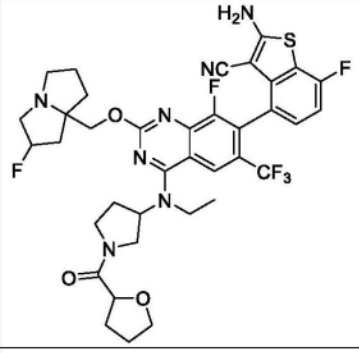
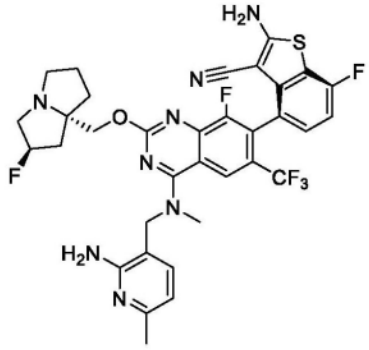
[4083]

731		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.17-7.31 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 2H), 4.63-4.74 (m, 1H), 3.81-4.30 (m, 7H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.79-2.97 (m, 1H), 2.41-2.64 (m, 4H), 2.21-2.34 (m, 3H), 2.04-2.18 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.10-1.23 (m, 6H)。
731a		
732		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.26 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 3H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.80 (t, 0.5H), 3.58 (t, 0.5H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 9H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 6H)。
732a		

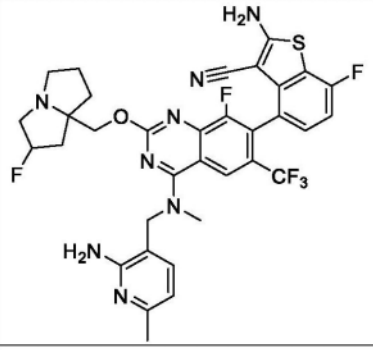
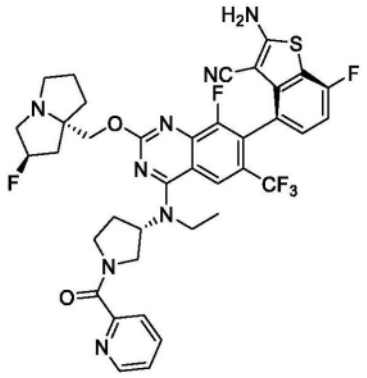
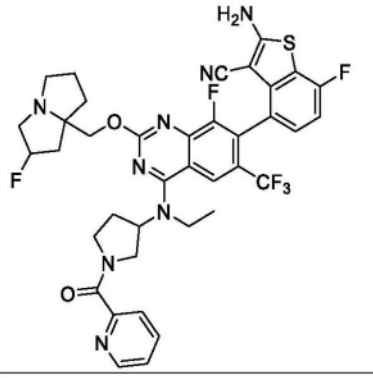
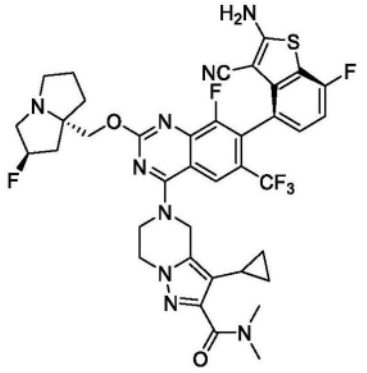
[4084]

733		LCMS m/z [M+1]: 785.30 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m,1H), 5.33(d, 0.5H), 5.19 (d, 0.5H), 5.12-5.07 (m,1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 3H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.06-3.82 (m, 4H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.57-2.44 (m,2H), 2.26-2.05 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.46 (t, 3H)。
733a		
734		LCMS m/z [M+1]: 803.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.03-3.98 (m, 1H), 5.39 (s,0.5H), 5.26 (s,0.5H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 3H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.69 (d, 1H), 3.44 (t, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.41-2.14 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.37 (d, 3H)。

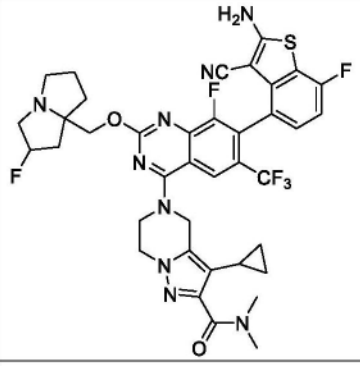
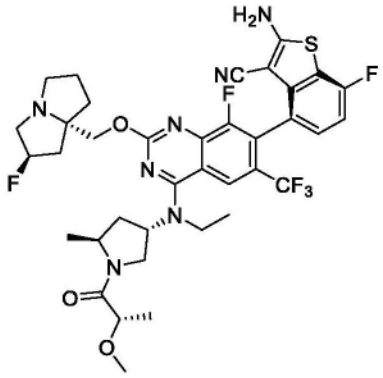
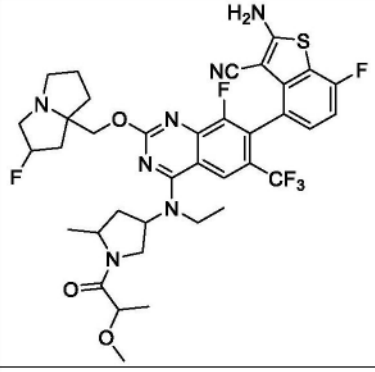
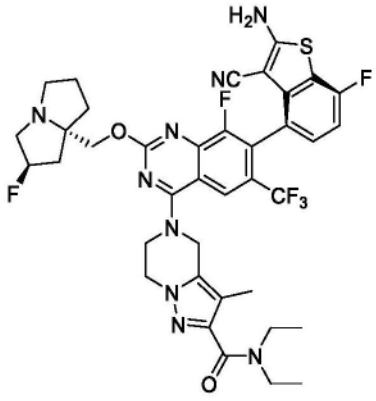
[4085]

734a		
735		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (brs, 0.65H), 8.32-8.17 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 0.53H), 5.31 (s, 0.61H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.47-4.23 (m, 2H), 4.08-3.64 (m, 7H), 3.64-3.34 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.61-1.84 (m, 12H), 1.56-1.37 (m, 3H)。
735a		
736		LCMS m/z [M+1]: 713.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.20 (s, 1 H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=2.8 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.28 (d, J=54.8 Hz, 1 H), 4.86-4.85 (m, 2 H), 4.31-4.21 (m, 2 H),3.50 (s, 3 H),3.27-3.11 (m, 3 H), 3.05-2.97 (m, 1 H),2.36 (s, 3 H), 2.32-2.07 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H)。

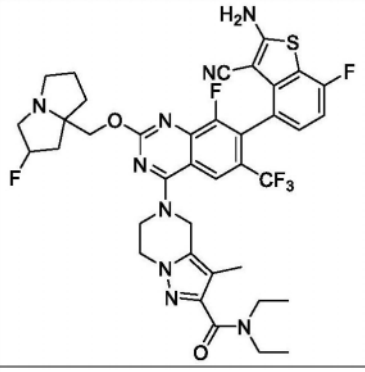
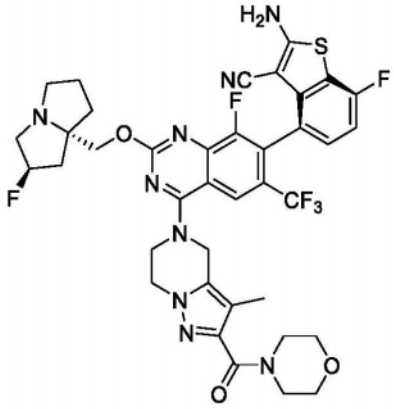
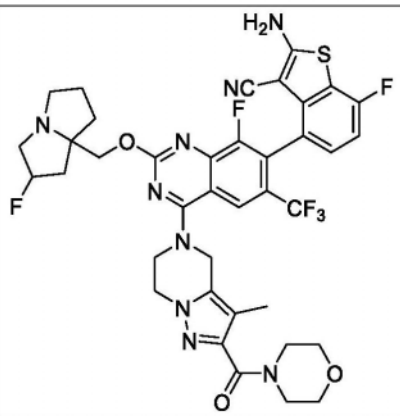
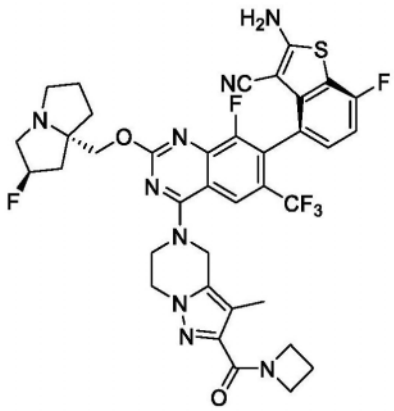
[4086]

736a		
737		LCMS m/z [M+1]: 781.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.62 (dd,J=4.4, 16.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=22.8 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.34 (d, J=21.2 Hz, 0.5H), 5.20 (d, J=22 Hz, 0.5H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 3H), 4.07-3.70 (m, 5H), 3.21-3.16 (m, 3H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.58-1.82 (m, 8H), 1.50-1.45 (m, 3H)。
737a		
738		LCMS m/z [M+1]: 796.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33(s, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 5.58 (s, 0.53H), 5.45 (s, 0.54H), 5.28 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 5H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.86-2.09 (m, 6H), 1.67-1.61 (m, 1H), 0.82-0.80 (m, 2H), 0.54-0.41 (m, 2H)。

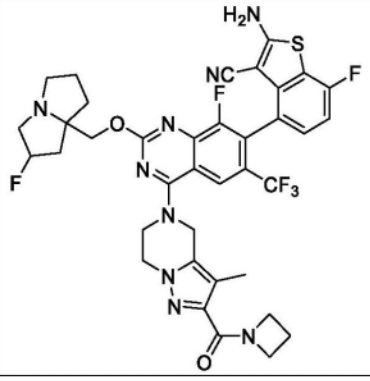
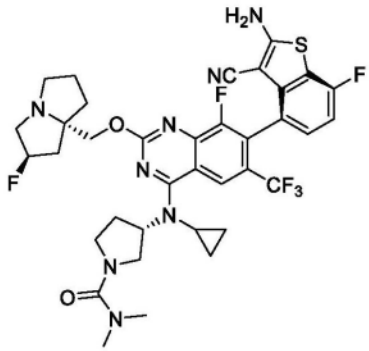
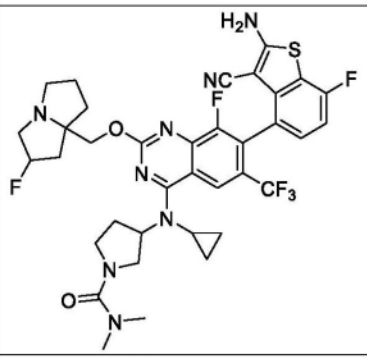
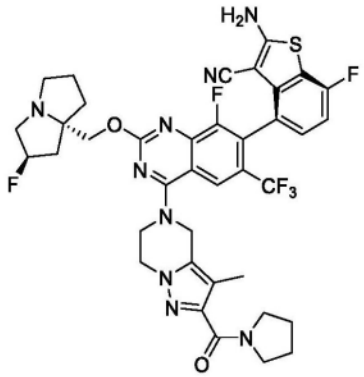
[4087]

738a		
739		LCMS m/z [M+1]: 776.8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H) 7.05-7.00 (m, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.80-4.53 (m, 3H), 4.45-4.13 (m, 2H), 3.92-3.57 (m, 6H), 3.57 (s, 1H),3.31(s, 3H), 2.63-2.05(m, 8H), 1.42-1.37 (m, 3H), 1.37-1.31(m, 6H)。
739a		
740		LCMS m/z [M+1]: 798.27 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.12 (m, 2H), 4.52-4.27 (m, 6H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.24 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.16 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

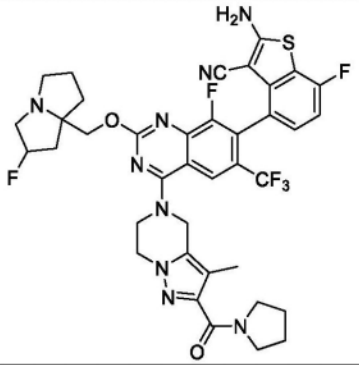
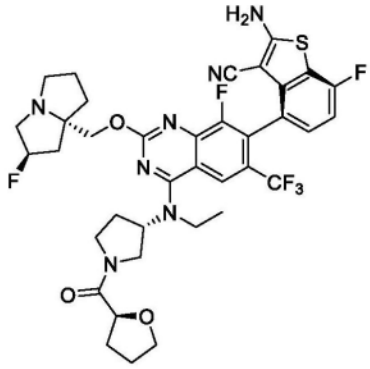
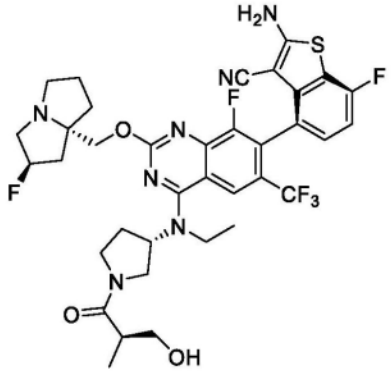
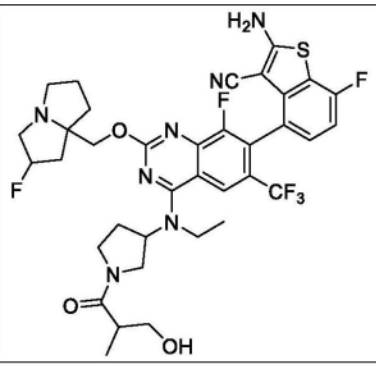
[4088]

740a		
741		LCMS m/z [M+1]: 812.25 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.12 (m, 2H), 4.52-4.28 (m, 7H), 3.78-3.63 (m, 8H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H)。
741a		
742		LCMS m/z [M+1]: 782.24 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.28 (s, 2H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 3H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.25-2.12 (m, 5H), 2.05-1.84 (m, 3H)。

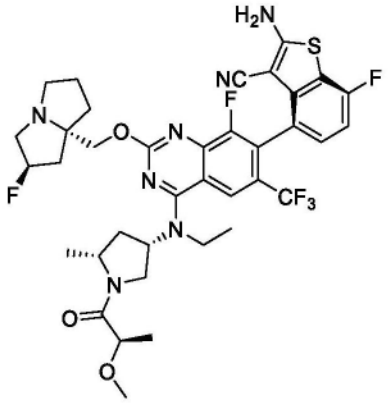
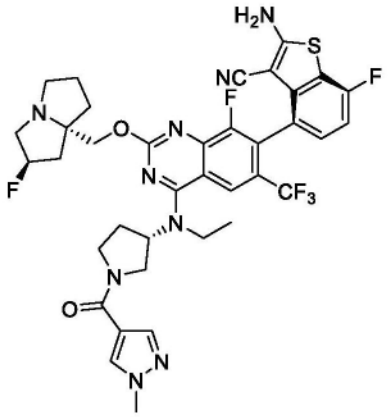
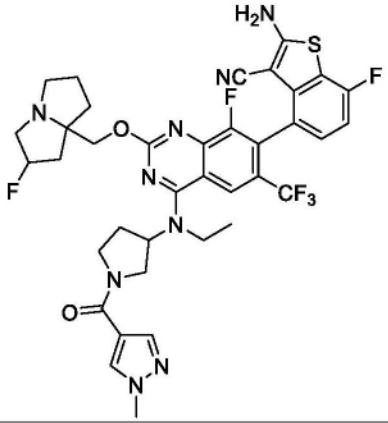
[4089]

742a		
743		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.66 (s, 1H), 7.21 (d, J=4.8, 1H), 7.00 (t, J=8.8, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s,0.5H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.22 (dd, J=27.4, 10.3, 2H), 4.04 (d, J=7.3, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 5H), 3.18 (d, J=18.3, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.29-1.85 (m, 6H), 1.01 (s, 2H), 0.71 (d, J=12.9, 2H)。
743a		
744		LCMS m/z [M+1]: 796.25 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.61 (s, 0.5H), 5.48 (s, 0.5H), 5.15 (s, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 4H), 4.06-3.67 (m, 5H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.98-1.86 (m, 4H)。

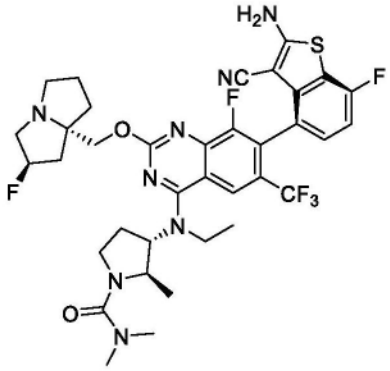
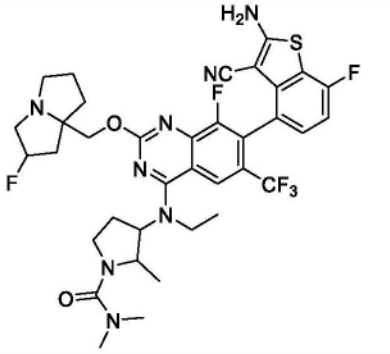
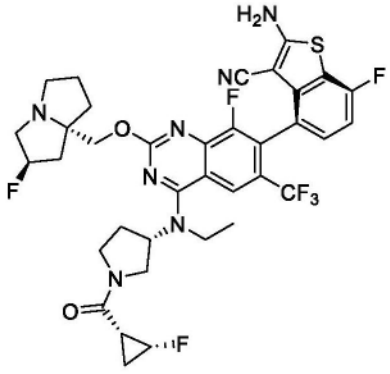
[4090]

744a		
745		LCMS m/z [M+1]: 774.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (d, J=7.9, 1H), 7.22 (dd, J=8.2, 5.1, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.47 (d, J=3.7, 0.5H), 5.34 (d, J=3.1, 0.5H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.40 (dt, J=17.3, 11.7, 2H), 4.31 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.43 (m, 10H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.65 - 1.92 (m, 12H), 1.48 (t, J=6.4, 3H)。
746		LCMS m/z [M+1]: 762.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=9.5, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 5.0, 1H), 7.02 (t, J=8.9, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.16 - 5.00 (m, 1H), 4.45 (dt, J=24.7, 11.7, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.76 - 3.47 (m, 7H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.35 (dddd, J=109.4, 58.4, 35.3, 21.6, 8H), 1.48 (dt, J=13.3, 6.9, 3H), 1.07 (t, J=6.0, 3H)。
746a		

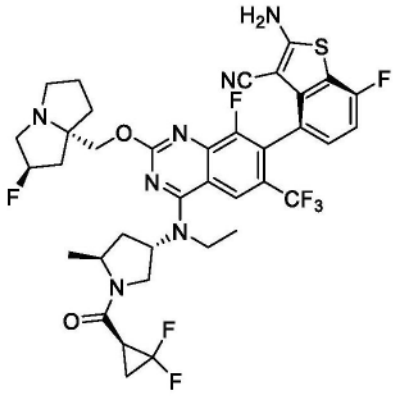
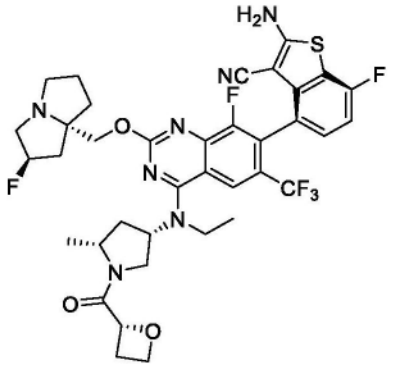
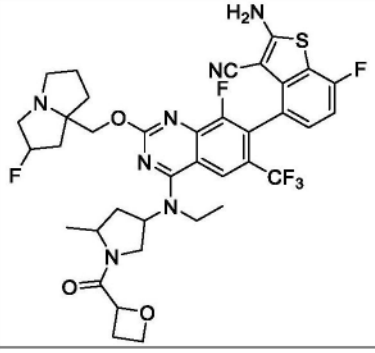
[4091]

747		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.37-5.33 (m, 0.5H), 5.24-5.20 (m, 0.5H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.35-4.31 (d, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.33-1.82 (m, 8H) 1.48-1.38 (m, 3H), 1.34 (t, 3H)。
748		LCMS m/z [M+1]: 784.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.43 (d, 0.5H), 5.34 (d, 0.5H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.59-4.41 (m, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.05-4.73 (m, 7H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 3H)。
748a		

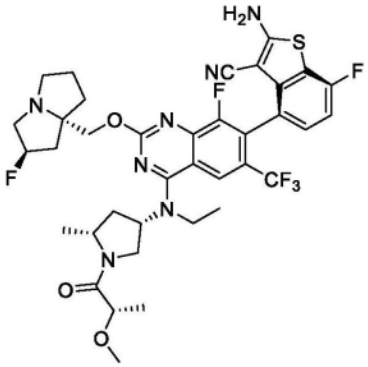
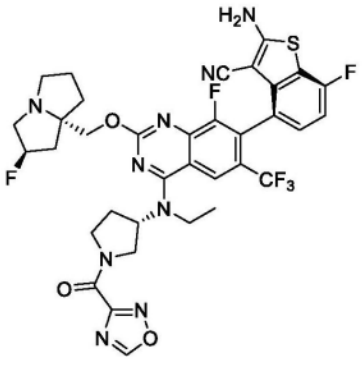
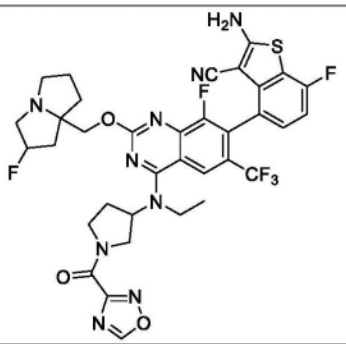
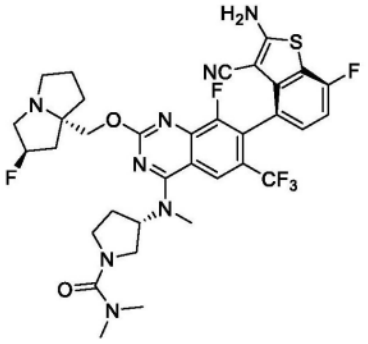
[4092]

749		LCMS m/z [M+1]: 761.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.09-2.38 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.21 (d, 3H)。
749a		
750		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.254 (s, 1H), 7.253-7.179 (m, 1H), 7.015 (t, 1H), 5.402 (s, 0.5H), 5.265 (s, 0.5H), 5.114 (t, 0.5H), 5.0.8-4.998 (m, 0.5H), 4.848-4.755 (m, 1H), 4.429-4.012 (m, 4H), 4.004-3.793 (m, 3H), 3.778-3.772 (m, 0.5H), 3.682-3.626 (m, 0.5H), 3.517-3.404 (m, 1H), 3.388-3.316 (m, 2H), 3.121-3.039 (m, 1H), 2.624-2.416 (m, 2H), 2.334-2.117 (m, 3H), 2.113-1.843 (m, 4H), 1.755-1.655 (m, 1H), 1.557-1.406 (m, 3H), 1.144-1.064 (m, 1H)。

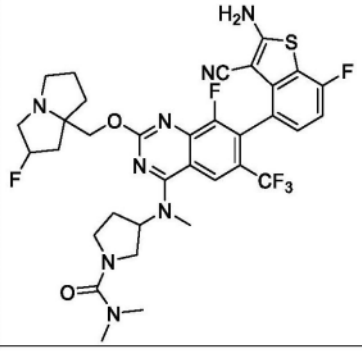
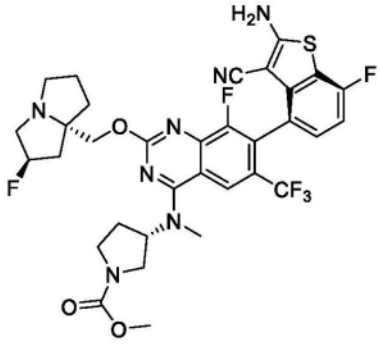
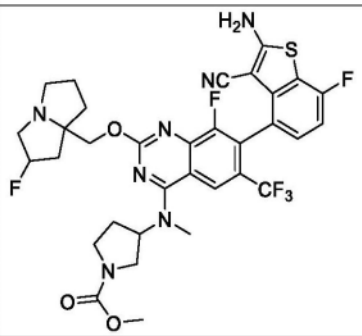
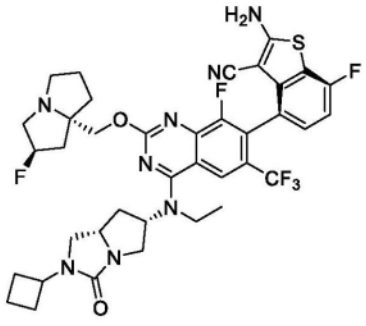
[4093]

751		LCMS m/z [M+1]: 794.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H),7.23 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 5.44-5.27 (m, 2H), 4.52-4.29 (m, 3H), 4.17 (t, J=10.4 Hz, 1 H), 3.97-3.78 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.49-1.97 (m, 8H), 1.91-1.66 (m, 2H), 1.48 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.29 (t, J=3.2 Hz, 1 H)。
752		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.32 (t,1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.82-4.80 (m,1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.13-2.94 (m,3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 4H), 2.09-1.97 (m,4H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.42 (t, 3H)。
752a		

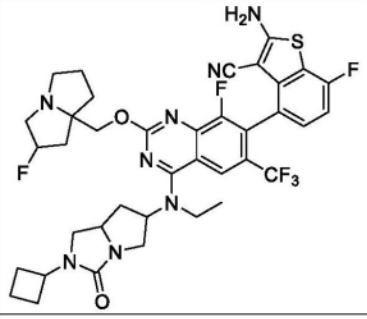
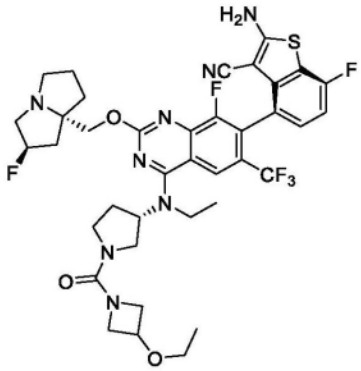
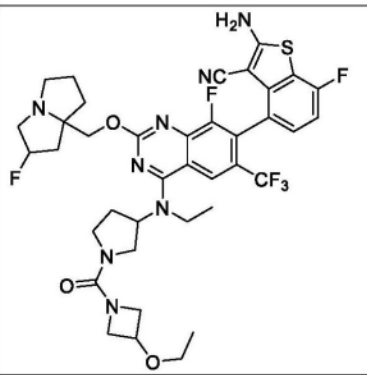
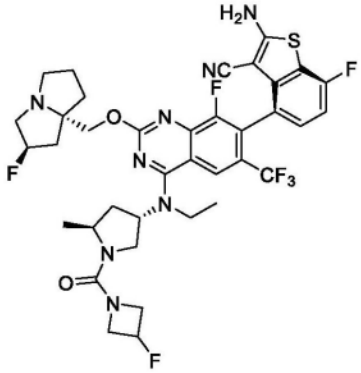
[4094]

753		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.89-4.87 (s,1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.05-2.99 (m,1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 4H), 2.05-1.95 (m,3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 6H), 1.35 (d, 3H)。
754		LCMS m/z [M+1]: 772.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.44 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 0.5H), 5.26-5.18 (m, 0.5H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.43-4.11 (m, 3H), 4.04-3.74 (m, 3H), 3.73-3.32 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.61-2.06 (m, 5H), 2.04-1.77 (m, 3H), 1.61-1.36 (m, 3H)。
754a		
755		LCMS m/z [M+1]: 733.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.36 (m, 0.5H), 5.26-5.24 (m, 0.5H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.34-4.25 (dq, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.36-

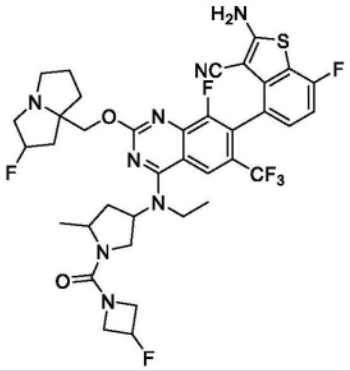
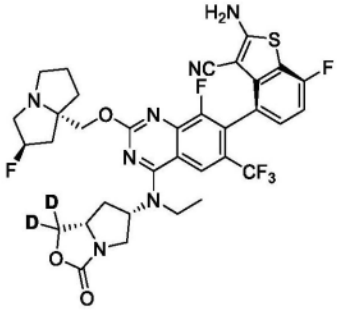
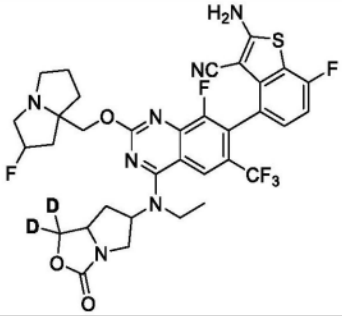
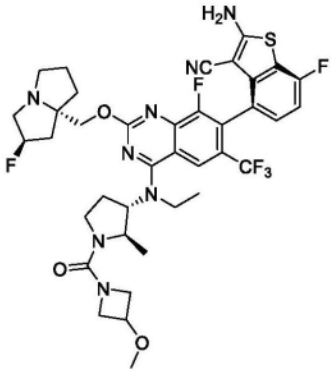
[4095]

		2.13 (m, 5H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H)。
755a		
756		LCMS m/z [M+1]: 720.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.40-5.35 (m, 0.5H), 5.32-5.24 (m, 1.5H), 4.34-4.25 (dq, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 3H)。
756a		
757		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H),7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 2H), 4.55 - 4.17 (m, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 6H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 1.89 (m, 12H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 3H)。

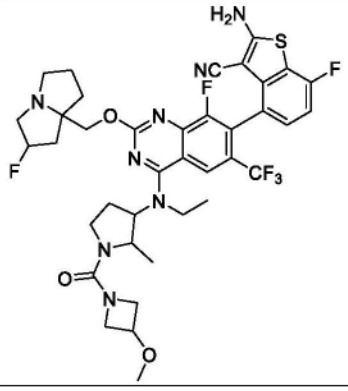
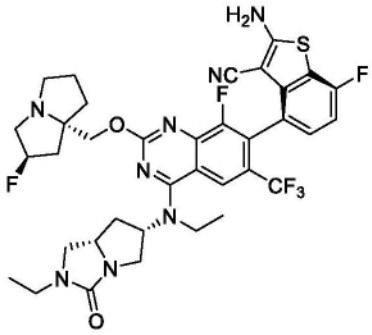
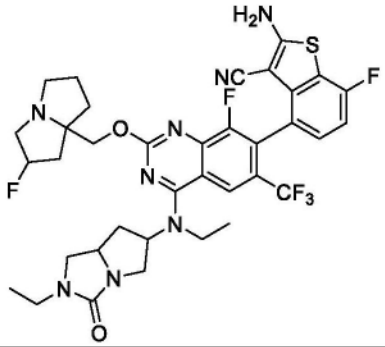
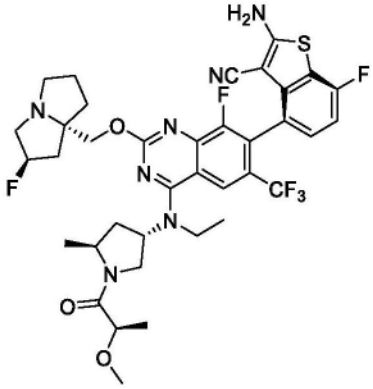
[4096]

757a		
758		LCMS m/z [M+1]: 803.28. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.53 (s, 0.5H), 5.40 (s, 0.5H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.32-4.16 (m, 3H), 3.99-3.80 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H),2.59-2.41 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H),2.24-2.14 (m, 2H),2.10-2.00 (m, 1H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.4Hz, 3H)。
758a		
759		LCMS m/z [M+1]: 791.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.17 (m, 2H), 4.40-4.00 (m, 7H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.34-1.88 (m, 8H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=8.4Hz, 3H)。

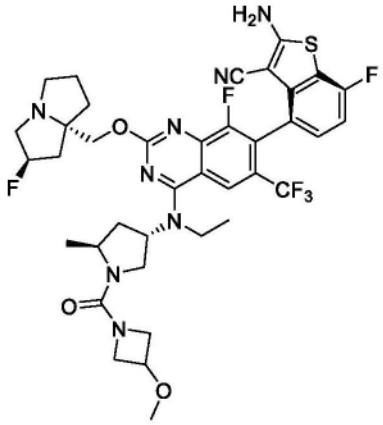
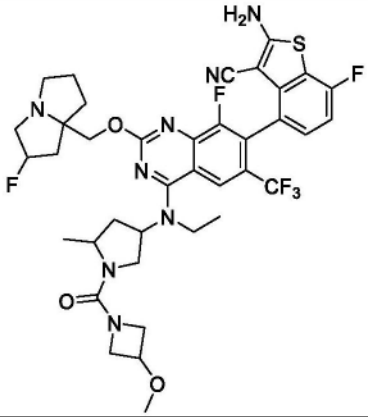
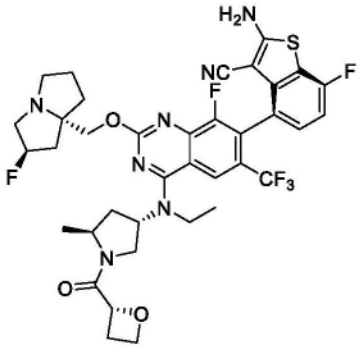
[4097]

759a		
760		LCMS m/z [M+1]: 734.22 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.94-3.69 (m, 3H), 3.67-3.31 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.55-2.17 (m, 5H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 3H)。
760a		
761		LCMS m/z [M+1]: 803.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.42-4.59 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.31 (d, 3H)。

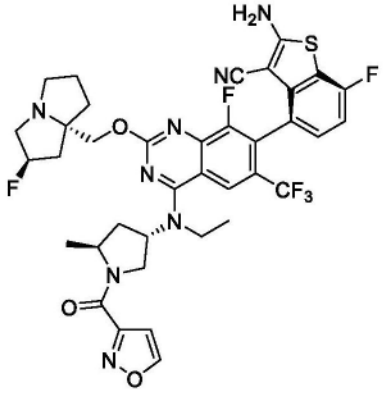
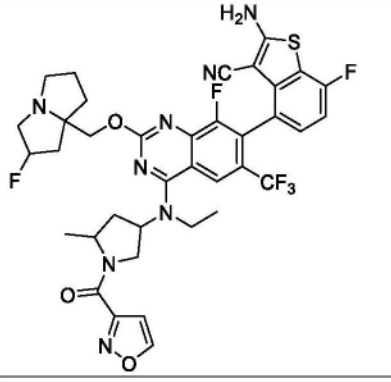
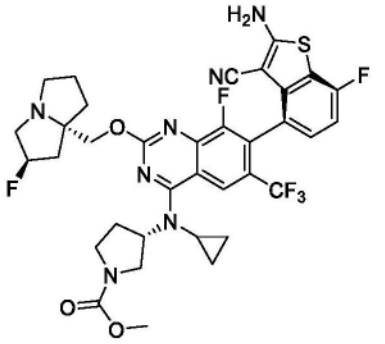
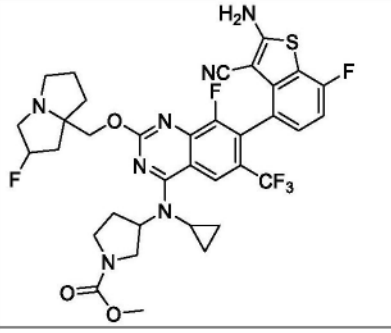
[4098]

761a		
762		LCMS m/z [M+1]: 759.26 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.29-5.18 (m, 1.5H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.82-3.44 (m, 6H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.40-2.11 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H)。
762a		
763		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (brs, 0.79H), 8.24 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 0.54H), 5.31 (s, 0.59H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.54-4.03 (m, 5H), 3.99-3.72 (m, 3H), 3.54-3.34 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19-3.31 (m, 1H), 2.66-1.94 (m, 8H), 1.49-1.15 (m, 9H)。

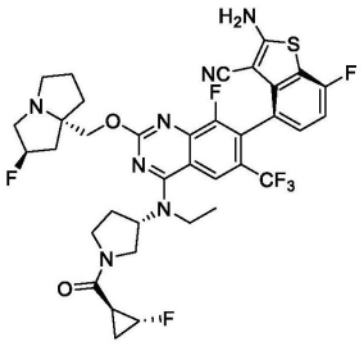
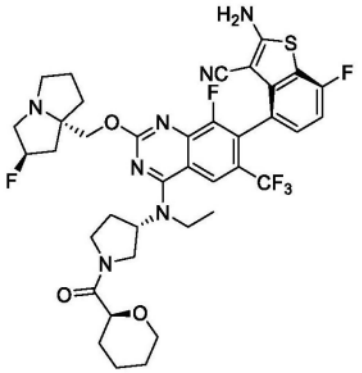
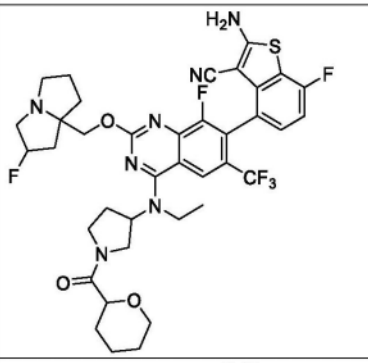
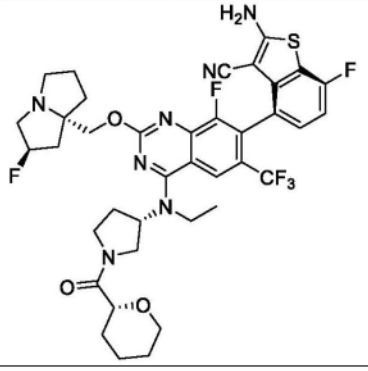
[4099]

764		LCMS m/z [M+1]: 803.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.56H), 5.26 (s, 0.54H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.50-4.05 (m, 6H), 4.01-3.67 (m, 5H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-2.99 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.42-1.82 (m, 8H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J= 7.2 Hz, 3H)。
764a		
765		LCMS m/z [M+1]: 764.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.92-5.13 (m, 2H), 4.55-4.84 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.12-2.50 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.06-1.19 (m, 6H)。

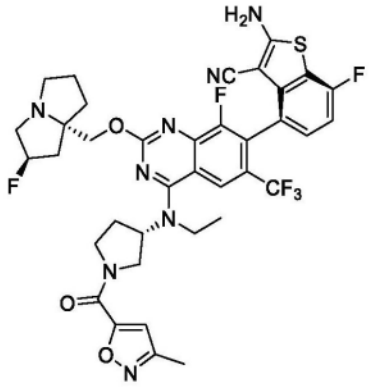
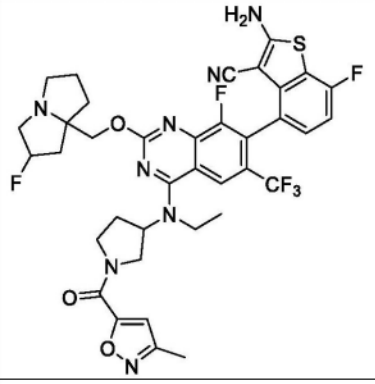
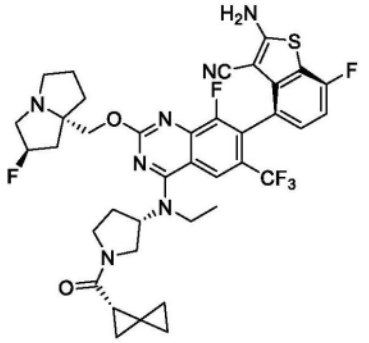
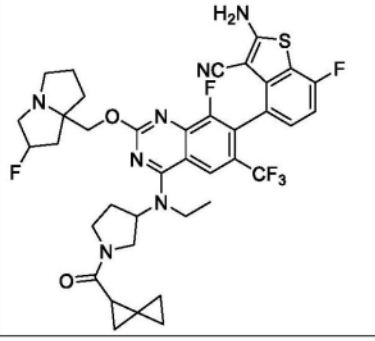
[4100]

766		LCMS m/z [M+1]: 785.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84-8.79 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H) 7.02-6.99 (m, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.30-5.23 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 3H), 4.40-3.59 (m, 6H), 3.31-3.13 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.42-1.99 (m, 7H), 1.57-1.17 (m, 6H)。
766a		
767		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.69 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 4.82 (s, 1H), 4.33 (d, J=7.9, 2H), 4.11 (t, J=8.9, 1H), 3.82 - 3.56 (m, 5H), 3.55 - 3.34 (m, 5H), 3.12 (s, 1H), 2.71 - 2.00 (m, 8H), 1.03 (d, J=6.2, 2H), 0.72 (s, 2H)。
767a		

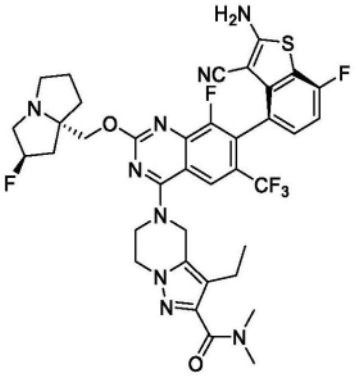
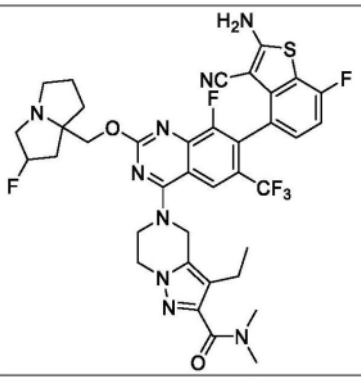
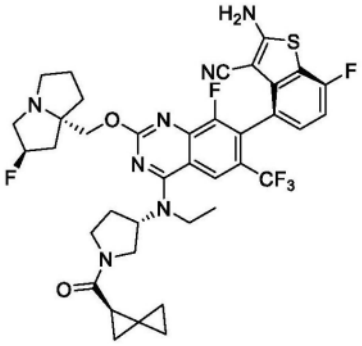
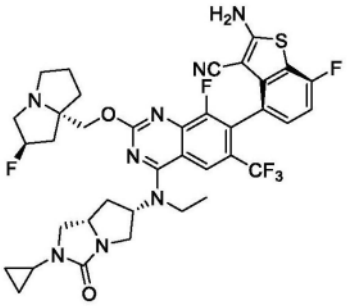
[4101]

768		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13-5.07 (m, 0.5H), 5.02-4.97 (m, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.73-4.67 (m, 0.5H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 0.5H), 4.01-3.75(m, 4H), 3.63-3.58 (m, 0.5H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.64-2.40 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H)
769		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.38 - 3.68 (m, 9H), 3.66 - 3.34 (m, 5H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 2.66 - 2.18 (m, 5H), 2.03 - 1.58 (m, 9H), 1.47 (dt, J=16.7, 6.9, 3H)。
769a		
770		LCMS m/z [M+1]: 7.88.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.38 - 3.68 (m, 9H), 3.66 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 2.98 (m, 3H), 2.54 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.54 (m, 9H), 1.47 (dt,

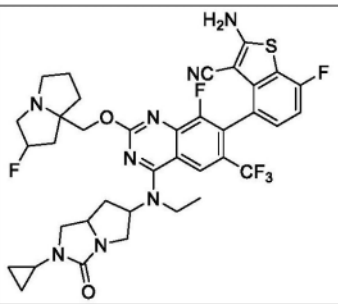
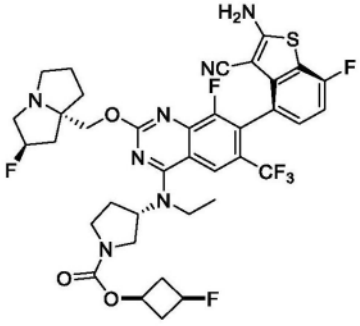
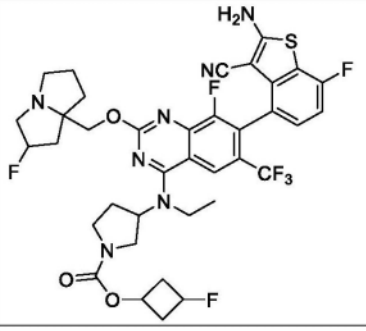
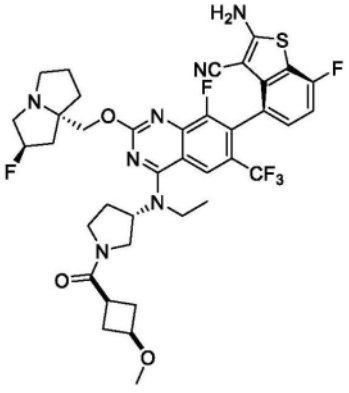
[4102]

		J=16.7, 6.9, 3H)。
771		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 0.56H), 5.31 (s, 0.62H), 5.06 (d, J=21.2 Hz, 1H), 4.43-3.84 (m, 8H), 3.69 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.63-1.94 (m, 11H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
771a		
772		LCMS m/z [M+1]: 770.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.76-3.40 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.54-2.17 (m, 5H), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 0.99-0.80 (m, 5H)。
772a		

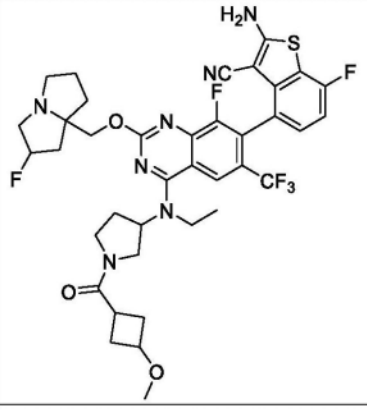
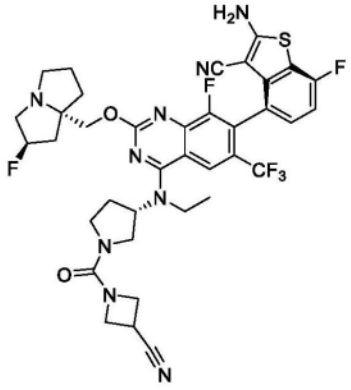
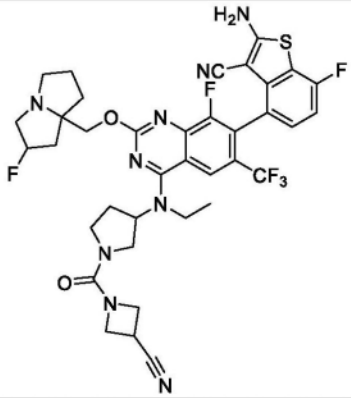
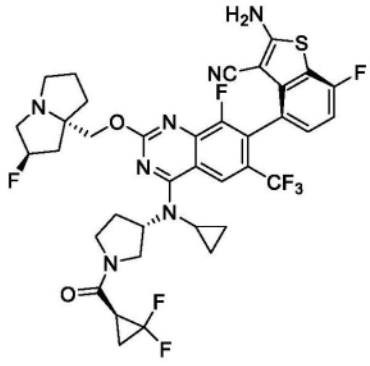
[4103]

773		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.38 (s, 0.53H), 5.24 (s, 0.54H), 5.15 (s, 2H), 4.49-4.28 (m, 6H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.10-2.93 (m, 7H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 3H)。
773a		
774		LCMS m/z [M+1]: 770.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.71-3.36 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.62-2.18 (m, 5H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.96 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 4H), 0.96-0.85 (m, 5H)。
775		LCMS m/z [M+1]: 771.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.86-3.37 (m, 10H), 3.12 (s, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 3H), 0.79-0.65 (m, 4H)。

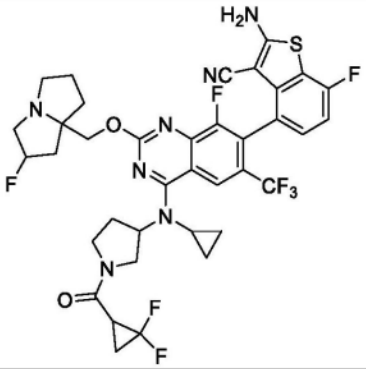
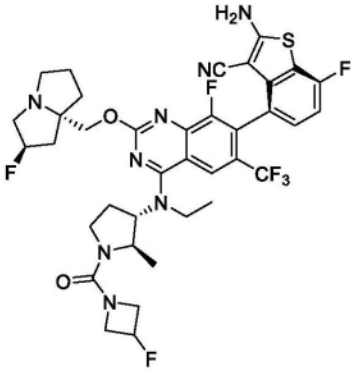
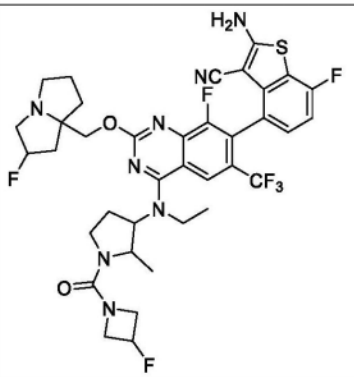
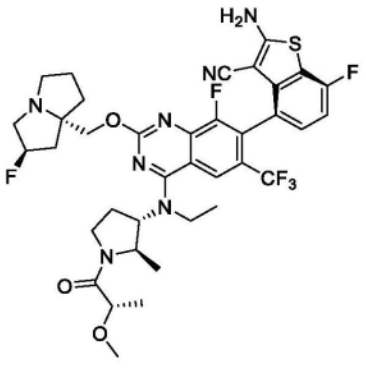
[4104]

775a		
776		LCMS m/z [M+1]: 792.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.73 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.50-4.97 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 5H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.85 (m,1H), 1.45 (t, 3H)。
776a		
777		LCMS m/z [M+1]: 788.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.99-5.04 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.41-3.64 (m, 3H), 3.22-3.24 (m, 5H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 1.88-2.51 (m, 12H), 1.42-1.47 (m, 3H)。

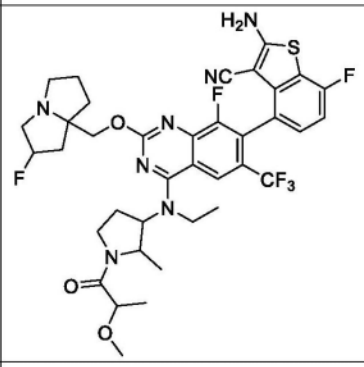
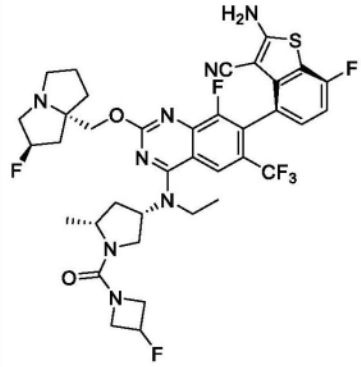
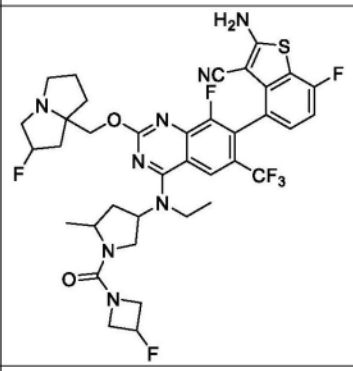
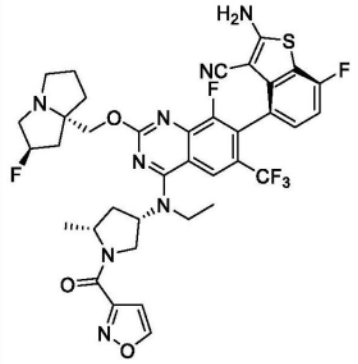
[4105]

777a		
778		LCMS m/z [M+1]: 784.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.94-5.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.22-4.30 (m, 3H), 4.14 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 3H), 3.54-3.69 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.11-2.48 (m, 6H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.90 (t, 1H), 1.45 (m, 3H)。
778a		
779		LCMS m/z [M+1]: 792.77 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.71(m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 5.48 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.83-3.47 (m, 7H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.85-2.44(m, 3H), 2.44-1.80 (m, 8H),1.17-1.03 (m, 1H),0.76-0.71 (m, 1H)。

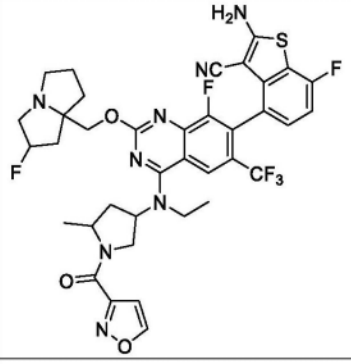
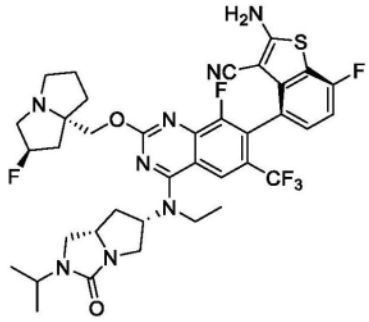
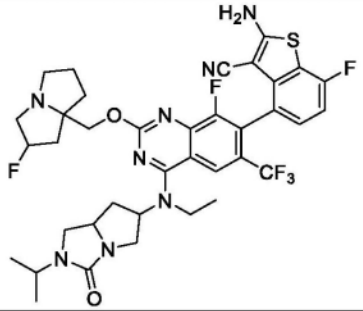
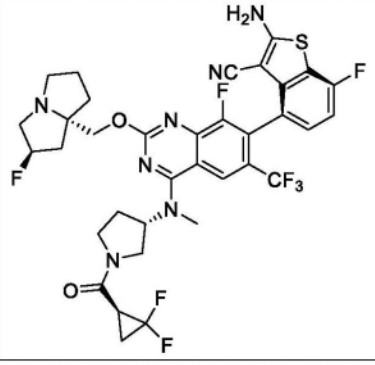
[4106]

779a		
780		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.36-4.54 (m, 3H), 4.14-4.28 (m, 4H), 3.89-3.98 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.30 (t, 3H)。
780a		
781		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.51-4.75 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.05-4.24 (m, 3H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.38-

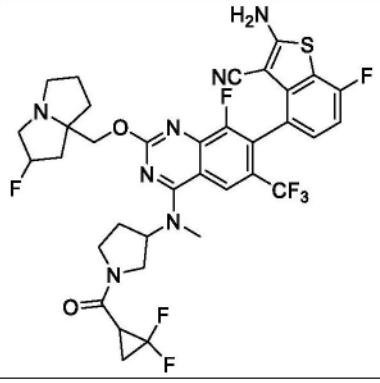
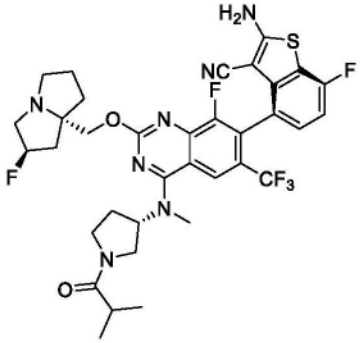
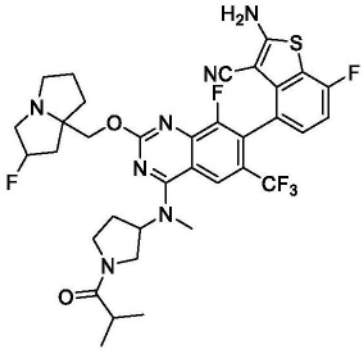
[4107]

		1.49 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 6H)。
781a		
782		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.36 (m,1H), 5.25-5.21 (m,1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.45 (t, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.35-1.97 (m, 7H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.37 (d, 3H)。
782a		
783		LCMS m/z [M+1]: 785.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.03-6.99 (m,1H), 6.81-6.77 (m,1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.94-4.89 (m,1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.23-3.16 (m,

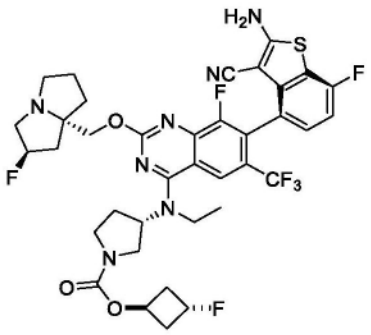
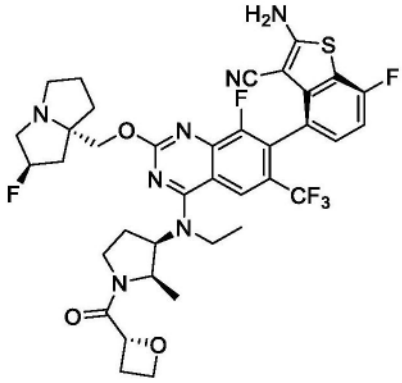
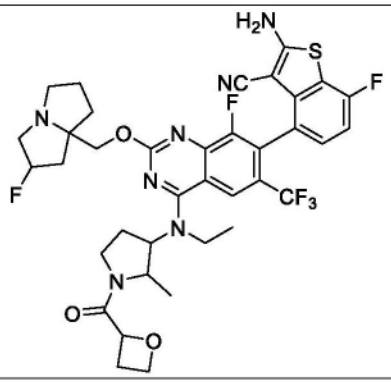
[4108]

		1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.45-2.31 (m,2H), 2.29-2.04 (m, 5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 6H)。
783a		
784		LCMS m/z [M+1]: 773.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.30-5.21 (m, 1.5H), 4.32 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H) 1.94-1.84 (m, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.20 (dq, 6H)。
784a		
785		LCMS m/z [M+1]: 766.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.35 (m, 0.5H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 0.5H), 4.06-4.00 (m, 0.5H), 3.97-3.90 (m, 0.5H), 3.87-3.75 (m, 1.5H), 3.63-3.50 (m,

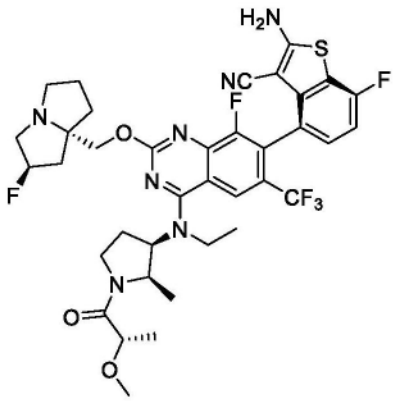
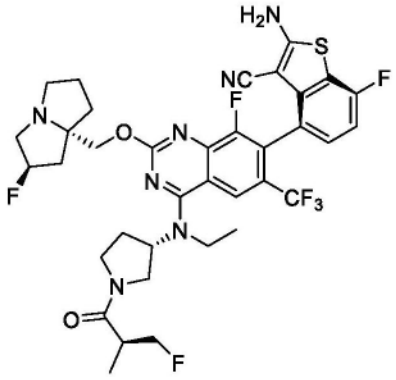
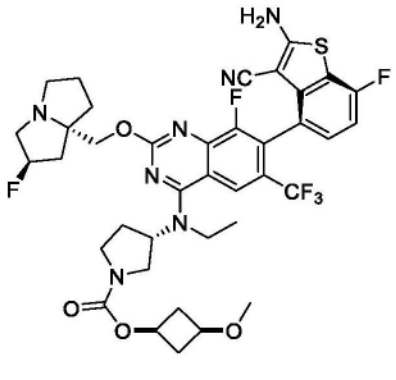
[4109]

		1H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.34-1.95 (m, 6H), 1.92-1.75 (m, 2H)。
785a		
786		LCMS m/z [M+1]: 732.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.41-5.36 (m, 0.5H), 5.35-5.22 (m, 1.5H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.18-3.97 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 2H), 3.45 (d, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 6H)。
786a		

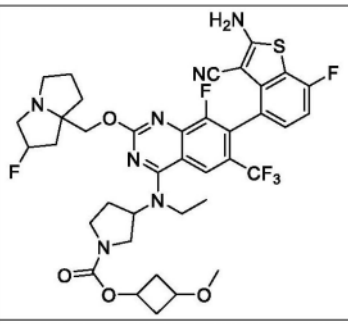
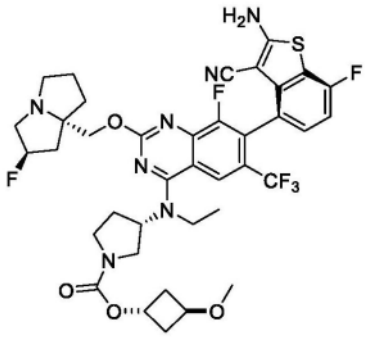
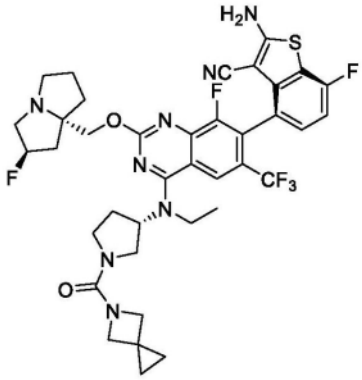
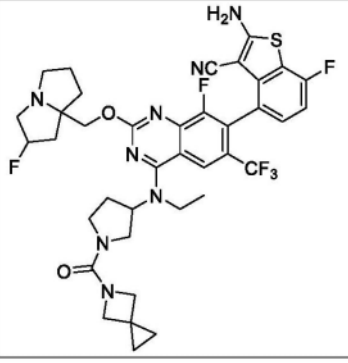
[4110]

787		LCMS m/z [M+1]: 792.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.39-5.34 (m, 0.5H), 5.33-5.27 (m, 0.5H), 5.25-5.21 (m, 0.5H), 5.20-5.10 (m, 1.5H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.34-4.20 (dq, 2H), 3.97-3.69 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.65-2.08 (m, 9H), 2.02-1.84 (m, 3H), 1.44 (t, 3H)。
788		LCMS m/z [M+1]: 774.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.2269-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 6H), 1.03-0.94 (m, 2H)。
788a		

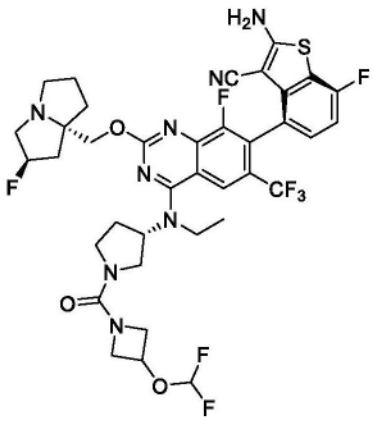
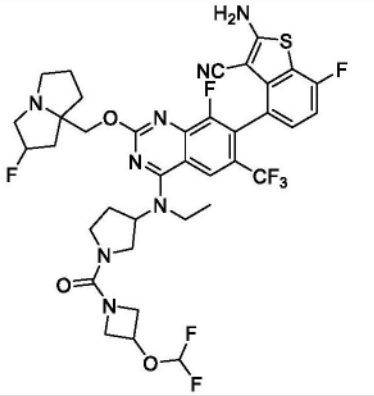
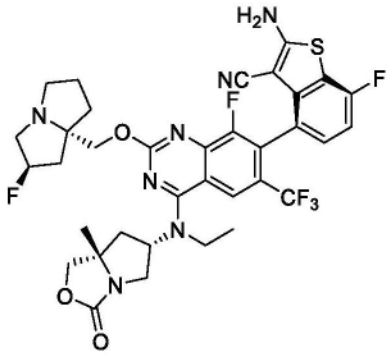
[4111]

789		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.27 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 3H), 2.26-1.95 (m, 5H), 1.45-1.32 (m, 6H), 1.13-1.07 (m, 1H), 1.00-0.89 (m, 2H)。
790		LCMS m/z [M+1]: 764.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.28 (d, J=12.2, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 5.50 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.08 (d, J=35.3, 3H), 4.69 - 4.23 (m, 5H), 3.96 (dd, J=48.8, 9.8, 3H), 3.76 - 3.55 (m, 4H), 2.39 (dd, J=43.1, 32.4, 5H), 2.10 (d, J=55.3, 4H), 1.56 - 1.36 (m, 3H), 1.14 (dt, J=30.2, 7.1, 3H)。
791		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.50-2.35 (m, 5H), 2.21-1.99 (m, 5H), 1.48-1.44 (m, 3H)。

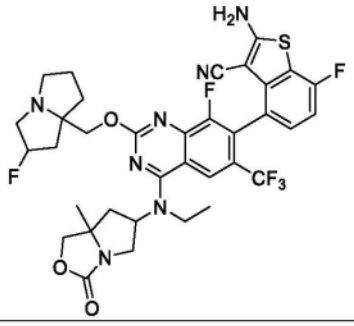
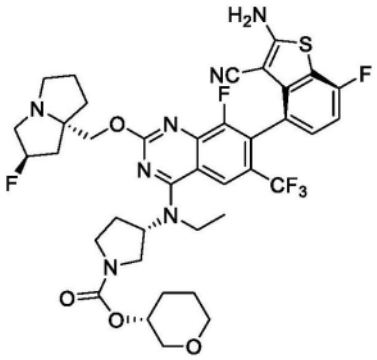
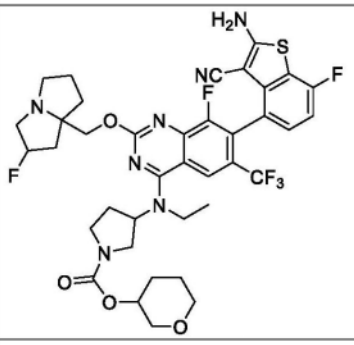
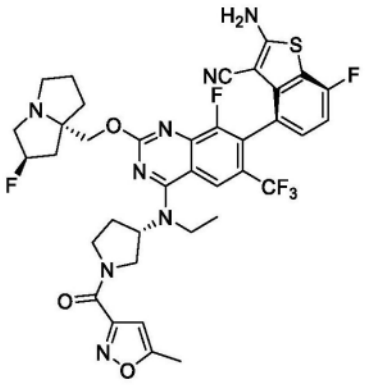
[4112]

791a		
792		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.96-3.72 (m, 4H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.45-1.88 (m, 12H), 1.43-1.28 (m, 3H)。
793		LCMS m/z [M+1]: 785.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (d, J=7.8, 2H), 4.06 (d, J=7.8, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.46 (t, J=6.9, 3H), 0.65 (s, 4H)。
793a		

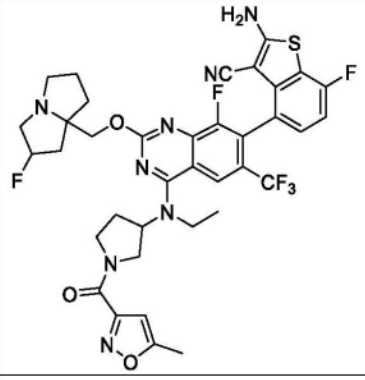
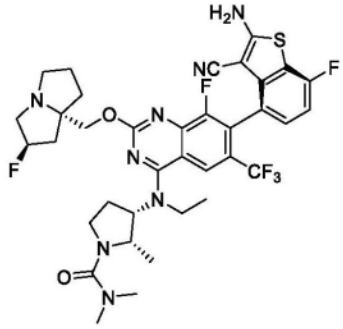
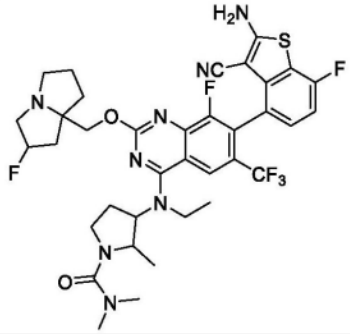
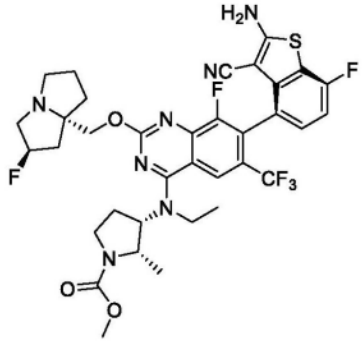
[4113]

794		LCMS m/z [M+1]: 825.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 1H), 6.45 (t, J=74.1, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.43 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.55 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.81 (m, 3H), 1.46 (t, J=6.9, 3H)。
794a		
795		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H)。

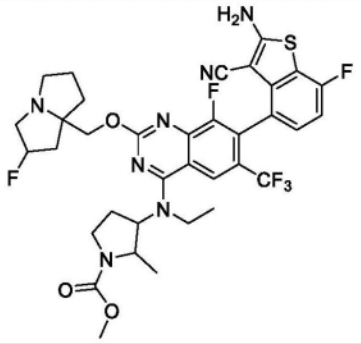
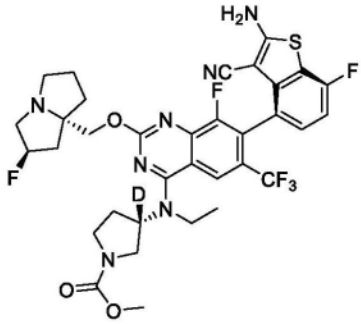
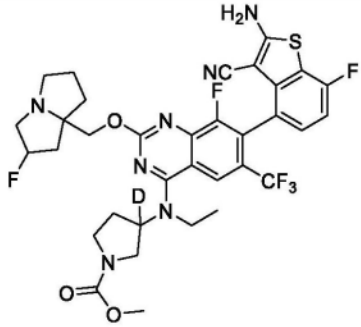
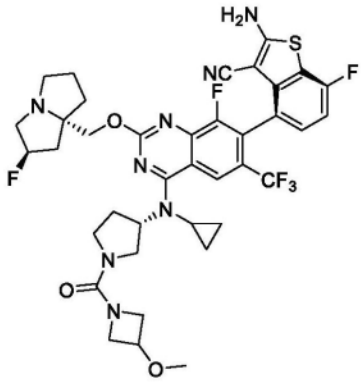
[4114]

795a		
796		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (t, 3H)。
796a		
797		LCMS m/z [M+1]: 784.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.25 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 3.76 (m, 4H), 3.73 - 3.58 (m, 8.9, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.66 - 2.05 (m, 8H), 2.04 - 1.80 (m, 3H), 1.49 (t, J=6.9, 3H)。

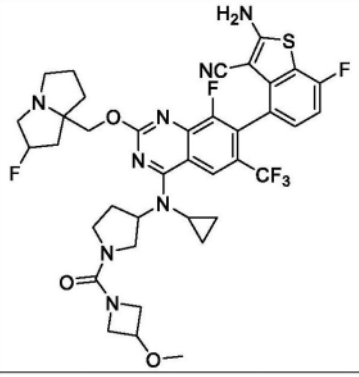
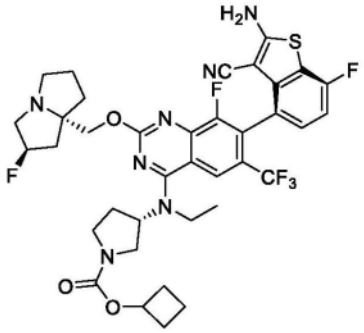
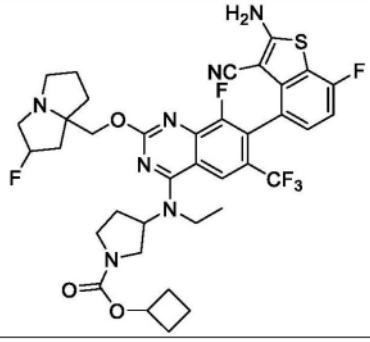
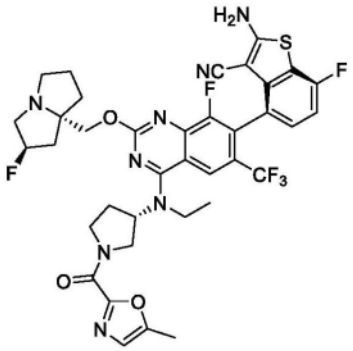
[4115]

797a		
798		LCMS m/z [M+1]: 761.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.43 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.59 (s,1H), 4.40 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.49-2.41 (m,2H), 2.35-2.21 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)。
798a		
799		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.81-4.71 (m,2H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.09-3.86 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.28-2.11 (m,3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.47 (d, 3H)。

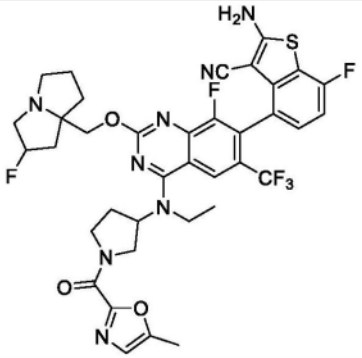
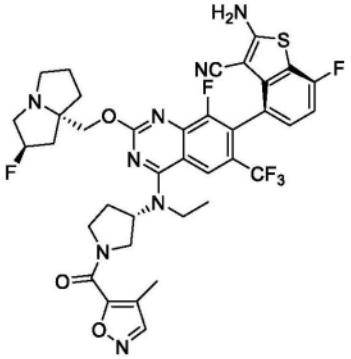
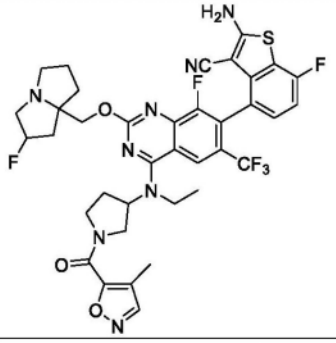
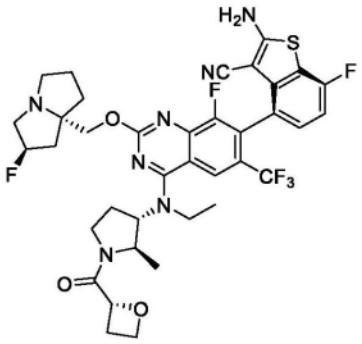
[4116]

799a		
800		LCMS m/z [M+1]: 735.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.378-5.24 (d, J=54.0 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 3H), 3.95-2.95 (m, 1H), 2.50-1.85 (m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
800a		
801		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.87 (s, 1 H), 7.17-7.26 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.38 (s, 0.5 H), 5.24 (s, 0.5 H), 4.73-4.83 (m, 1 H), 4.59 (s, 0.5 H), 4.12-4.30 (m, 4.5 H), 4.02-4.12 (m, 1 H),3.80-3.96(m, 2 H), 3.59-3.76 (m, 2 H),3.41-3.54(m, 2 H), 3.18-3.28 (m, 3 H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.45-2.71 (m, 2 H), 2.14-2.32 (m, 2 H), 1.82-2.06 (m, 3 H), 0.94-1.09 (m, 2 H), 0.63-0.80 (m, 2 H)。

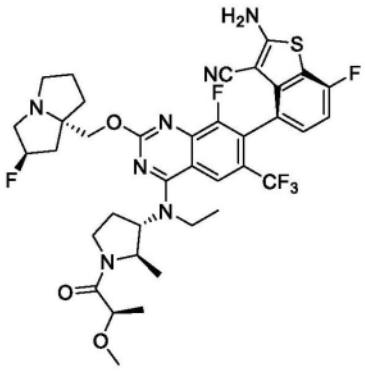
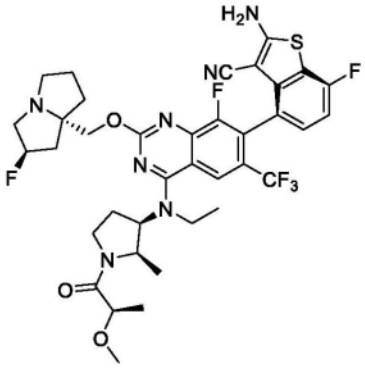
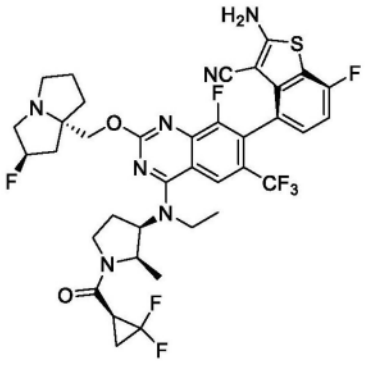
[4117]

801a		
802		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.93-4.97 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 3H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.19-2.47 (m, 6H), 2.09-2.15 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H)。1.60-1.67 (m, 1H), 1.45 (t, 3H)。
802a		
803		LCMS m/z [M+1]: 785.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 2H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.13 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, J=20.6, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.34 (m, 5H), 2.31 - 2.06

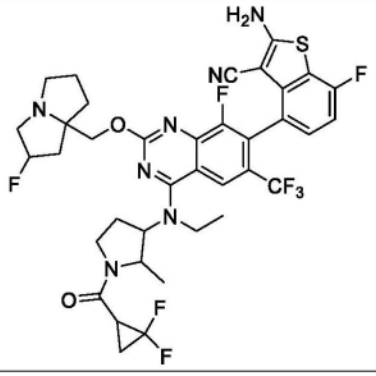
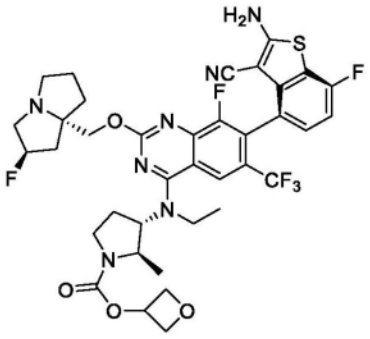
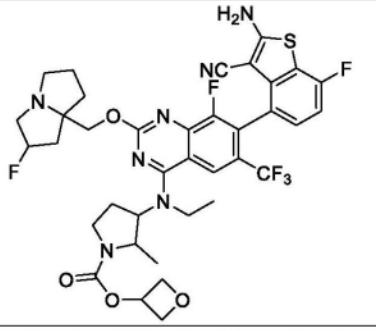
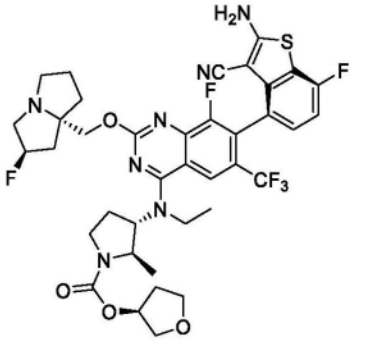
[4118]

		(m, 3H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.59 - 1.43 (m, 3H)。
803a		
804		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.03-5.08 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 3H), 3.80-4.03 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.01(s, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 6H), 1.85-2.07 (m, 3H), 1.45-1.50(m, 3H)。
804a		
805		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.51 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 2.79-3.02 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.21-2.43 (m, 3H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.86-2.03 (m,

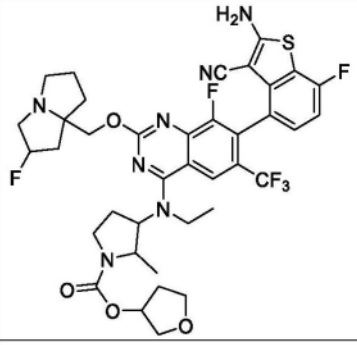
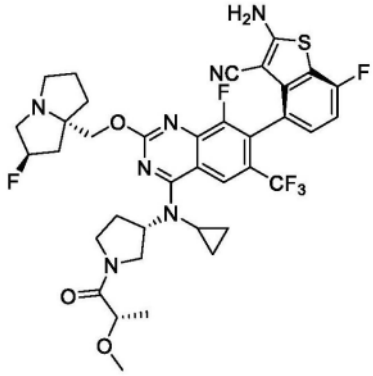
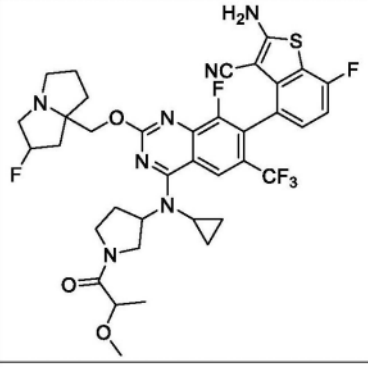
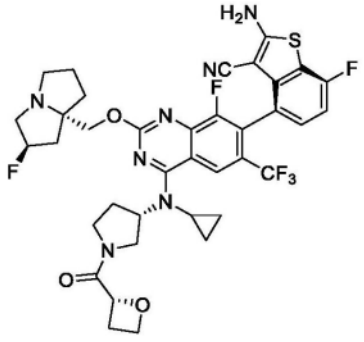
[4119]

		3H), 1.31-1.45 (m, 6H)。
806		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.70-4.76 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.14-4.34 (m, 3H), 3.92-4.08 (m, 1H), 3.50-3.84 (m, 3H), 3.33-3.35 (m, 3H), 3.18-3.27 (m, 3H), 2.99-3.04 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.11-2.36 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 3H), 1.29-1.39 (m, 9H)。
807		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 4.07-4.84 (m, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.11-0.93 (m, 3H)。
808		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.07-4.98 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.85.3.77 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.55-1.24 (m, 6H), 1.10 (d, 1H), 1.01 (d, 1H)。

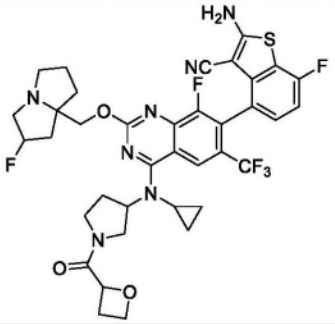
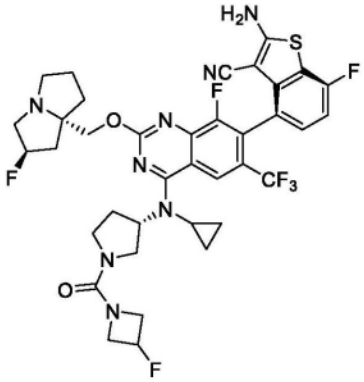
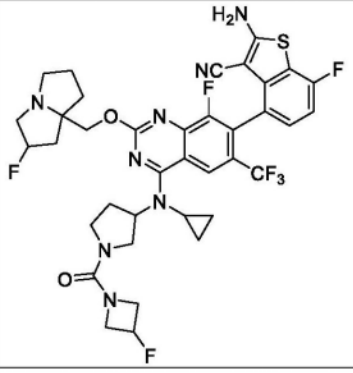
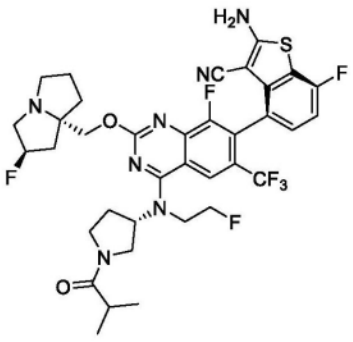
[4120]

808a		
809		LCMS m/z [M+1]: 790.3。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.36 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 3H), 4.38-4.17 (m, 3H), 3.97-3.76 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.27-3.18 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 6H)。
809a		
810		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.30-5.22 (m, 1.5H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.97-3.75 (m, 7H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.36 (d, 3H)。

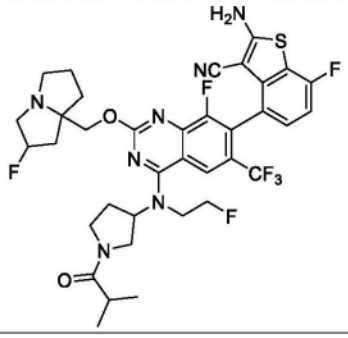
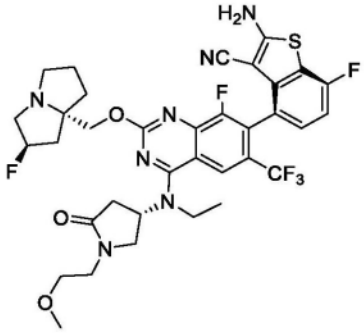
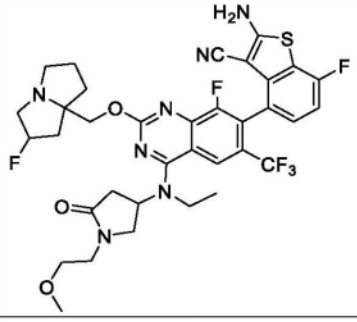
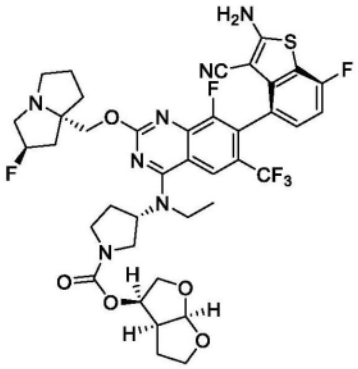
[4121]

810a		
811		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.70 (d, J=4.4, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 5.30 (d, J=13.1, 0.5H), 4.93 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 - 4.07 (m, 4H), 4.07 - 3.96 (m, 0.5H), 3.88 (s, 0.5H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 6H), 3.13 (s, 1H), 2.81 - 1.84 (m, 9H), 1.34 (dd, J=14.1, 6.6, 3H), 1.06 (d, J=7.0, 2H), 0.71 (s, 2H)。
811a		
812		LCMS m/z [M+1]: 772.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.72 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 5.44 (dd, J=23.1, 7.4, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 4.82 - 4.56 (m, 3H), 4.42 (dd, J=26.5, 11.0, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.05 - 1.76 (m, 11H), 1.14 - 0.96 (m, 2H), 0.73 (d, J=4.2, 2H)。

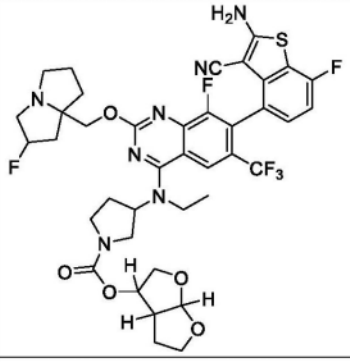
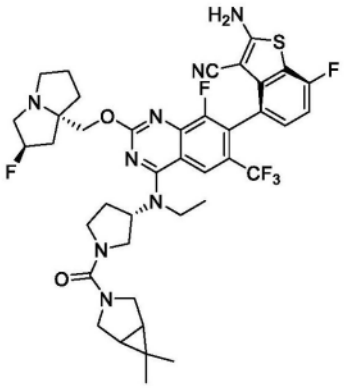
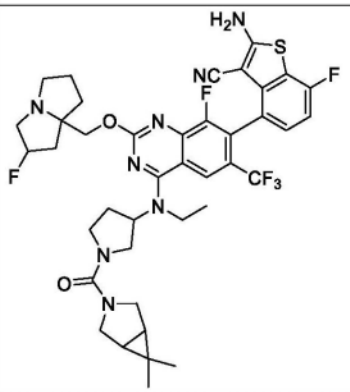
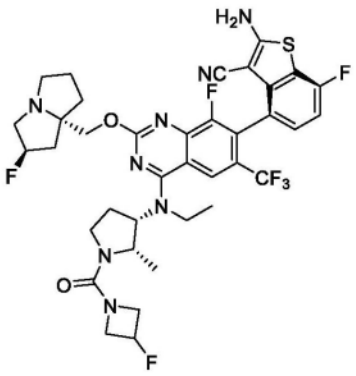
[4122]

812a		
813		LCMS m/z [M+1]: 789.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.71 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 4.9, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.81 (d, J=8.1, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 3H), 4.07 (dd, J=16.3, 8.4, 3H), 3.80 - 3.41 (m, 6H), 3.16 (d, J=27.4, 2H), 2.71 - 1.90 (m, 8H), 1.07 (t, J=16.7, 2H), 0.73 (s, 2H)。
813a		
814		LCMS m/z [M+1]: 764.78 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.92-5.13 (m, 2H), 4.55-4.84 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.12-2.50 (m, 5H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.06-1.19 (m, 6H)。

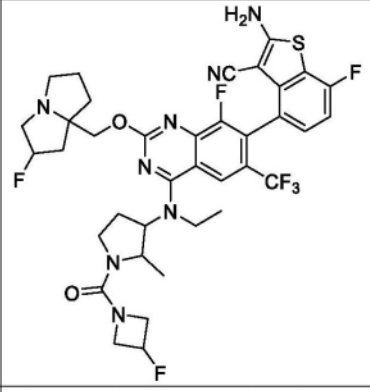
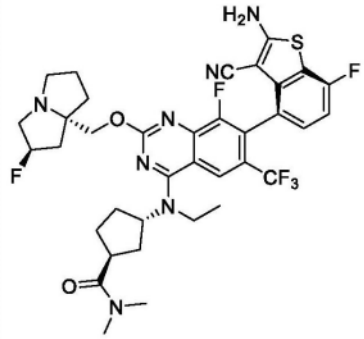
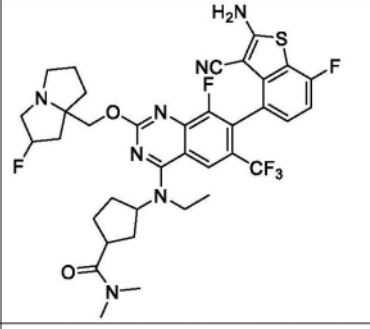
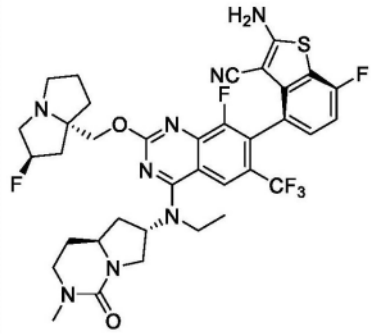
[4123]

814a		
815		LCMS m/z [M+1]: 748.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42-5.36 (m, 0.5H), 5.28-5.23 (m, 0.5H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 3H)。
815a		
816		LCMS m/z [M+1]: 832.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.68 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 4.06-3.74 (m, 8H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.51-2.27 (m, 3H), 2.24-2.07 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H)。

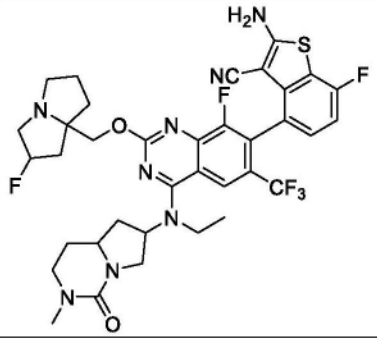
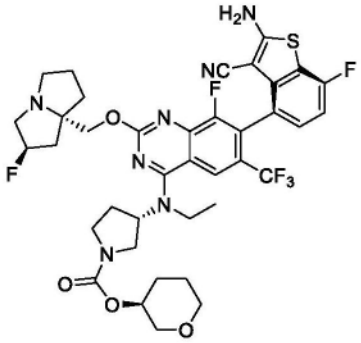
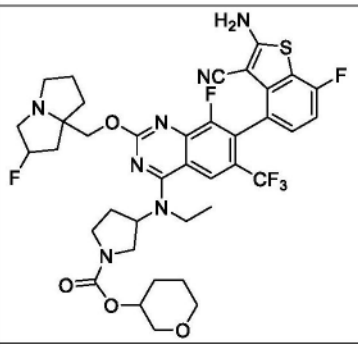
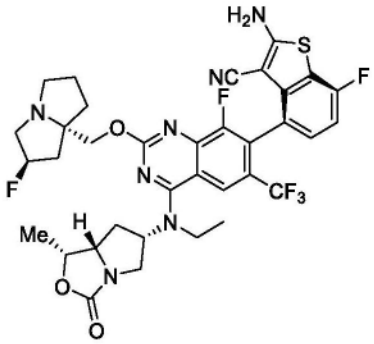
[4124]

816a		
817		LCMS m/z [M+1]: 813.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38-5.35 (m, 0.5H), 5.26-5.21 (m, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。
817a		
818		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.24 (s,1H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.43-4.20 (m, 4H), 4.18-3.97 (m, 3H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.46-2.38 (m,

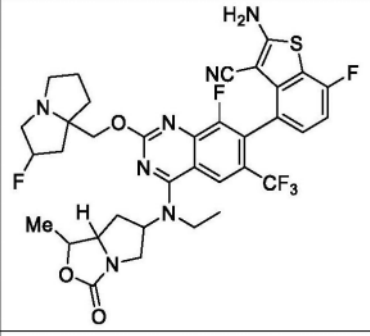
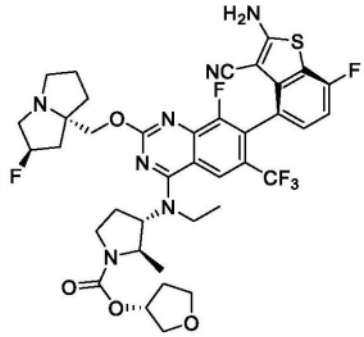
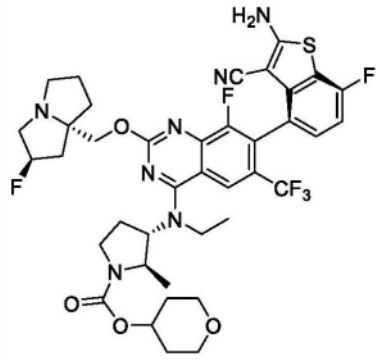
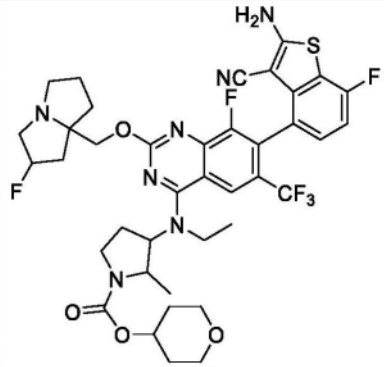
[4125]

		1H),2.33-2.14 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.94-1.87 (m,1H), 1.40 (t, 3H), 1.01 (d, 3H)。
818a		
820		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.23 (s, 1 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 5.40 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 4.25-4.41 (m, 2 H), 3.74-3.94 (m, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H),3.22-3.27 (m, 1 H), 3.01-3.18 (m, 4 H),2.94 (s, 3 H), 1.60-2.46 (m, 13 H), 1.43-1.46 (m, 3 H)。
820a		
821		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.16-8.25 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 5.37 (s, 0.5 H), 5.23 (s, 0.5 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 4.08-4.32 (m, 3 H), 3.71-4.02 (m, 3 H), 3.55-3.67 (m, 1 H),3.39-3.49 (m, 1 H), 3.11-3.28 (m, 4 H),2.98-3.08 (m, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.13-2.66 (m, 6 H), 1.89-2.05 (m, 3 H), 1.58-1.72 (m, 1 H), 1.38-1.48 (m, 3 H)。

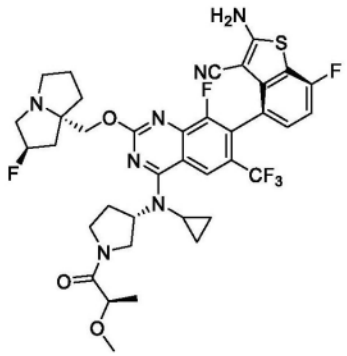
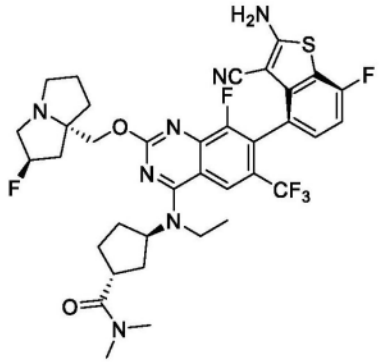
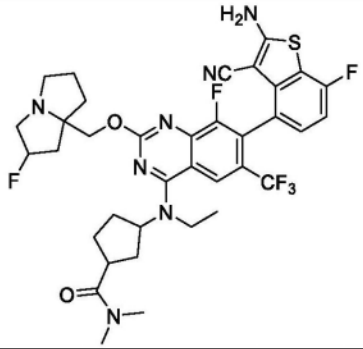
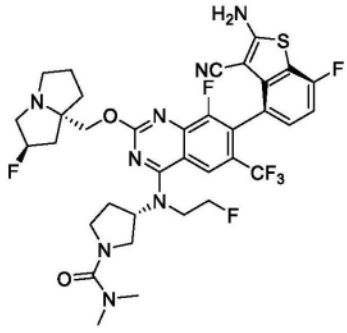
[4126]

821a		
822		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.85-4.00 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.79-2.01 (m, 6H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (t, 3H)。
822a		
823		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.93-4.99 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.48-3.92 (m, 6H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.20-2.63 (m, 5H), 2.01-2.04 (m, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.46-1.52(m,6H)。

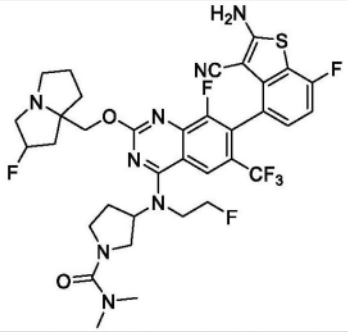
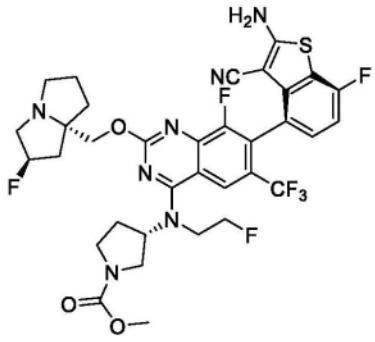
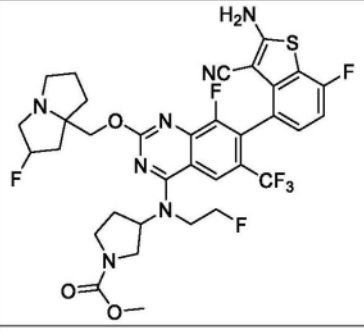
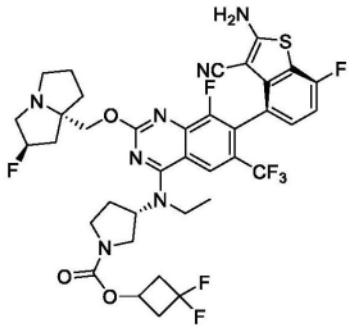
[4127]

823a		
824		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.30-5.23 (m, 1.5H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.96-3.75 (m, 7H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.42 (4, 3H), 1.36 (d, 3H)。
825		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 3H), 3.95-3.77 (m, 5H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.29-2.2.07 (m, 3H), 2.03-1.85 (m, 5H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 6H)。
825a		

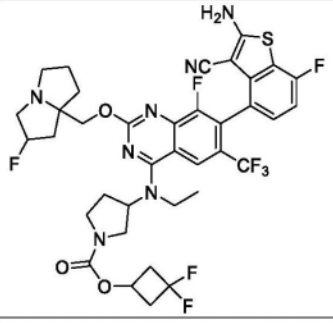
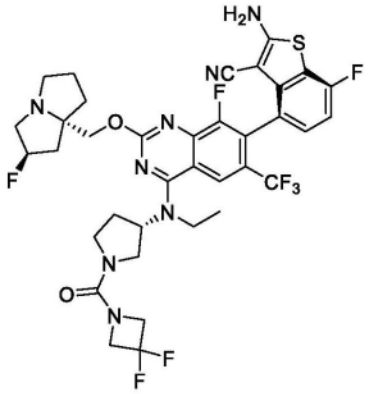
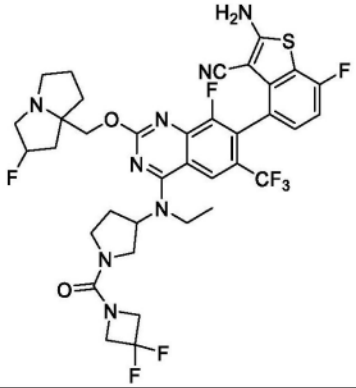
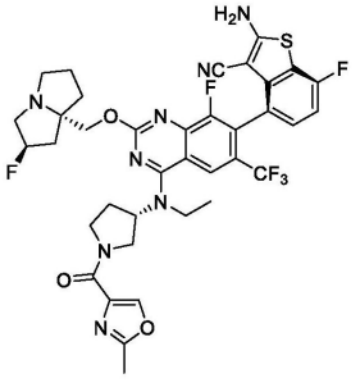
[4128]

826		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73-8.64 (m, 1H), 8.51 (brs, 0.34H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 0.55H), 5.25 (s, 0.52H), 4.85-4.71 (m, 1H), 4.39-4.04 (m, 4H), 4.02-3.59 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.74-2.52 (m, 2H), 2.34-1.88 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 3H), 1.12-0.93 (m, 2H), 0.88-0.64 (m, 2H)。
827		LCMS m/z [M+1]: 746.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.46 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 5.02 (s, 1H), 4.43 (dd, J=60.7, 11.2, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.60 - 1.67 (m, 13H), 1.46 (t, J=6.9, 3H)。
827a		
828		LCMS m/z [M+1]: 765.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.27 (s, 0.5H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (d, J=4.6, 0.5H), 4.66 (s, 0.5H), 4.32 (dd, J=38.4, 10.6, 2H), 4.20 - 3.99 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.53 (dd, J=20.1, 12.0, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (s, 1H),

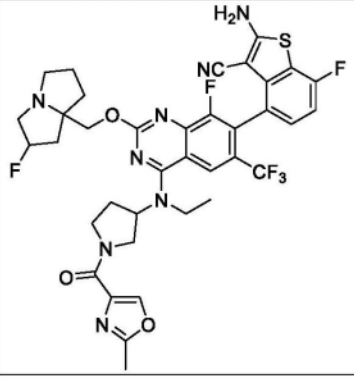
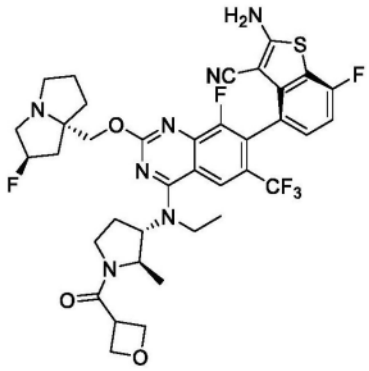
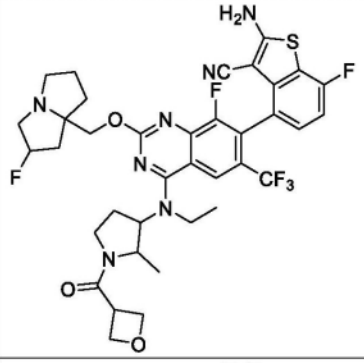
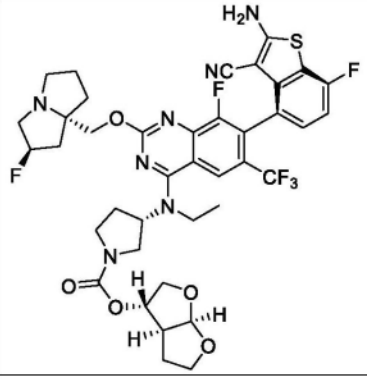
[4129]

		3.01 - 2.69 (m, 6H), 2.41 - 1.87 (m, 8H)。
828a		
829		LCMS m/z [M+1]: 752.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.78 (d, J=3.9, 0.5H), 4.66 (d, J=3.5, 0.5H), 4.31 (dd, J=32.2, 10.9, 2H), 4.10 (d, J=25.6, 2H), 3.89 (dd, J=11.3, 8.0, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 5H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.41 - 1.92 (m, 8H)。
829a		
830		LCMS m/z [M+1]: 810.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.25H), 4.97-5.07 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.82-3.99 (m, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.37-3.62 (m, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.96-3.09 (m, 3H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.09-2.53 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.84-1.94 (m,

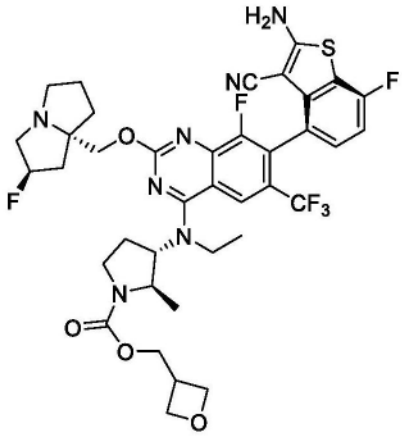
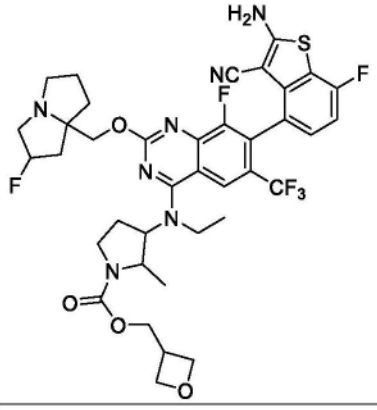
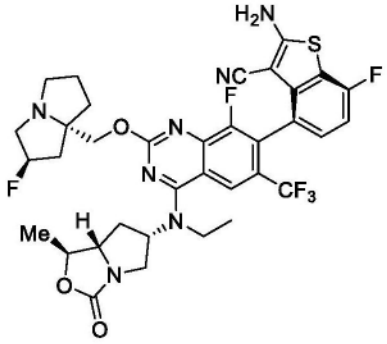
[4130]

		1H), 1.44 (t, 3H)。
830a		
831		LCMS m/z [M+1]: 795.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.00 (t, 1H), 4.29-4.49 (m, 6H), 3.83-3.92 (m, 3H), 3.72 (t, 1H), 3.40-2.62 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 4H), 2.20 (t, 1H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.47 (t, 3H)。
831a		
832		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.59 (s, 0.5H), 4.38-4.50 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.81-4.02 (m, 3.5H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.45-2.49 (m, 3H), 2.22-2.40 (m, 3H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.46-1.52 (m,

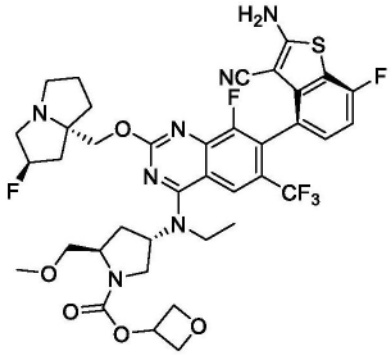
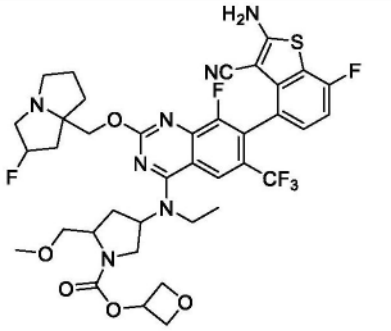
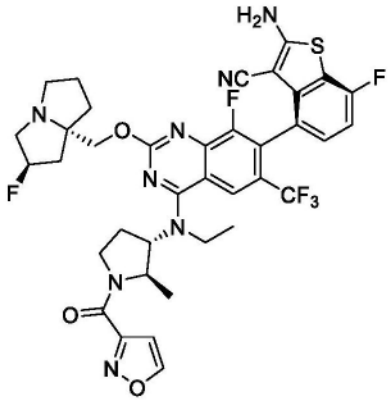
[4131]

		3H)。
832a		
833		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.65-4.49 (m, 2H), 4.36-4.08 (m, 3H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 6H)。
833a		
834		LCMS m/z [M+1]: 832.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.96-5.03 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 6H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.12-3.26 (m,

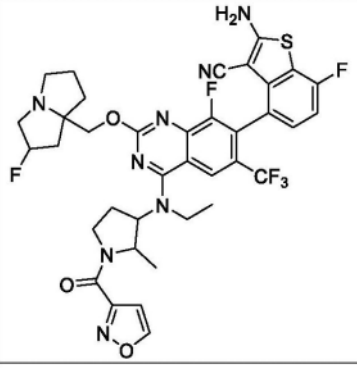
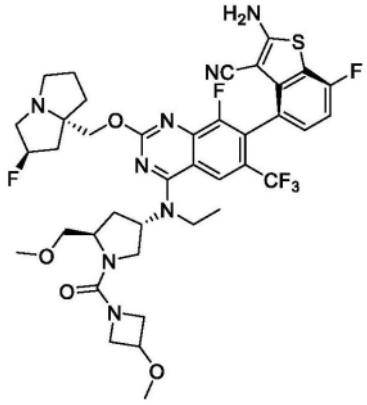
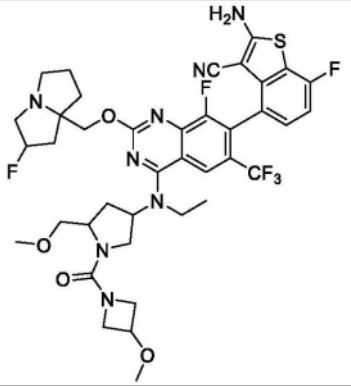
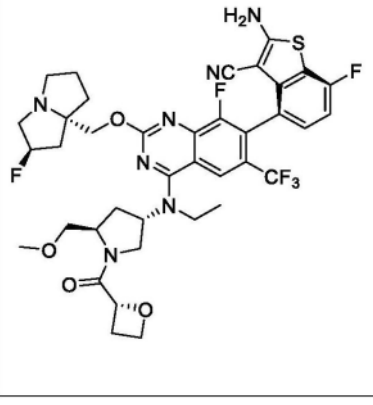
[4132]

		3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 4H), 1.44 (t, 3H)。
835		LCMS m/z [M+1]: 804.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.81 (s, 2H), 4.52-4.66 (m, 4H), 4.20-4.30 (m, 4H), 3.79-3.91 (m, 3H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 3H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.36-1.44 (m, 6H)。
835a		
836		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.43 (s, 0.6H), 5.29 (s, 0.5H), 4.88 (m, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 6H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.52-1.49 (m, 6H)。

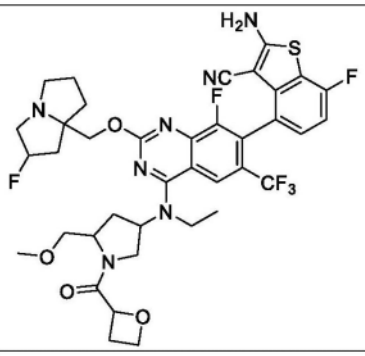
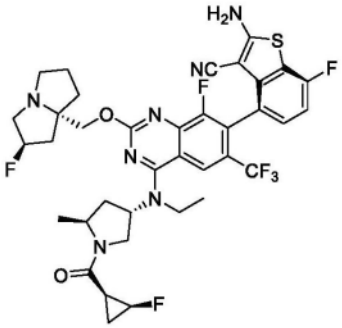
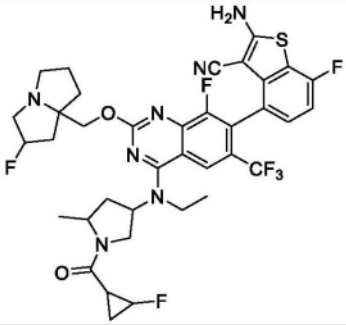
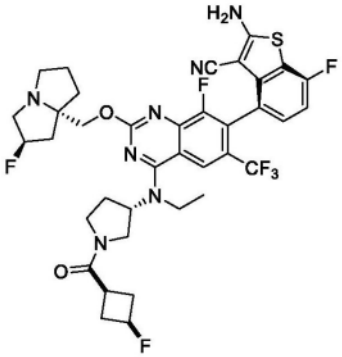
[4133]

837		LCMS m/z [M+1]: 820.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.45-5.34 (m, 2.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.31-4.17 (m, 3H), 3.95-3.56 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-1.84 (m, 8H), 1.45-1.37 (m, 3H)。
837a		
838		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84-8.77 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 8.41 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 5.18-5.07 (m, 1H), 5.82-4.74 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.268-3.56 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 6H)。

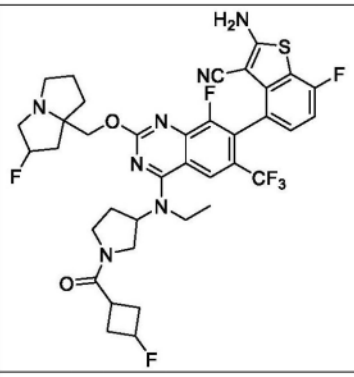
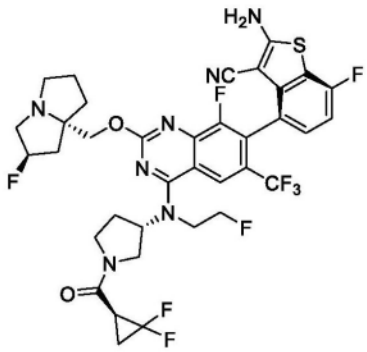
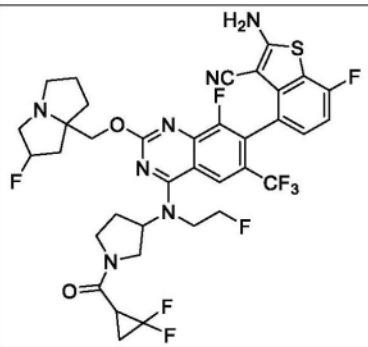
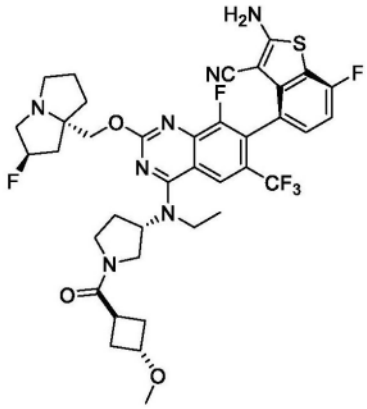
[4134]

838a		
839		LCMS m/z [M+1]: 833.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.21 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.38 - 5.23 (m, 2H), 4.37 (d, J=4.0, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 5H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.53 (m, 3H), 3.43 (dd, J=9.4, 2.7, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (dd, J=12.1, 9.1, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.58 (dt, J=18.9, 9.4, 1H), 2.42 - 1.75 (m, 8H), 1.42 (t, J=6.9, 3H)。
839a		
840		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (d, J=5.5, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.47 - 5.20 (m, 3H), 4.75 - 4.57 (m, 2.5H), 4.50 (d, J=8.7, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.79 (ddt, J=25.4, 20.2, 8.9, 5H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J=11.4, 8.4, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.82 - 2.54 (m, 2H),

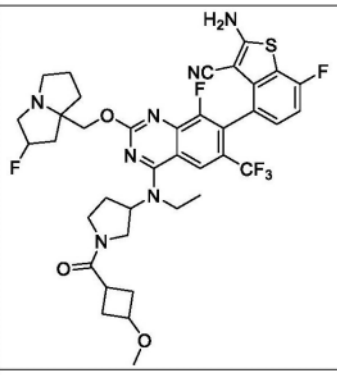
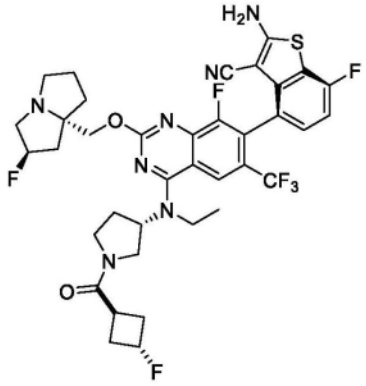
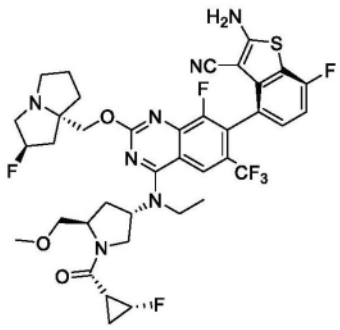
[4135]

		2.40 - 1.80 (m, 8H), 1.42 (dd, J=13.7, 6.8, 3H)。
840a		
841		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.14-8.32 (m, 1 H), 7.16-7.30 (m, 1 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 5.41 (s, 0.5 H), 5.22-5.35 (m, 1.5 H), 4.88-5.01 (m, 1 H), 4.74-4.84 (m, 1 H), 4.51-4.69 (m, 1 H), 4.22-4.43 (m, 3 H),3.77-3.95(m, 3 H), 3.33-3.49 (m, 2 H),3.02-3.14(m, 1 H), 2.62-2.76 (m, 1 H), 1.92-2.39 (m, 8H), 1.56-1.83 (m, 2 H), 1.45-1.52 (m, 2 H), 1.31-1.44 (m, 3 H), 1.21-1.31 (m, 3 H)。
841a		
842		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.24 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.09-4.96 (m,1H), 4.61-4.56 (m, 0.5H), 4.40-4.22 (m, 2.5H), 4.15-3.76 (m, 5H), 3.74-3.33 (m, 5H), 3.10 (s, 1H), 2.65-2.24 (m, 6H), 2.23-1.99 (m, 4H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.83-1.63 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 3H)。

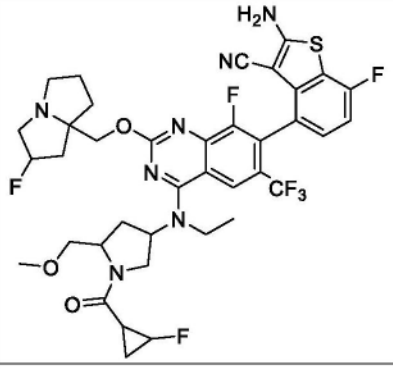
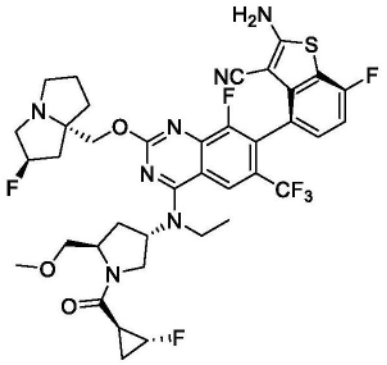
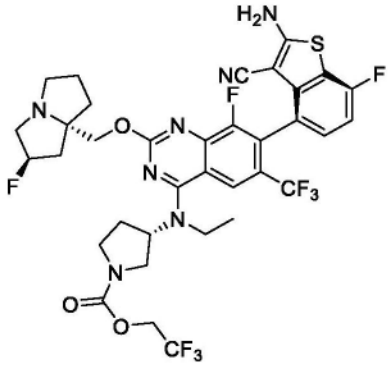
[4136]

842a		
843		LCMS m/z [M+1]: 798.22 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.03 (m, 1H), 4.84-4.68 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.22-4.02 (m, 4H), 3.97-3.70 (m, 3H), 3.68-3.48 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.53-1.78 (m, 10H)。
843a		
844		LCMS m/z [M+1]: 788.20 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.06-4.97 (m,1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.67-3.39 (m, 3H), 3.23 (d, 6H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.62-2.29 (m, 5H), 2.28-2.18 (m,3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.50-1.40 (m,3H)。

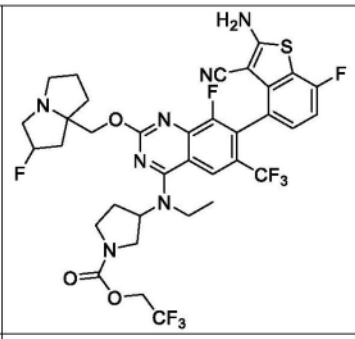
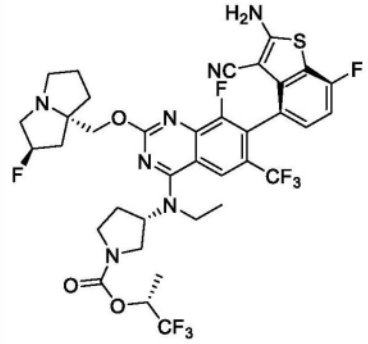
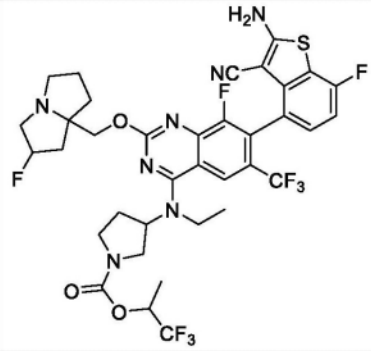
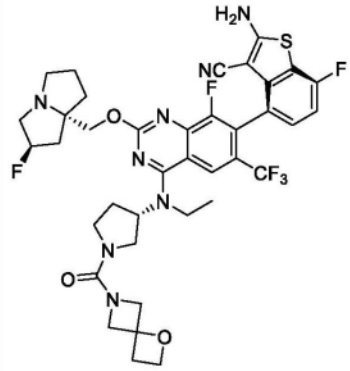
[4137]

844a		
846		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04-6.98 (t, 1H), 5.42-5.38 (m, 0.5H), 5.28-5.24 (m, 0.5H), 5.24-5.19 (m, 0.5H), 5.10-5.06 (m, 0.5H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 3H), 3.65-3.32 (m, 5H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.68-2.23 (m, 8H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H)。
847		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.83 - 4.74 (m, 0.5H), 4.59 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 3.89 (ddd, J = 18.7, 14.7, 7.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 0.5H), 3.46 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 0.5H), 3.36 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.17 (dd, J = 22.7, 8.6 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 41.4, 21.8, 10.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 1.81 (m, 6H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16 -

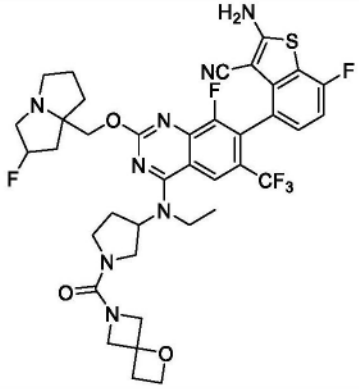
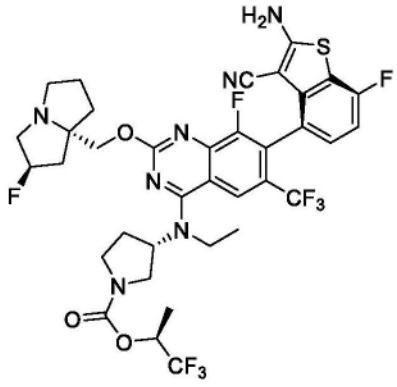
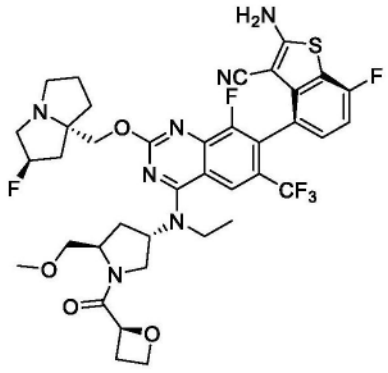
[4138]

		0.91 (m, 2H)。
847a		
848		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.44 (m, 1.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.93 (s, 0.5H), 4.76(s, 0.5H), 4.68 (s, 0.5H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (s, 0.5H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.76-3.97 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 0.5H), 3.42-3.47 (m, 0.5H), 3.35 (d, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 1H), 2.43-2.89 (m, 2H), 2.08-2.38 (m, 5H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 2H)。
849		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 3H), 3.68-3.41 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.45 (t, 3H)。

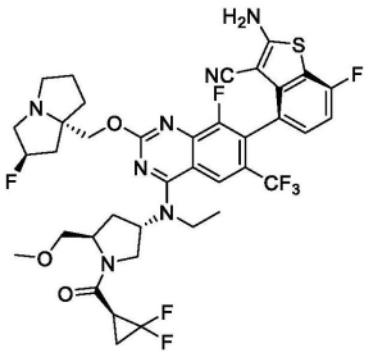
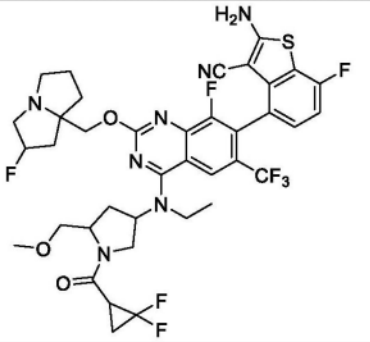
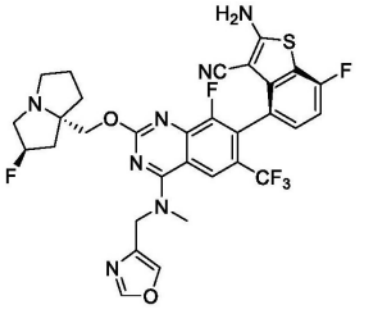
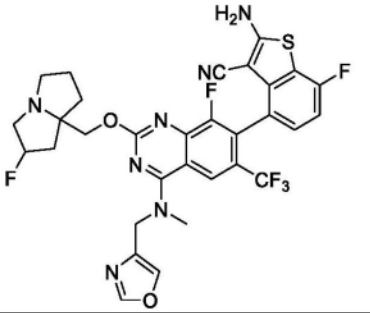
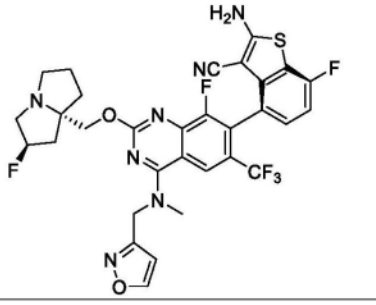
[4139]

849a		
850		LCMS m/z [M+1]: 816.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.34-5.28 (m, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 6H)。
850a		
851		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.48-2.26 (m, 4H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.48 (t,

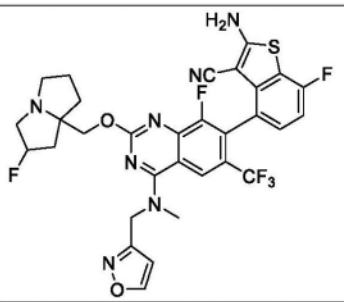
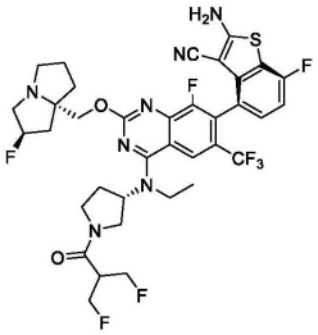
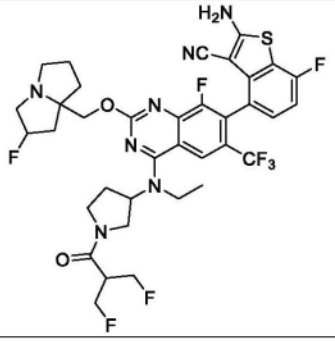
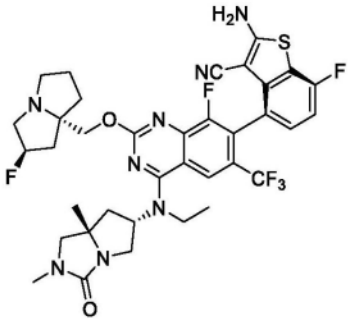
[4140]

		3H)。
851a		
852		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.23 (s, 0.5H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.33-2.08 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.53-1.33 (m, 6H)。
853		LCMS m/z [M+1]: 804.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.66-5.59 (m, 0.5H), 5.47-5.42 (m, 0.5H), 5.39-5.29 (m, 2H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.34 (d, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 4H), 2.13-1.91 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 3H)。

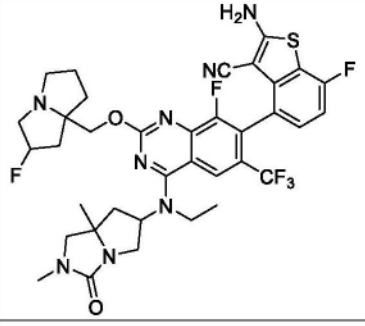
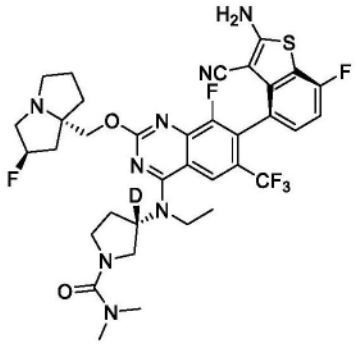
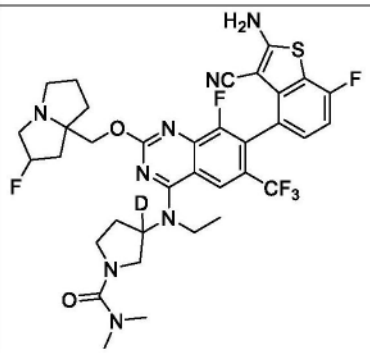
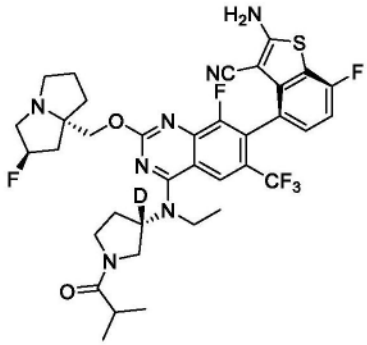
[4141]

854		LCMS m/z [M+1]: 824.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 4.56-4.28 (m, 3H), 4.11-3.38 (m, 8H), 3.35 (d, 3H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.47-1.71 (m, 10H), 1.49-1.36 (m, 3H)。
854a		
855		LCMS m/z [M+1]: 674.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.96 (s, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 3H)。
855a		
856		LCMS m/z [M+1]: 674.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.14 (d, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.12-3.27

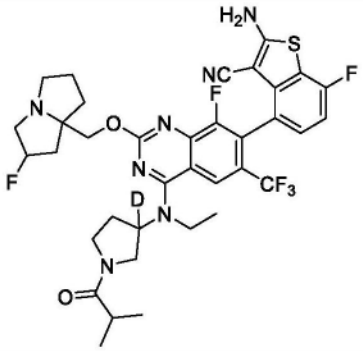
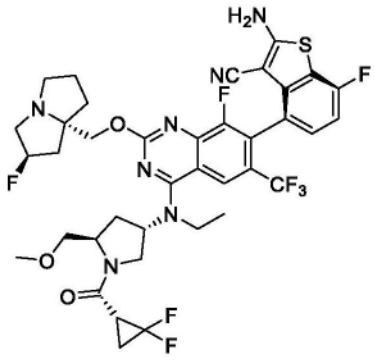
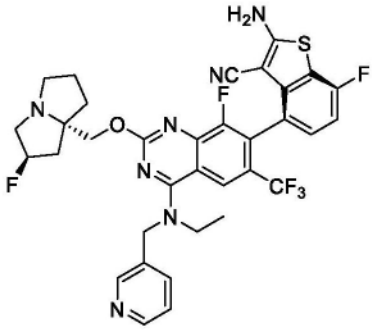
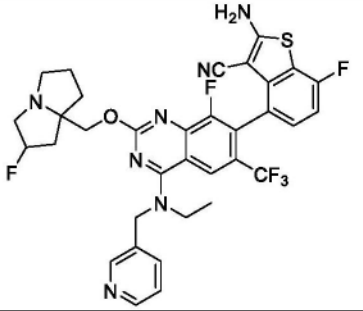
[4142]

		(m, 3H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 3H)。
856a		
857		LCMS m/z [M+1]: 782.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.26 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H),5.04-5.06 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 3H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.56-3.90 (m, 6H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.05-2.56 (m, 8H), 1.43-1.51 (m, 3H)。
857a		
858		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 3H), 3.24-3.25 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.18-2.49 (m, 5H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.28-

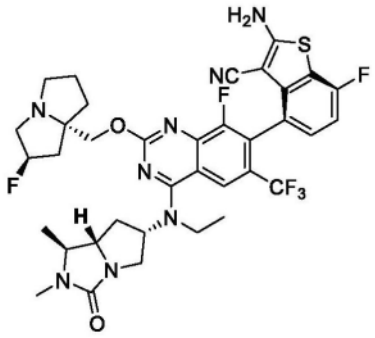
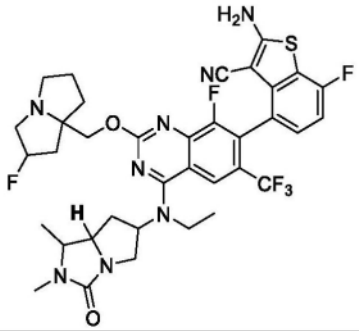
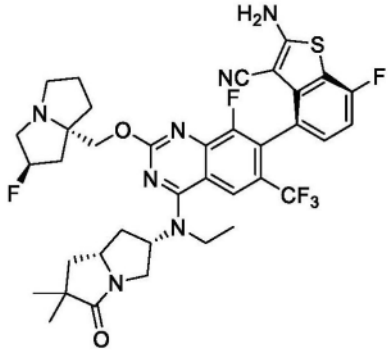
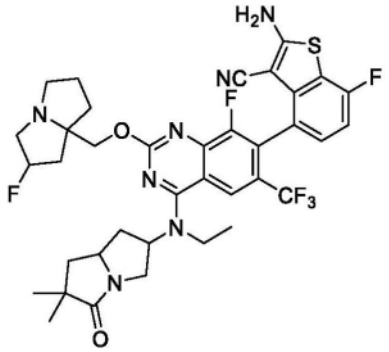
[4143]

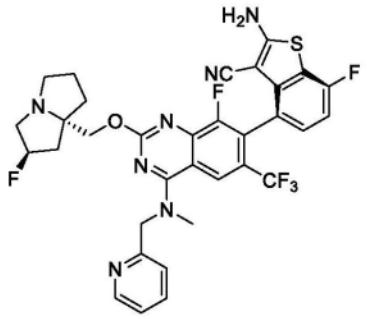
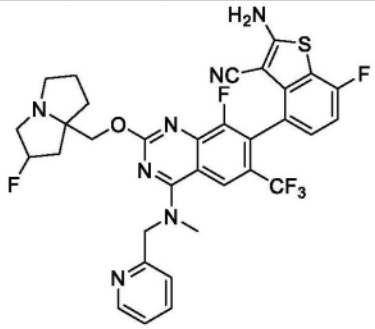
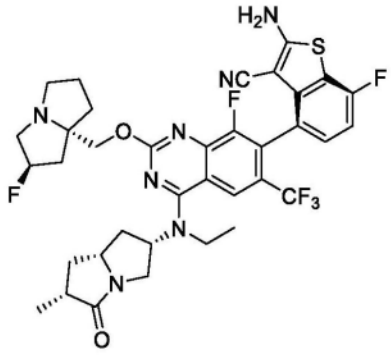
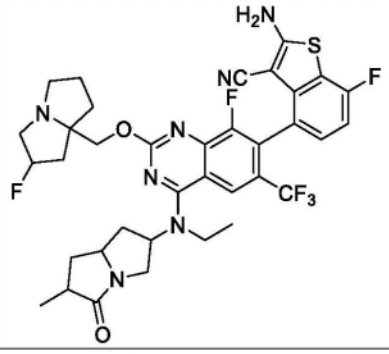
		1.36 (m, 6H)。
858a		
859		LCMS m/z [M+1]: 748.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.24 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.26-3.20 (m, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33-1.86 (m, 8H), 1.45(t, J=7.2 Hz, 3H)。
859a		
860		LCMS m/z [M+1]: 747.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.24 (d, J=6.0, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.38-5.24 (d, J=53.6 Hz, 1H), 4.31- 4.22 (m, 2H), 4.16 - 3.81 (m, 4H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.09-2.09 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.51 - 2.01 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 3H)。

[4144]

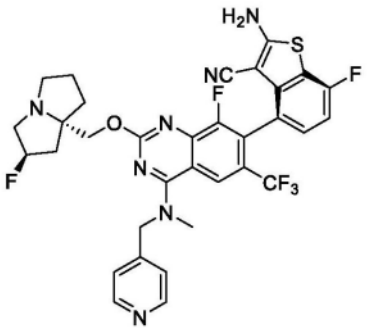
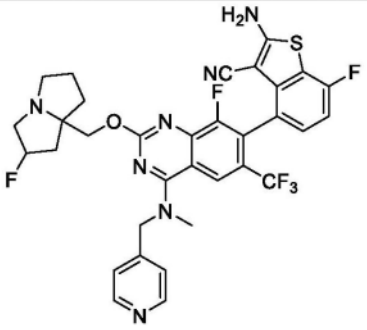
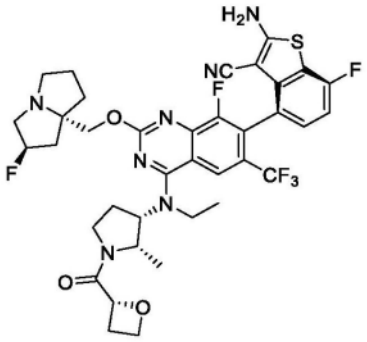
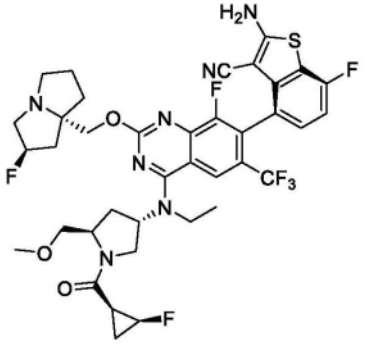
860a		
861		LCMS m/z [M+1]: 824.26 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.37 (s, 1.5H), 4.59-4.41 (m, 2.5H), 4.40-4.38 (m, 0.5H), 4.16-3.45 (m, 9H), 3.45-3.30 (m, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 0.5H), 2.76-2.73 (m, 1.5H), 2.41-1.79 (m, 9H), 1.47-1.44 (m, 3H)。
862		LCMS m/z [M+1]: 698.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.65(s, 1 H), 8.50-8.51 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 6.96-7.04 (m, 1 H), 5.44 (s, 0.5 H), 5.31 (s, 0.5 H), 5.11-5.19 (m, 2 H), 4.21-4.40 (m, 2 H), 3.91-4.04 (m, 2 H), 3.39-3.64 (m, 3 H),3.12-3.20 (m, 1 H), 1.90-2.41 (m, 6 H),1.51-1.62 (m, 3 H)。
862a		

[4145]

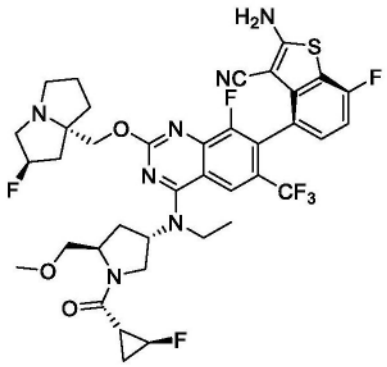
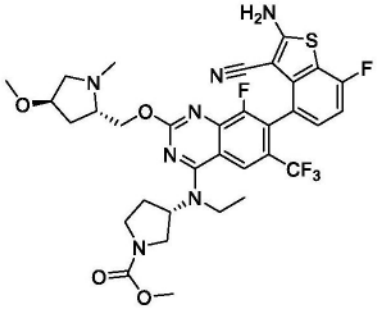
863		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.99-7.03 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.16-5.23 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.58-3.82 (m, 4H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.90-2.38 (m, 9H), 1.12-1.41 (m, 6H)。
863a		
864		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12.9 Hz, 6H)。
864a		

	865		LCMS m/z [M+1]: 684.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 5.16 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17-3.27 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H)。
	865a		
[4146]	866		LCMS m/z [M+1]: 744.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.34 - 4.04 (m, 3H), 3.94 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 1.83 (m, 8H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。
	866a		

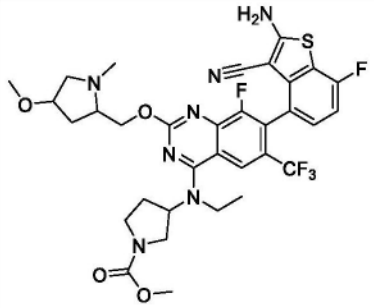
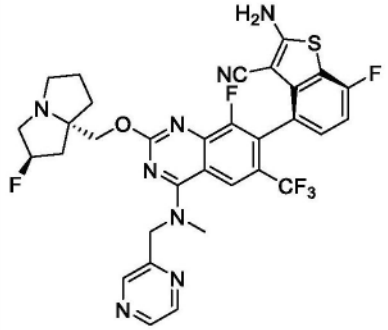
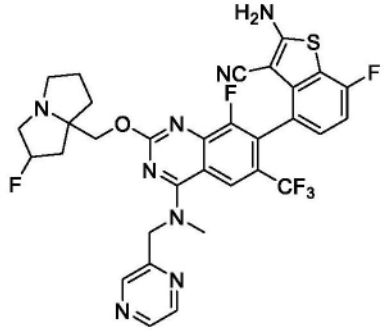
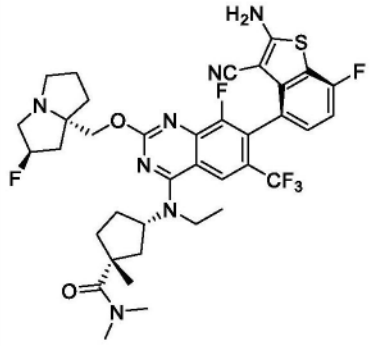
[4147]

867		LCMS m/z [M+1]: 684.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.48(s, 0.5H), 5.15-5.31(m, 2H), 5.11 (s, 0.5H), 4.11 (dd, J = 32.7, 10.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 3H), 3.16 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 2.02 (ddd, J = 91.8, 46.8, 27.6 Hz, 8H)。
867a		
868		LCMS m/z [M+1]: 774.30 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.35-5.32 (m,0.5H), 5.13-5.10 (m, 0.5H), 4.82-4.70 (m, 3H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.78-2.45 (m, 5H), 2.42-2.26 (m,3H), 2.22-1.99 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.10-0.93 (m,3H)。
869		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.39-5.46 (m, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.94-4.96 (m, 0.5H), 4.76-4.81 (m, 0.5H), 4.62-4.68 (m, 0.5H), 4.59 (s, 1H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.78-

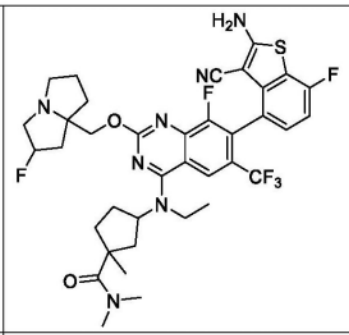
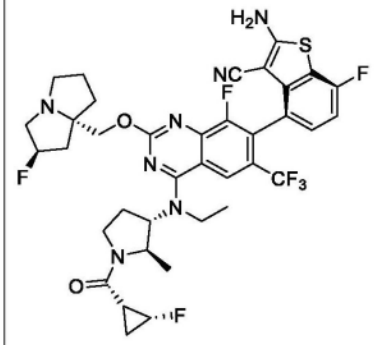
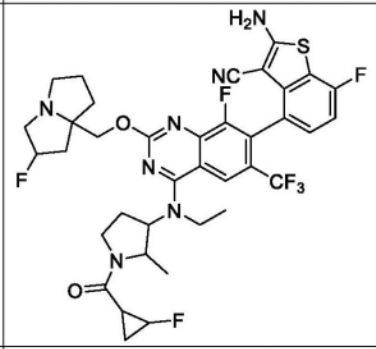
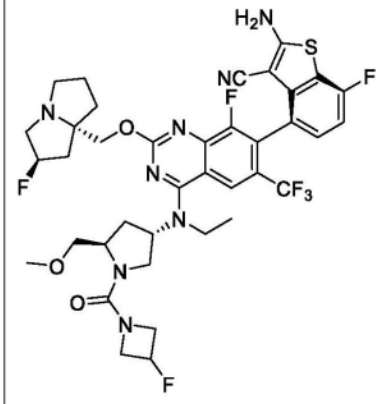
[4148]

		3.91 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 3H), 1.37-1.51 (m, 3H), 1.03-1.18 (m, 2H)。
870		LCMS m/z [M+1]: 806.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36-5.42 (m, 1.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.80-4.85 (m, 0.5H), 4.58-4.74 (m, 1.5H), 4.39-4.44 (m, 0.5H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 0.5H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.69-3.89 (m, 2.5H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 0.5H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.63-2.79 (m, 1H), 1.85-2.51 (m, 9H), 1.38-1.47 (m, 3H), 1.23-1.33 (m, 2H)。
871		LCMS m/z [M+1]: 720.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.66 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.61 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

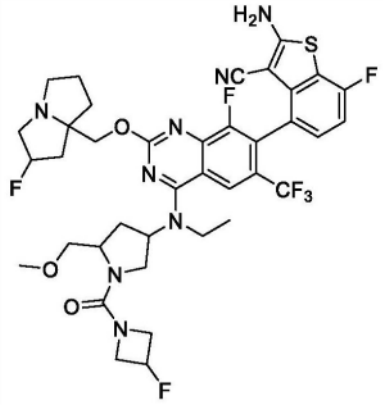
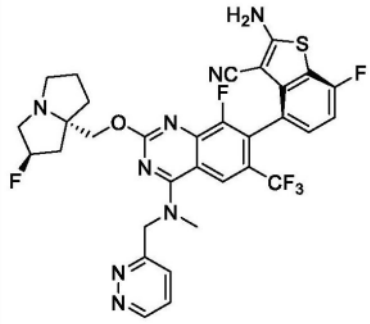
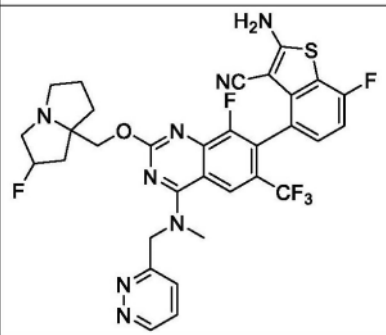
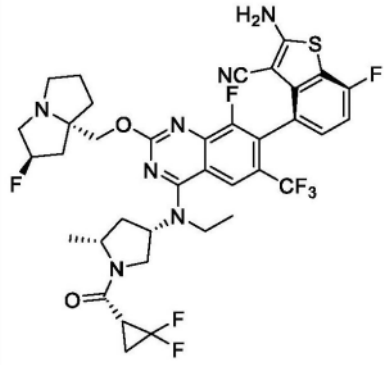
[4149]

871a		
872		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 0.5H), 4.09 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H)。
872a		
873		LCMS m/z [M+1]: 760.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (brs, 0.48H), 8.22 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 0.51H), 5.30 (s, 0.52H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.49-4.28 (m, 2H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 7H), 2.61-1.88 (m, 11H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 6H)。

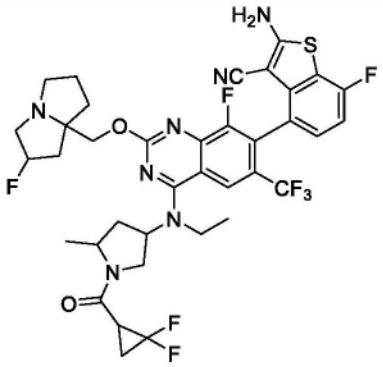
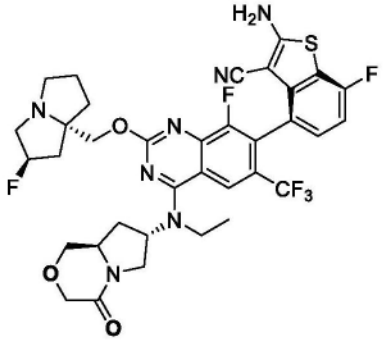
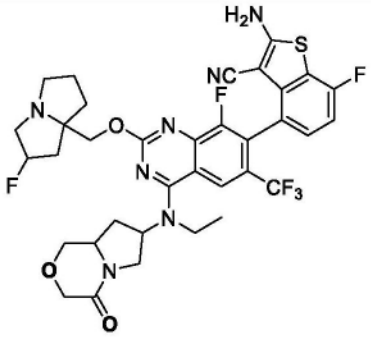
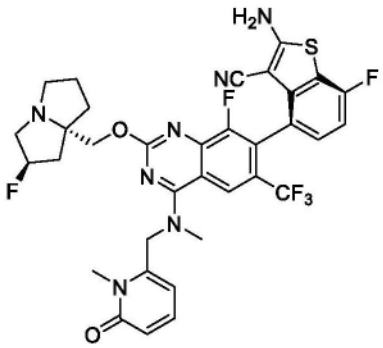
[4150]

873a		
874		LCMS m/z [M+1]: 776.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 2H), 4.37-4.07 (m, 3H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.55-3.33 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.13-1.86 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H), 1.13-1.05 (m, 1H)。
874a		
875		LCMS m/z [M+1]: 821.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.30-5.36 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 43.6-4.44 (m, 2H), 4.23-4.28 (d, 1H), 4.18-4.22 (d, 1H), 3.98-4.12 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.79 (t, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.42-3.44(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.96-2.99(m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.09-

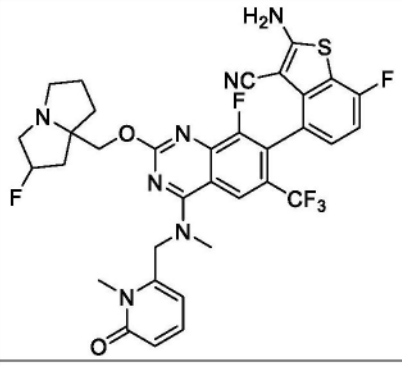
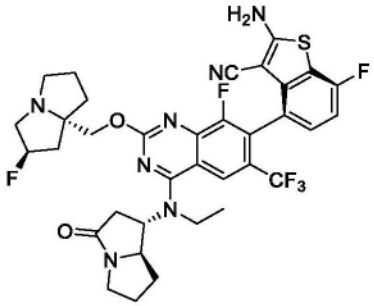
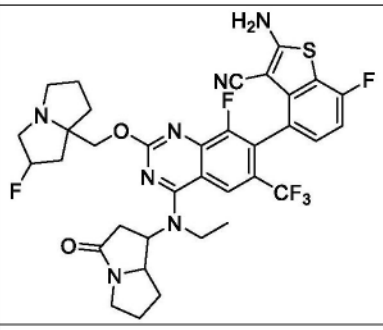
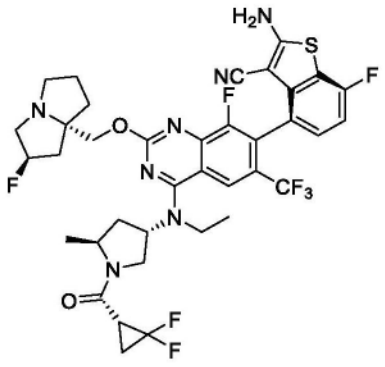
[4151]

		2.31 (m, 5H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.31(t, 3H)。
875a		
876		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14-9.15 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 2.5H),5.21 (s, 0.5H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H)。
876a		
877		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 5.39-5.33 (m, 0.5H), 5.25-5.19 (m, 0.5H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.41-4.05 (m, 4H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 3H), 3.07-2.86 (m, 2H), 2.82-2.61 (m, 1H), 2.38-1.71 (m, 10H), 1.57-1.38 (m, 6H)。

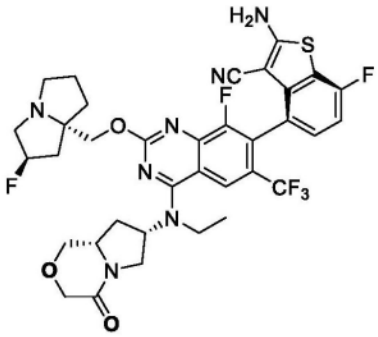
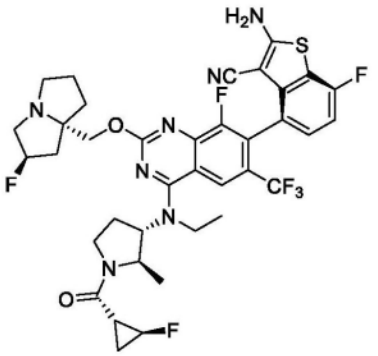
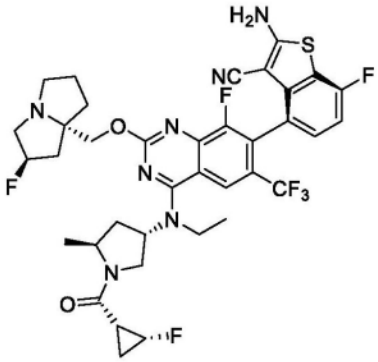
[4152]

877a		
878		LCMS m/z [M+1]: 746.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (s, 1 H), 7.16-7.24 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 5.39 (s, 0.5 H), 5.25 (s, 0.5 H), 4.63-4.80 (m, 2 H), 3.99-4.44 (m, 6 H), 3.80-3.95 (m, 2 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 3.32-3.49 (m, 2 H), 3.20-3.28 (m, 2 H),3.01-3.10 (m, 1 H),1.89-2.45 (m, 8 H),1.40-1.58 (m, 3 H)。
878a		
879		LCMS m/z [M+1]: 714.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 6.43-6.58 (m, 2H), 5.31 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.10 (s, 2H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.57-3.66 (m, 6H), 3.11-3.21 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 1.80-2.20 (m, 6H)。

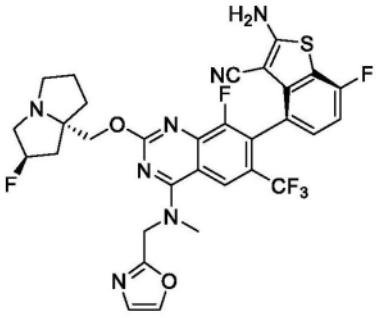
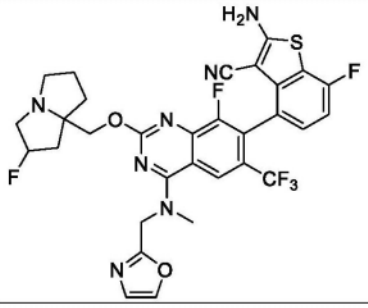
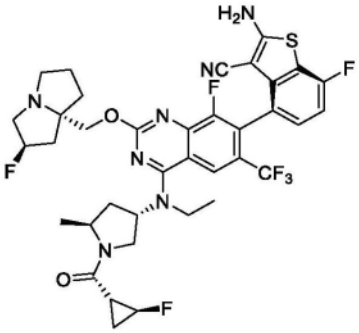
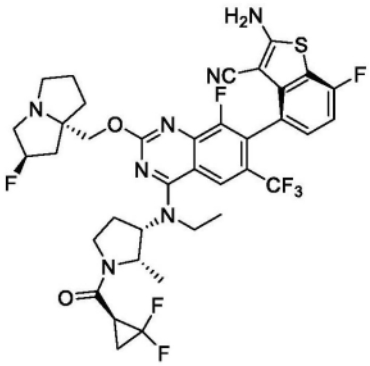
[4153]

879a		
880		LCMS m/z [M+1]: 730.23 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.44-4.17 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.83-3.57 (m, 2H), 3.57-3.30 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 9H), 1.53-1.49 (m, 4H)。
880a		
881		LCMS m/z [M+1]: 794.24 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.23 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.35-5.18 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.21-4.13(m, 2H), 4.04-3.77 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 0.5H), 2.29-2.25 (m, 0.5H), 2.14-1.89 (m, 9H), 1.46-1.25 (m, 6H)。

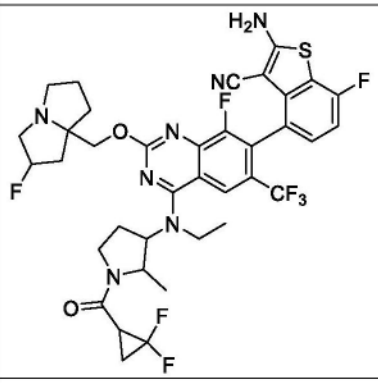
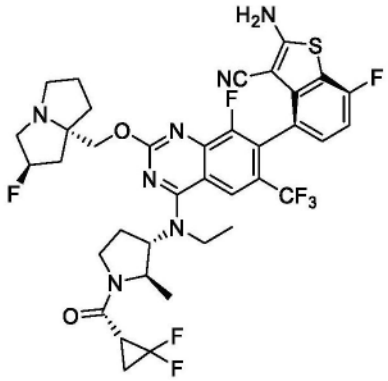
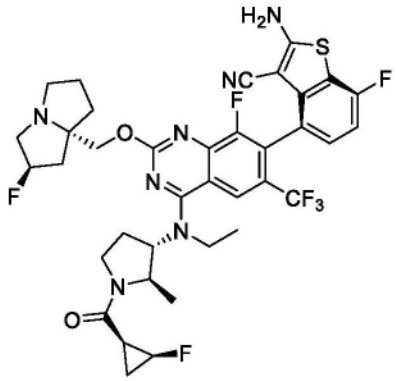
[4154]

882		LCMS m/z [M+1]: 746.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 5H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.49 (t, 3H)。
883		LCMS m/z [M+1]: 776.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.21 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s,0.5H), 4.96 (s, 0.5H), 4.82-4.77 (m,0.5H), 4.73-4.66 (m, 1.5H), 44.44-4.41 (m, 0.5H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.25-3.19 (m,2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.27-2.07 (m,3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.43-1.29 (m,5H)。
884		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (d, J=5.4, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.44 - 5.14 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 0.5H), 4.78 (dd, J=6.2, 2.8, 0.5H), 4.65 - 4.42 (m, 1H), 4.28 (dt, J=19.0, 10.5, 2.5H), 4.01 - 3.73 (m, 3.5H), 3.43 - 3.33 (m, 0.5H), 3.26 (dd, J=13.4, 4.1, 2.5H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 1.70 (m, 9H), 1.49 - 1.30 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 1H)。

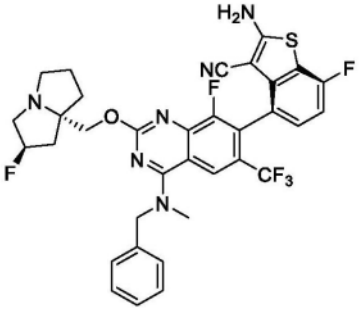
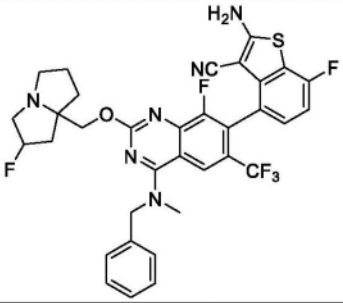
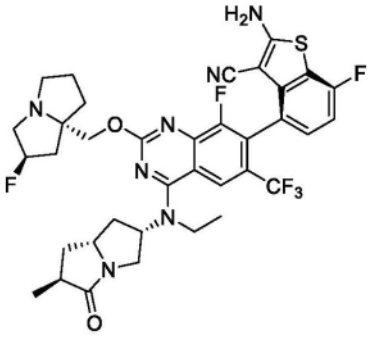
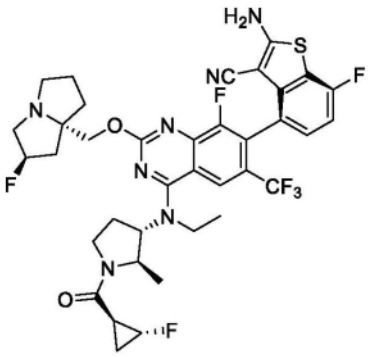
[4155]

885		LCMS m/z [M+1]: 674.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.20-5.08 (m,2H), 4.22-4.13 (m,2H), 3.70 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.92-1.84 (m,1H)。
885a		
886		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (d, J=13.2, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.28 (dd, J=39.8, 24.2, 2H), 4.83 (d, J=4.9, 0.5H), 4.68 (d, J=20.6, 0.5H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2.5H), 3.98 - 3.67 (m, 3.5H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.02 (dd, J=14.7, 9.5, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 1H), 2.53 - 1.65 (m, 9H), 1.49 - 1.38 (m, 5.5H), 1.25 (d, J=6.5, 1.5H)。
887		LCMS m/z [M+1]: 794.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 5.65-5.60 (m,0.5H), 5.51-5.47 (m,0.5H), 5.36-5.31 (m, 0.5H), 5.06-5.03 (m, 0.5H), 4.77-4.69 (m,1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.17-3.77 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.42-1.97 (m, 7H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.65-

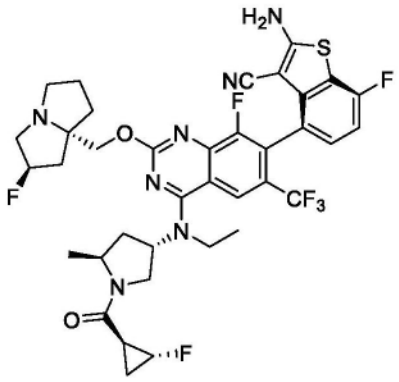
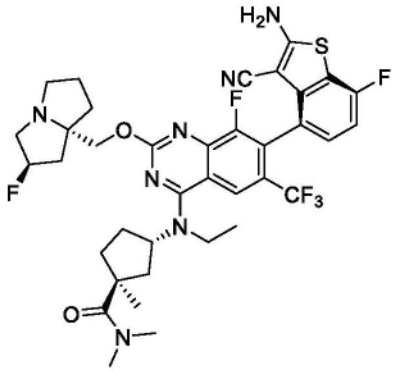
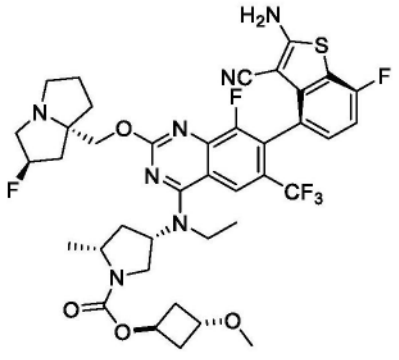
[4156]

		1.55 (m,1H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H)。
887a		
888		LCMS m/z [M+1]: 794.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.52-4.61 (m, 2H), 4.16-4.30 (m, 3H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 3H), 1.36-1.40 (m, 3H)。
889		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 5.00-5.04 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 0.5H), 4.47-4.79 (m, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.35-3.49 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.45-2.63 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.34-1.94 (m, 6H), 1.07-1.12 (m, 1H)。

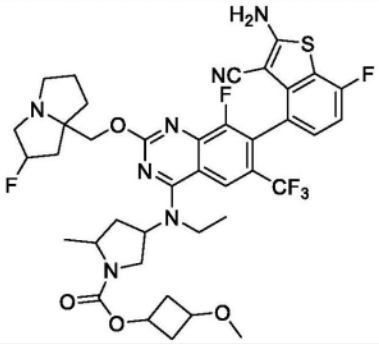
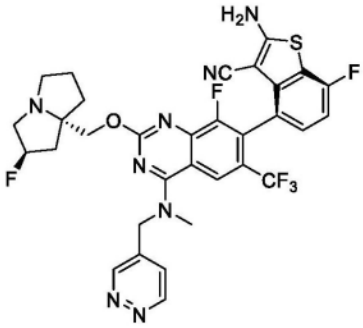
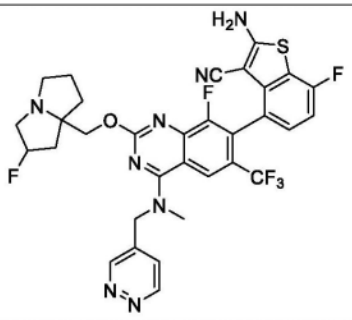
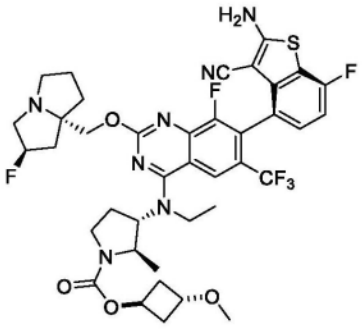
[4157]

890		LCMS m/z [M+1]: 683.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H)。
890a		
891		LCMS m/z [M+1]: 744.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 - 8.14 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 2H), 4.36 - 4.12 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.54 (m, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.11 - 1.84 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H)。
892		LCMS m/z [M+1]: 776.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.78-4.62 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 0.5H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 0.5H), 4.03-3.77 (m, 3H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.47-2.08 (m,

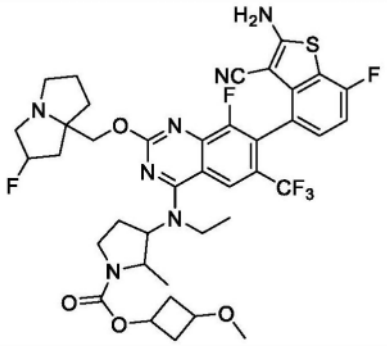
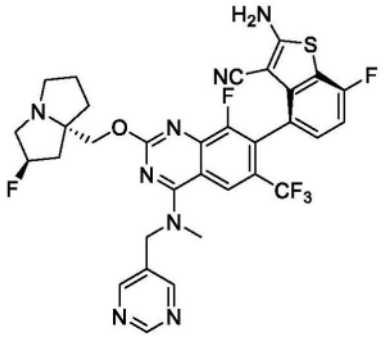
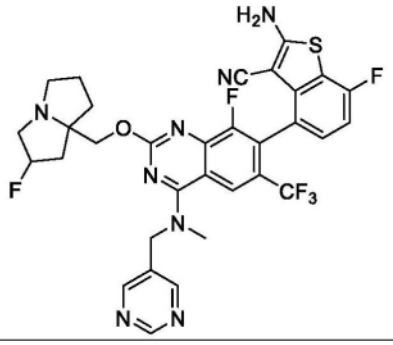
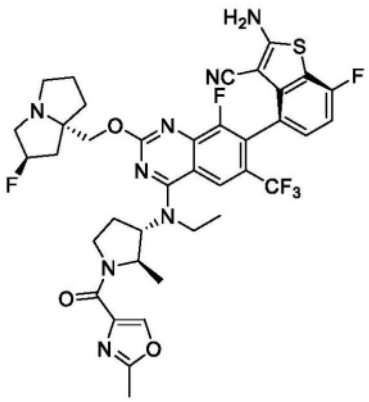
[4158]

		5H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 3H)。
893		LCMS m/z [M+1]: 776.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.47 (brs, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.37-5.24 (d, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.61-4.37 (m, 3H), 4.29-3.57 (m, 7H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.65-2.01 (m, 9H), 1.47-1.25 (m, 8H)。
894		LCMS m/z [M+1]: 760.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.45-5.31 (d, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.87-3.81(m, 2H), 3.59-3.35(m, 3H), 3.09-2.91(m, 7H), 2.46-1.75(m, 12H), 1.56-1.41(m, 6H)。
895		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 3.80-4.02 (m, 3H), 3.46-3.62 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.22-2.41 (m, 5H), 1.82-2.21 (m, 6H), 1.42 (t, 6H)。

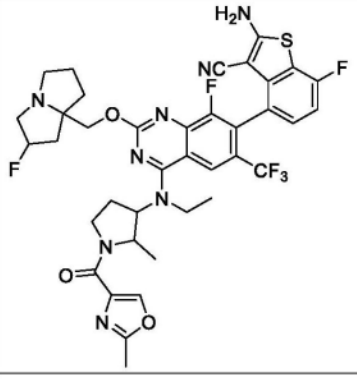
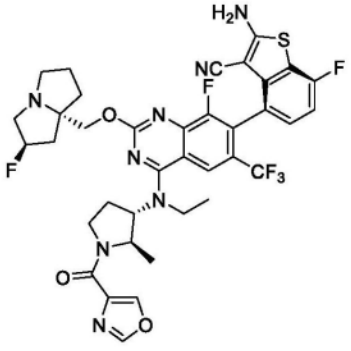
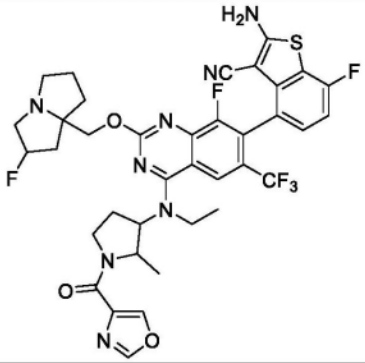
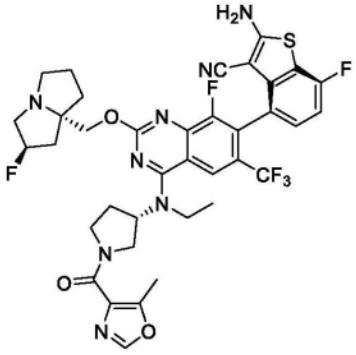
[4159]

895a		
896		LCMS m/z [M+1]: 685.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.30 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.34-7.76 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.19 (s, 0.5H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14-3.25 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H)。
896a		
897		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.03-5.11 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 5H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.62-2.87 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.06-2.41 (m, 8H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.31-1.50 (m, 6H)。

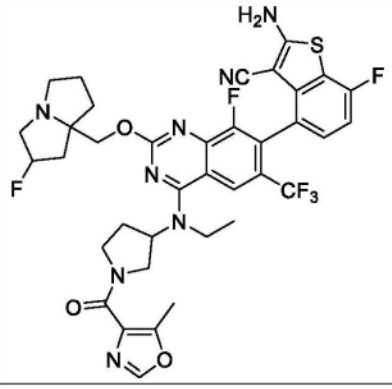
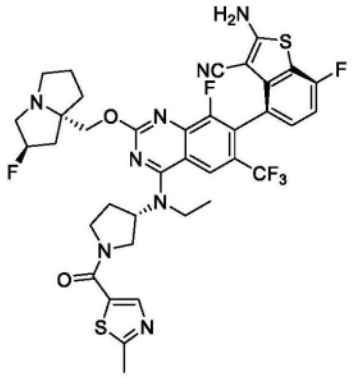
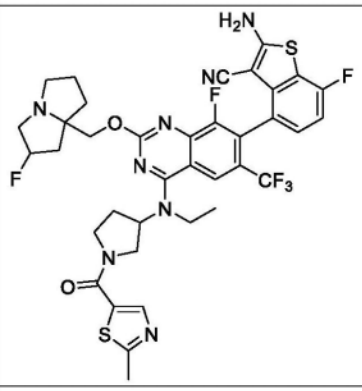
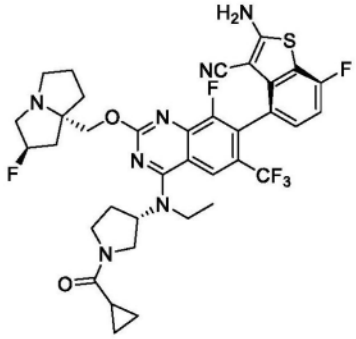
[4160]

897a		
898		LCMS m/z [M+1]: 685.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.22-7.19 (m,1H),7.00 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.20-5.16 (m, 1.5H), 5.12-5.08 (m,1H), 4.21-4.18 (m,1H), 4.12-4.09 (m,1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.98-1.91 (m,2H), 1.84-1.77 (m,1H)。
898a		
899		LCMS m/z [M+1]: 799.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.24-7.21 (m,1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.78-4.58 (m,2H), 4.43-4.17 (m,3H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.97-1.80 (m,3H), 1.49-1.32 (m, 6H)。

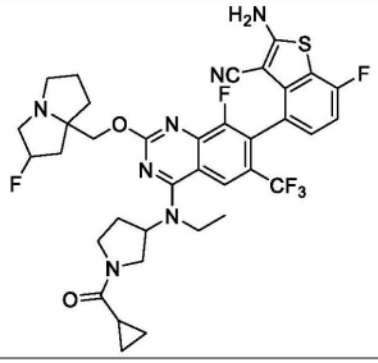
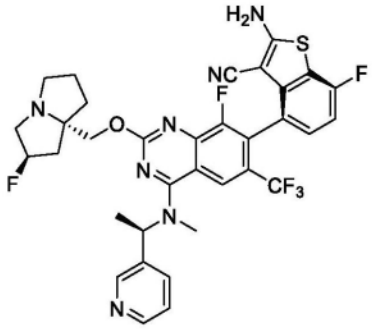
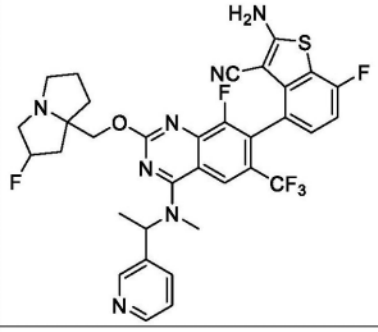
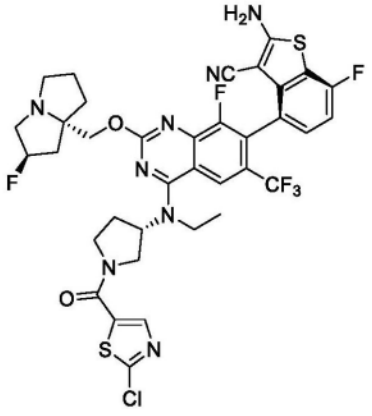
[4161]

899a		
900		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.24-7.21 (m,1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.76-4.62 (m,2H), 4.47-4.21 (m,3H), 3.93-3.73 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.68-2.43 (m, 2H), 2.31-2.12 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.87-1.77 (m,1H), 1.67-1.29 (m, 6H)。
900a		
901		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.38-4.56 (m, 1H), 4.09-4.25 (m, 3H), 3.77-3.98 (m, 3H), 3.47-3.66 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.35-2.58 (m, 5H), 2.04-2.28 (m, 3H), 1.81-1.95 (m, 3H), 1.47 (t, 3H)。

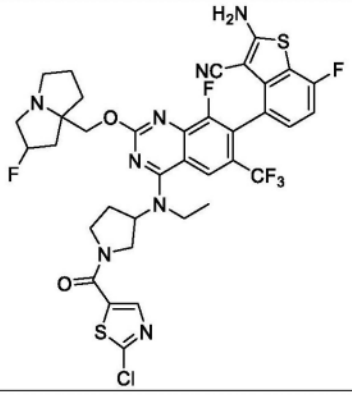
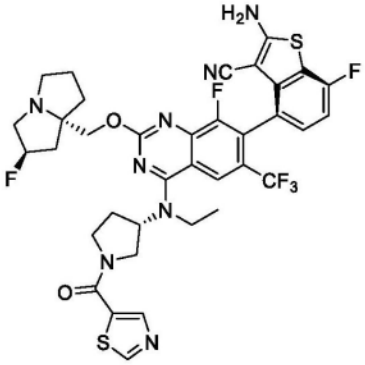
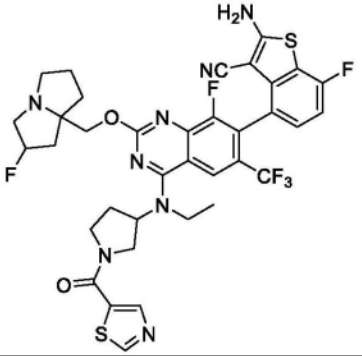
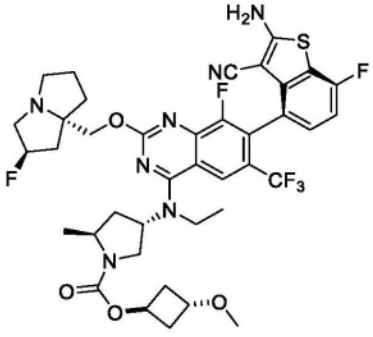
[4162]

901a		
902		LCMS m/z [M+1]: 801.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (brs, 0.3H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.37-5.29 (s, 0.55H), 5.25-5.16 (m, 0.54H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.44-3.57 (m, 8H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.69-1.80 (m, 8H), 1.69-1.39 (m, 3H)。
902a		
903		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 3.85-4.11 (m, 4H), 3.58-3.76 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.09-2.26 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 3H), 0.83-0.93 (m, 4H)。

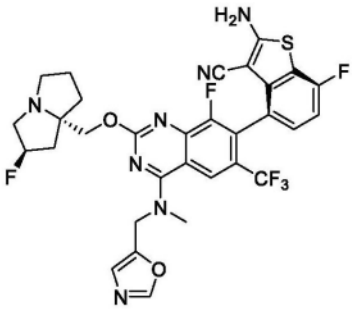
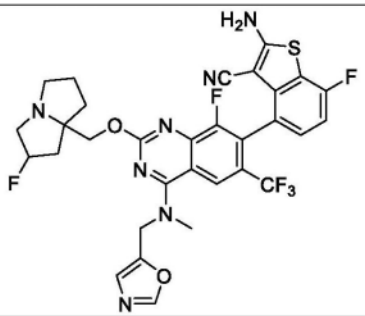
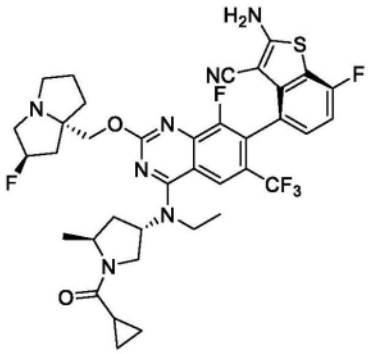
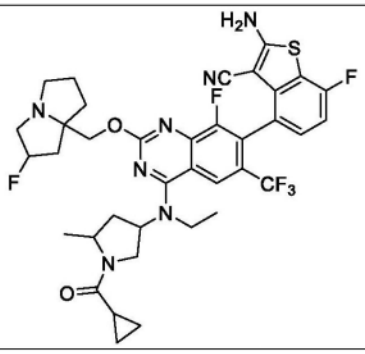
[4163]

903a		
904		LCMS m/z [M+1]: 698.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.06-3.35 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)。
904a		
905		LCMS m/z [M+1]: 821.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.12 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 5.31 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.05-4.87 (m, 1H), 4.23 (m, 0.5H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.66 (m, 0.5H), 3.31-3.16 (m, 3H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.14-1.82 (m, 6H), 1.44-1.08 (m,3H)。

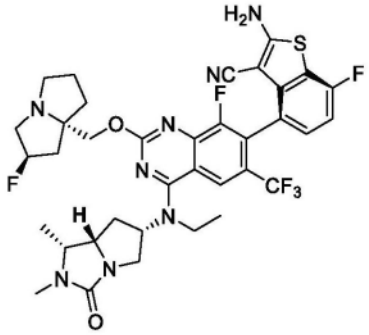
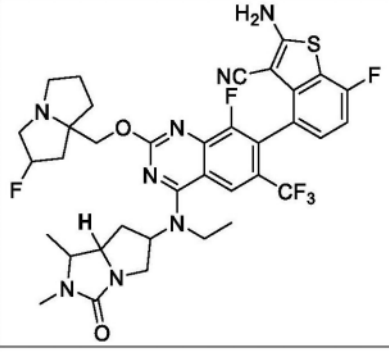
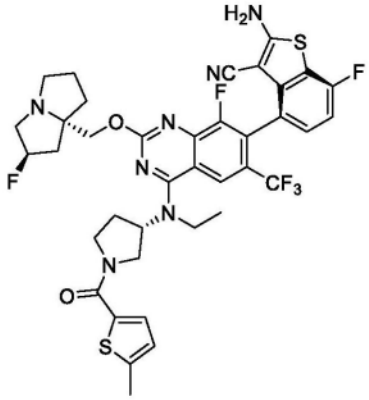
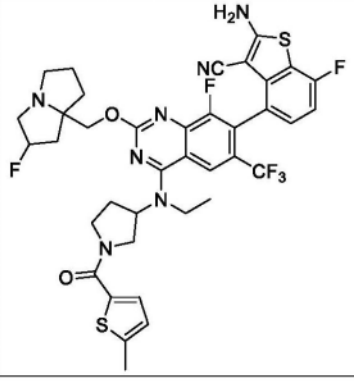
[4164]

905a		
906		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17-9.15 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.38-8.26 (S, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.28 (m, 0.5H), 4.28-4.18 (m, 3H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.69 (m, 0.5H), 3.31-3.14 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.64-2.22 (m, 2H), 2.13-1.82 (m, 6H), 1.49 (s, 3H)。
906a		
907		LCMS m/z [M+1]: 818.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 5.40 (s, 0.5H), 5.30 - 5.12 (m, 1.5H), 5.06 (s, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 5H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 1.82 (m,

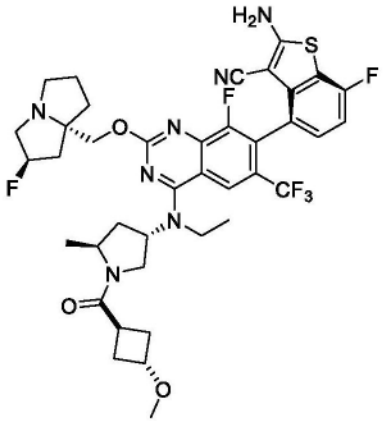
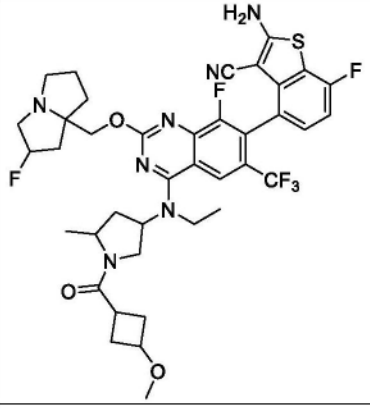
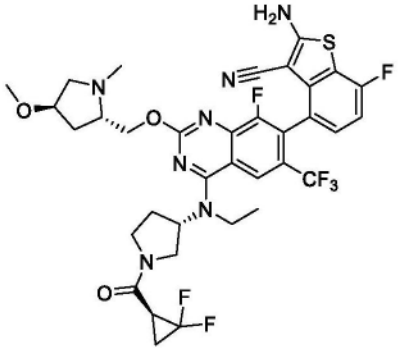
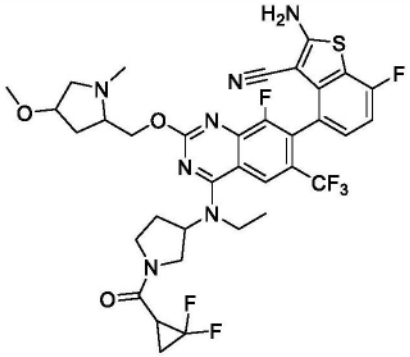
[4165]

		5H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H)。
908		LCMS m/z [M+1]: 673.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.01 (t, J=8.9, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.13 (d, J=4.9, 2H), 4.29 (dd, J=34.2, 10.6, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (d, J=19.3, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.24 (dd, J=14.3, 10.3, 3H), 2.00 (dd, J=10.6, 6.4, 3H)。
908a		
909		LCMS m/z [M+1]: 758.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d,J = 10.9 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.37-4.21(m, 2H), 3.98-3.74 (m, 3H), 3.64-3.48 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.37-2.05 (m, 4H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 4H)。
909a		

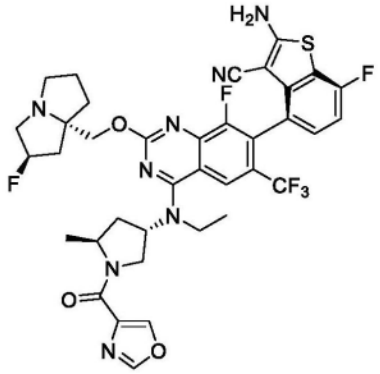
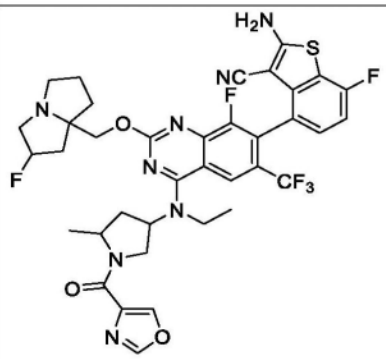
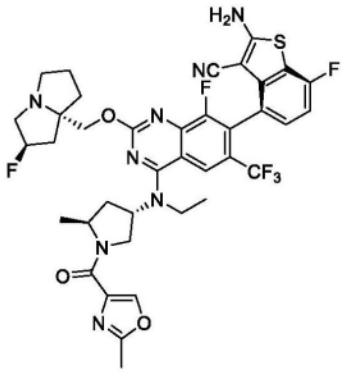
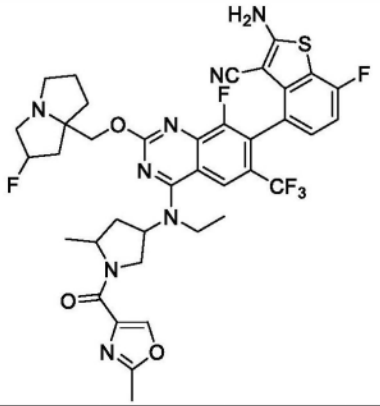
[4166]

910		LCMS m/z [M+1]: 759.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.35 (s 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 5.16-5.20 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.54-3.67 (m, 5H), 3.12-3.29 (m, 3H),2.98 (s, 1H), 2.66 (d, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.31-2.35(m,3H), 1.82-2.28 (m, 5H), 1.28-1.48(m, 6H)。
910a		
911		LCMS m/z [M+1]: 800.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.30 (d, J = 20.9 Hz, 0.5H), 5.14 (d,J = 20.9 Hz, 0.5H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.58 - 4.08 (m, 4H), 4.05 - 3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.70 - 2.39 (m, 5H), 2.30 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。
911a		

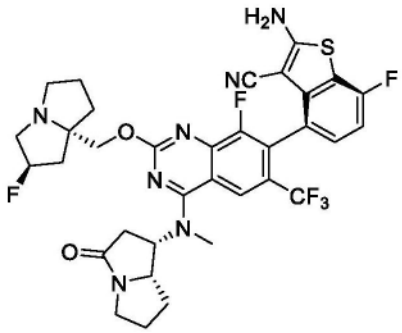
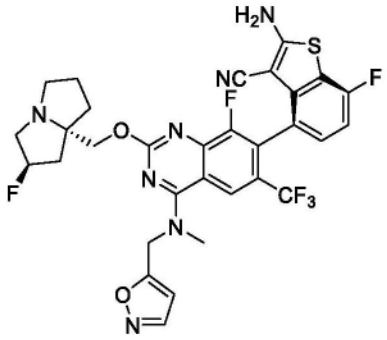
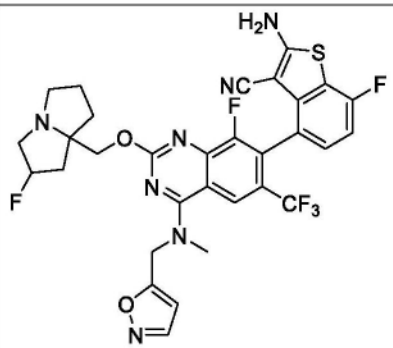
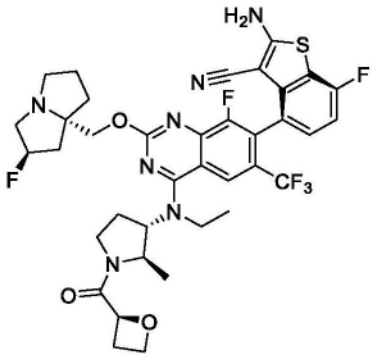
[4167]

912		LCMS m/z [M+1]: 802.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.20-4.43 (m, 3H), 3.57-4.16 (m, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.33-2.69 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 5H), 1.87-2.06 (m, 4H), 1.39-1.45 (m, 3H),1.26-1.33(m, 3H)。
912a		
913		LCMS m/z [M+1]: 768.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 - 4.93 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 4.27 - 3.61 (m, 9H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.40 (m, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 3H)。
913a		

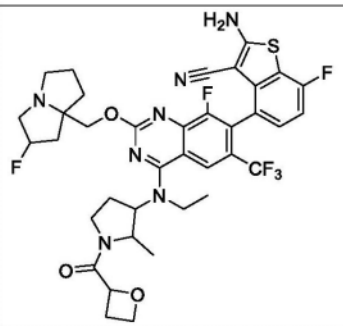
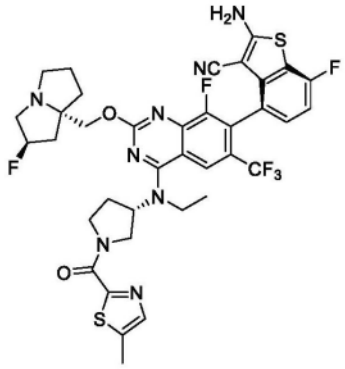
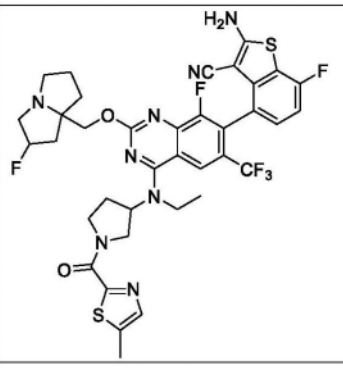
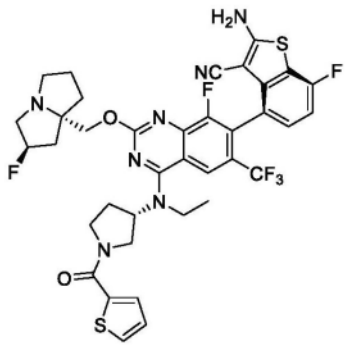
[4168]

914		LCMS m/z [M+1]: 785.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.40 (m, 1H), 8.33-8.14 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37-5.16 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 0.54H), 4.59-4.51 (m, 0.53H), 4.41-3.71 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.38-1.82 (m, 7H), 1.56-1.40 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H)。
914a		
915		LCMS m/z [M+1]: 799.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.17 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 0.58H), 4.50-4.43 (m, 0.59H), 4.35-3.69 (m, 6H), 3.29-3.09 (m, 3H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 3H), 2.35-1.84 (m, 7H), 1.49-1.27 (m, 6H)。
915a		

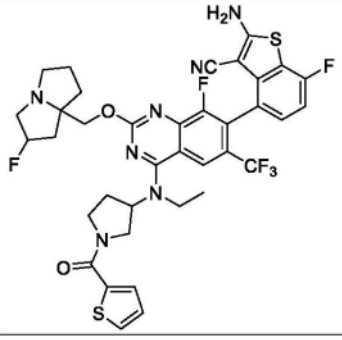
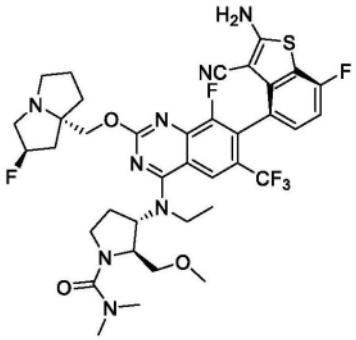
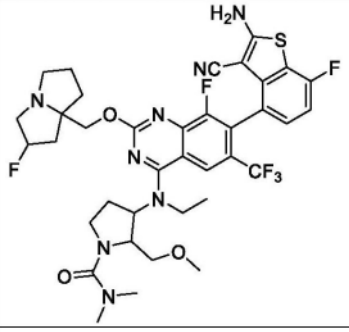
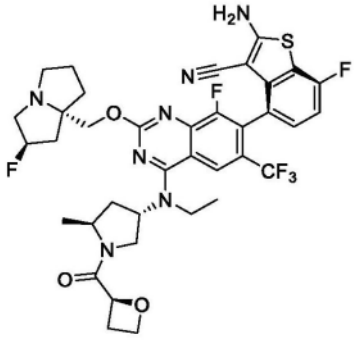
[4169]

916		LCMS m/z [M+1]: 716.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (S, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 0.5H), 5.24-5.17 (m, 1.5H), 4.20-4.15 (m, 3H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 4H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.25-1.89 (m, 10H)。
917		LCMS m/z [M+1]: 674.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40-8.38(m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.36-5.15 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 23.1, 10.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.31-1.86 (m, 6H)。
917a		
918		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.53 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.71-4.76 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.14-4.27 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 3H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.25-3.26 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.25-2.48 (m, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 3H), 1.29-1.47 (m, 6H)。

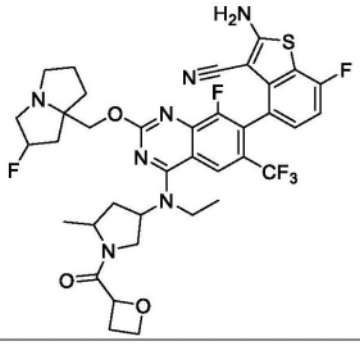
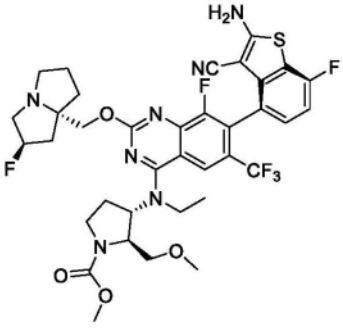
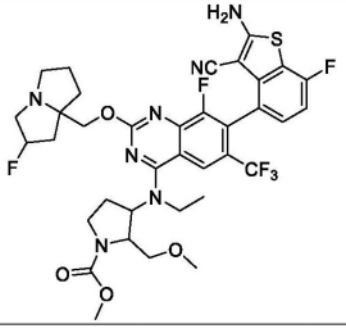
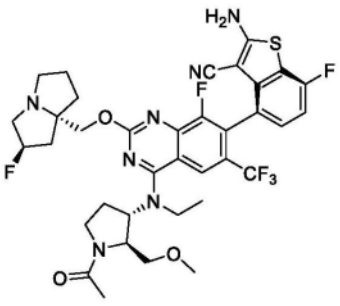
[4170]

918a		
919		LCMS m/z [M+1]: 801.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 5.18 (d, J = 10.2 Hz, 0.5H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 0.5H), 4.72 - 4.64 (m, 0.5H), 4.29 - 4.01 (m, 4H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 3H), 2.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.36 (m, 5H), 2.32 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 3H)。
919a		
920		LCMS m/z [M+1]: 786.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 5.02-5.12 (m, 1H), 4.12-4.52 (m, 4H), 3.85-4.09 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。

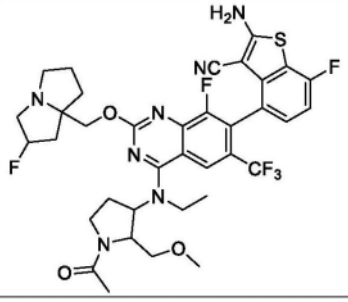
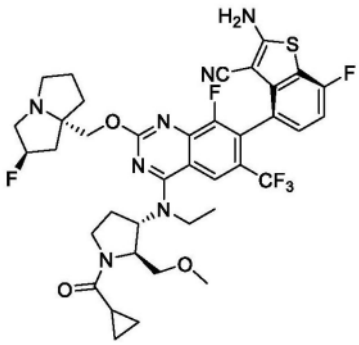
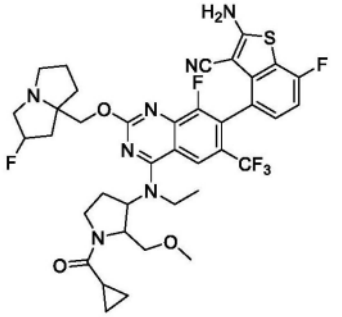
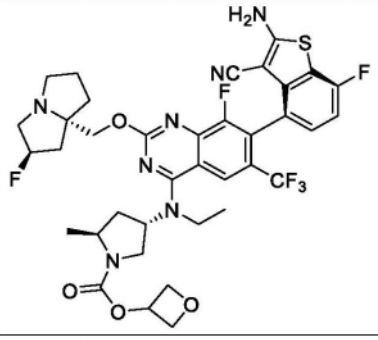
[4171]

920a		
921		LCMS m/z [M+1]: 791.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.98-4.91 (m,1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m,2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 5H), 3.04-2.97 (m,1H), 2.87 (s, 6H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.39-2.28 (m,1H), 2.25-1.94 (m,6H), 1.91-1.82 (m,1H), 1.45 (t, 3H)。
921a		
922		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.59 (t, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.13-5.25 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 1.5H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.29 (d, 0.5H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.74-3.96 (m, 3H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.53-2.79 (m,

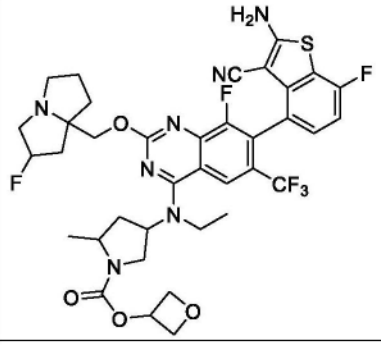
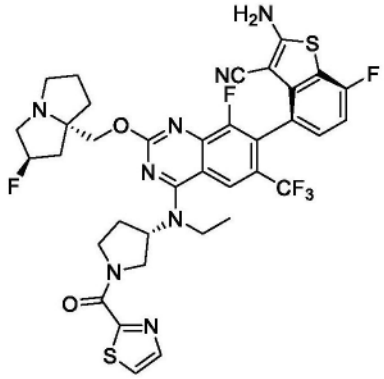
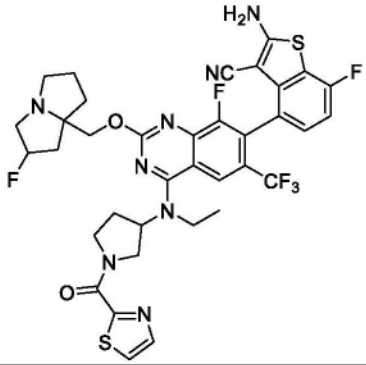
[4172]

		2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 3H), 1.22-1.35 (m, 3H)。
922a		
923		LCMS m/z [M+1]: 778.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.93-4.89 (m,1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 4H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 6H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.62-2.53 (m,1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.21-1.97 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.46 (t, 3H)。
923a		
924		LCMS m/z [M+1]: 762.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.92-4.88 (m,1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.36-3.31 (m,3H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.67-

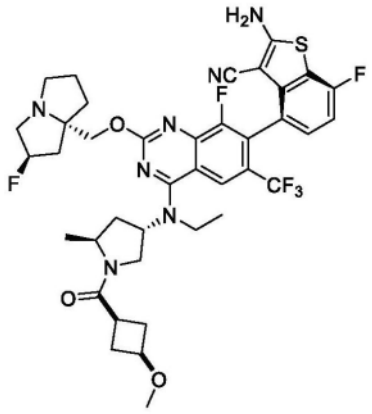
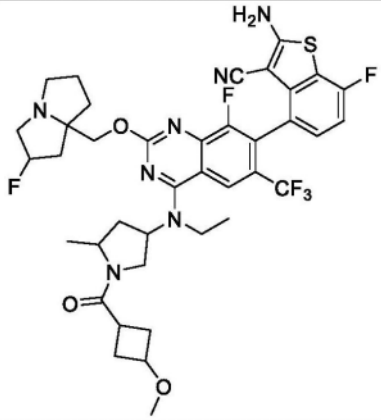
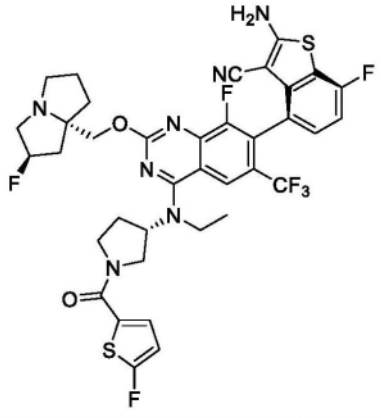
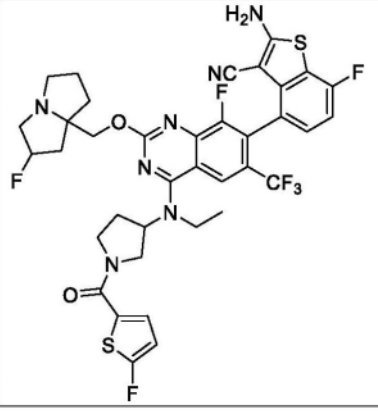
[4173]

		2.56 (m,1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.18-2.10 (m,4H), 2.04-1.96 (m,2H), 1.94-1.86 (m,1H), 1.48 (t, 3H)。
924a		
925		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 5.05-4.95 (m,1H), 4.76-4.69 (m, 0.5H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 4.30-4.11 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.81-3.52 (m, 4H), 3.37-3.35 (m,3H), 3.25-3.21 (m, 3H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.66-2.56 (m,1H), 2.53-2.31 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 3H), 2.01-1.93 (m,2H), 1.91-1.88 (m,1H), 1.51-1.41 (m,3H), 0.95-0.79 (m, 4H)。
925a		
926		LCMS m/z [M+1]: 790.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1.5H), 5.25 - 5.16 (m, 1.5H), 4.90 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (dt, J = 29.9, 15.0 Hz, 3H), 4.03 - 3.95

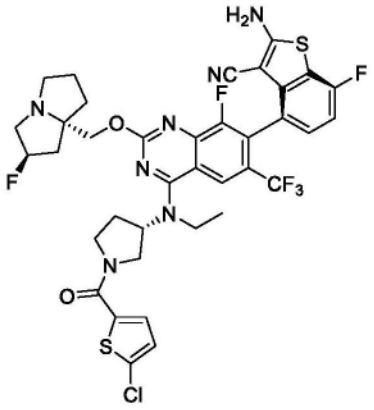
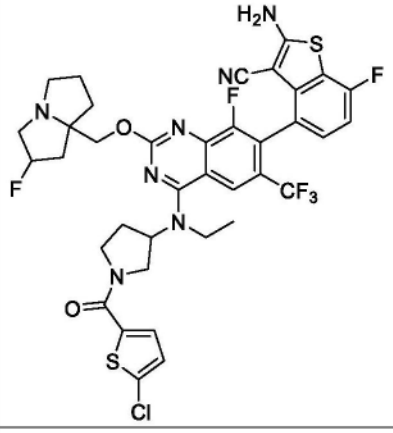
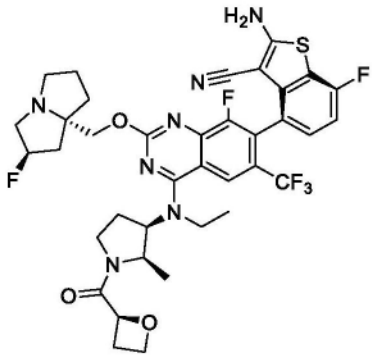
[4174]

		(m,0.5H), 3.92 - 3.78 (m, 2.5H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.35 - 1.86 (m, 7H), 1.46 - 1.29 (m, 6H)。
926a		
927		LCMS m/z [M+1]: 787.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 7.98 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 7.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.21 (T, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.33 - 4.03 (m, J = 43.0, 12.3 Hz, 5H), 3.98 - 3.83 (m, J = 14.2, 7.0 Hz, 3H), 3.78 - 3.51 (m, 1H), 3.15 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.66 - 2.42 (m, 2H), 2.20 (t, J = 26.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.52 (s, 3H)。
927a		

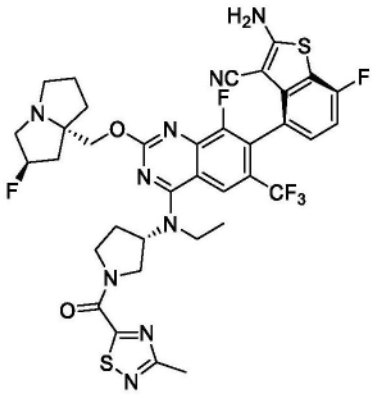
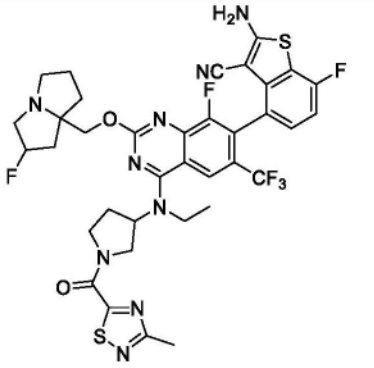
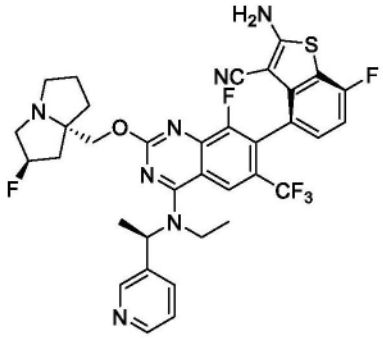
[4175]

928		LCMS m/z [M+1]: 802.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.40-5.18 (m, 2H), 4.44-4.21 (m, 3H), 3.98-3.64 (m, 5H), 3.32-3.30(m, 2H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.29-1.88 (m, 9H), 1.46-1.40 (m, 3H), 1.31-1.23 (m, 3H)。
928a		
929		LCMS m/z [M+1]: 820.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.53-7.49 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 5.32 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 5.05(s, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.75-1.83 (m, 8H), 1.52 (s, 3H)。
929a		

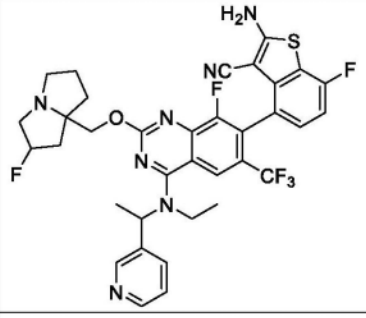
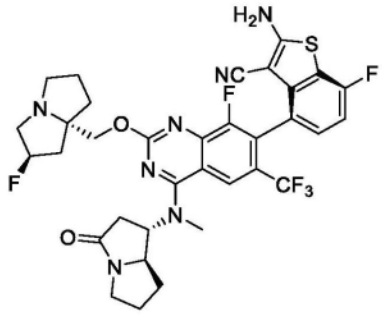
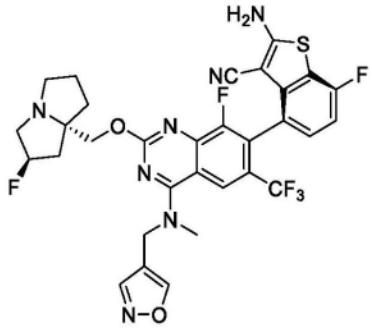
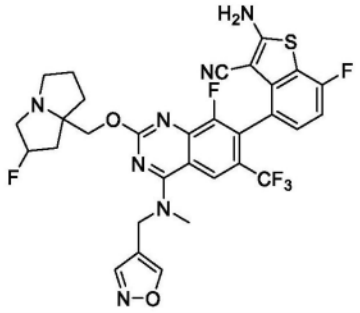
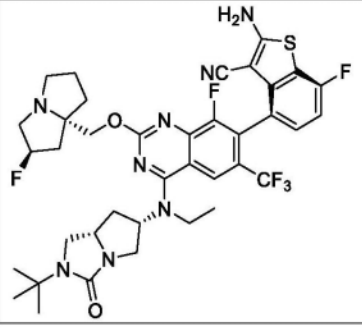
[4176]

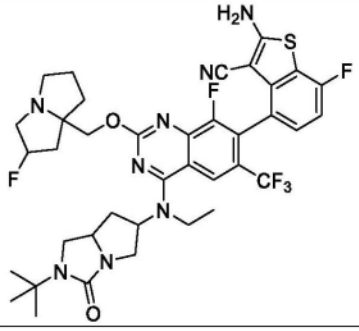
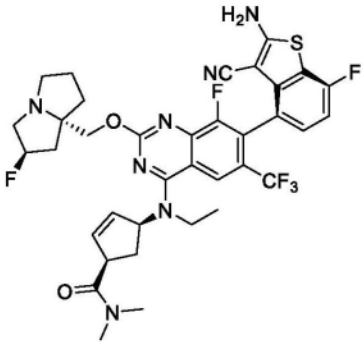
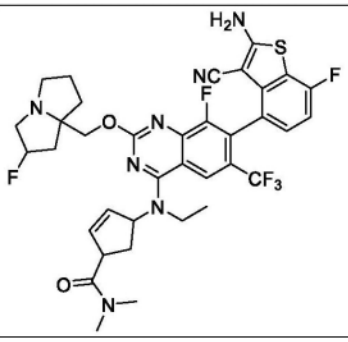
930		LCMS m/z [M+1]: 804.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.18(s, 0.5H), 5.05 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.03-3.59 (m, 5H), 3.22-3.13 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.63-1.82 (m, 8H), 1.51 (s, 3H)。
930a		
931		LCMS m/z [M+1]: 774.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.49-5.31 (m, 1.5H), 5.26-5.20 (m, 0.5H), 4.78-4.56 (m, 3H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 3H), 1.09-0.93 (m, 3H)。

[4177]

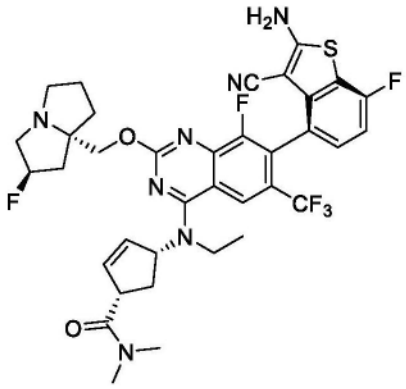
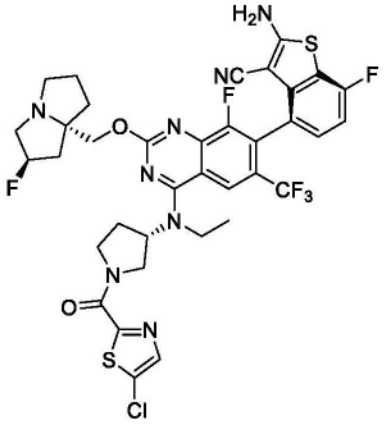
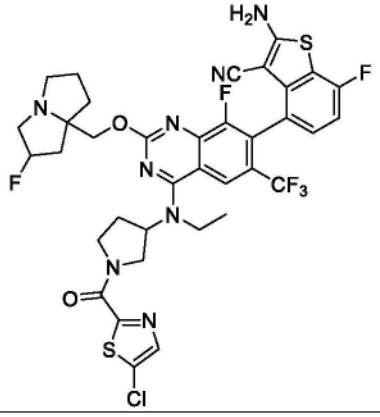
932		LCMS m/z [M+1]: 802.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.27 (s, 1H), 7.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.93 - 3.92 (m, 2.5H), 3.73 (s, 0.5H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.70 (d, J=23.2 Hz, 3H),3.27 - 3.18 (m, 4H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H),1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 3H)。
932a		
933		LCMS m/z [M+1]: 712.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.09-8.27 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.72-5.74 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.81 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.87-4.06 (m, 5H), 3.47-3.562 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.64 (d, 1H), 1.51-1.59 (m, 6H)。

[4178]

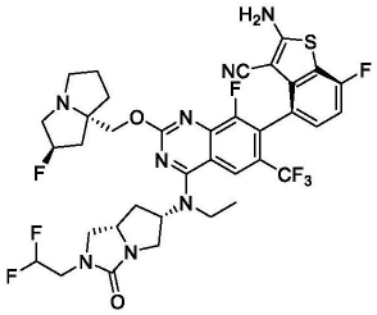
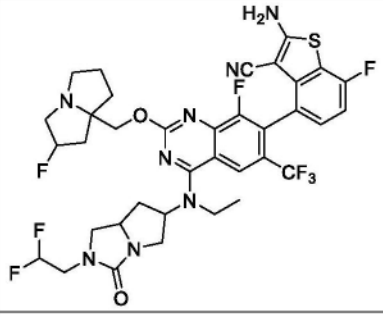
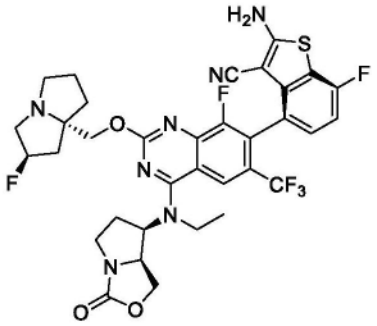
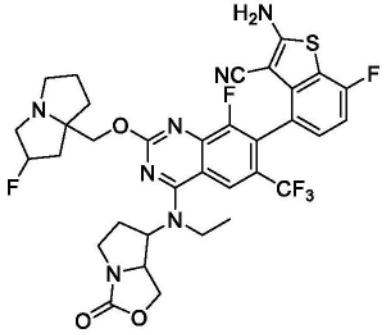
933a		
934		LCMS m/z [M+1]: 716.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.21 (S, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 0.5H), 5.26-5.17 (m, 1.5H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.83-3.31 (m, 4H), 3.30-3.05 (m, 5H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 5H), 2.11-1.70 (m, 5H)。
935		LCMS m/z [M+1]: 674.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.85 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H),7.18-7.23 (m, 1 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 5.42 (s, 0.5 H), 5.29 (s, 0.5 H), 4.89-5.01 (m, 2 H), 4.29-4.45 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 2 H), 3.31-3.32 (m, 1 H), 3.08-3.16 (m, 1 H), 1.90-2.38 (m, 6 H)。
935a		
936		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4, 8.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.34 - 5.25 (m, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 0.5H), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.5 Hz,

			1H), 3.86 - 3.74 (m, J = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, J = 10.0, 7.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.29 - 3.20 (m, J = 19.9 Hz, 3H), 3.06 - 2.99 (m, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, J = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。
	936a		
[4179]	937		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.29 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 5.0, 1H), 7.01 (dd, J=9.4, 8.5, 1H), 6.08 - 5.97 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.42 (d, J=10.9, 1H), 4.30 (d, J=10.9, 1H), 4.03 (d, J=7.2, 1H), 3.85 (dt, J=22.9, 7.3, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 3H), 3.21 (d, J=10.5, 3H), 3.10 (d, J=5.9, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.19 (dt, J=12.8, 6.3, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.40 (t, J=6.9, 3H)。
	937a		

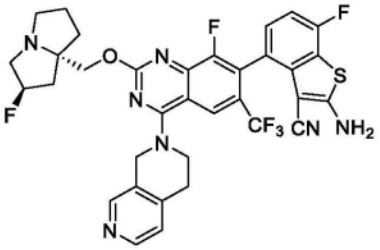
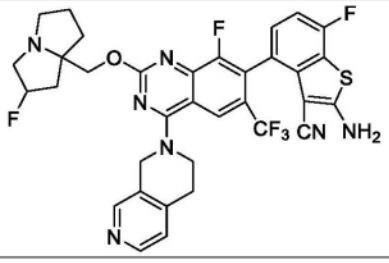
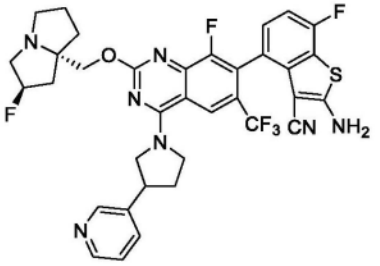
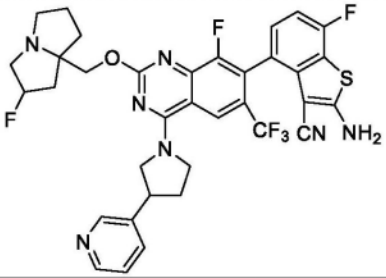
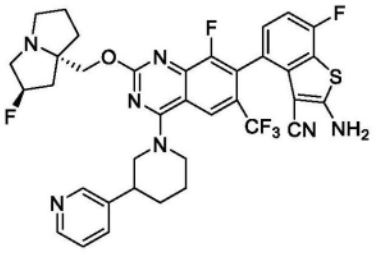
[4180]

938		LCMS m/z [M+1]: 744.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.04-5.96 (m, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.41-1.36 (m, 3H)。
939		LCMS m/z [M+1]: 821.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.20 (s, 0.5H), 5.11-4.98(m, 1H), 4.84-4.77 (m, 0.6H), 4.73-4.65 (m, 0.5H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.27-3.11(m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 2H), 2.34-2.02 (m, 3H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 3H)。
939a		

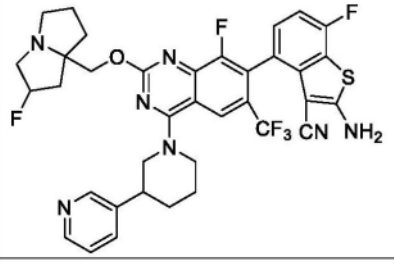
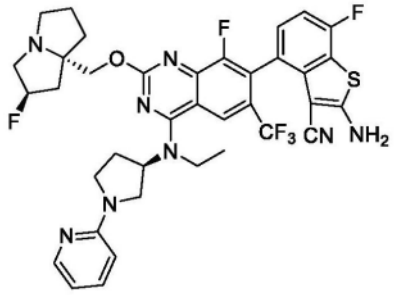
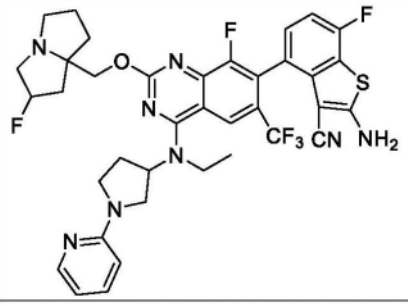
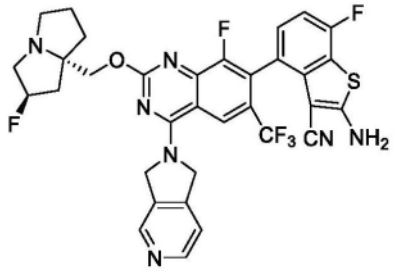
[4181]

940		LCMS m/z [M+1]: 795.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.03 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 6H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
940a		
941		LCMS m/z [M+1]: 732.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.73 (s, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.49 (m, 5H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.51 - 2.26 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。
941a		

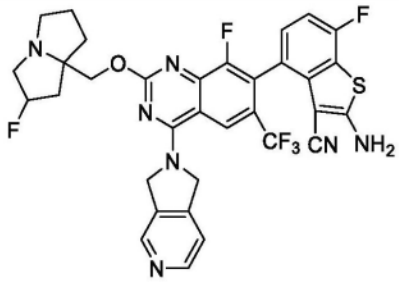
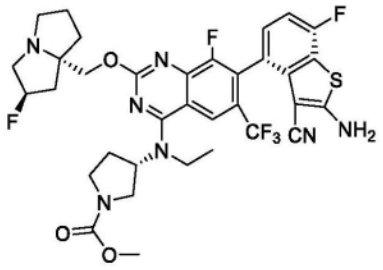
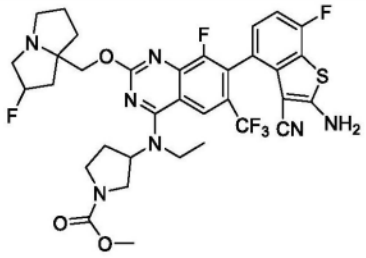
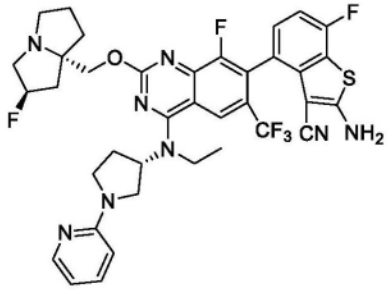
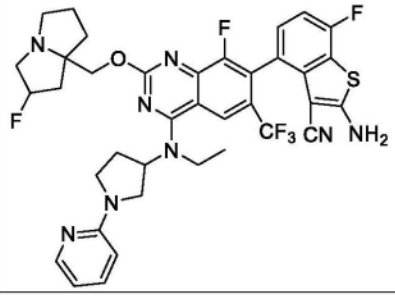
[4182]

942		LCMS m/z [M+1]: 696.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 4.66-4.81 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 3.85-4.07 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.16-2.76 (m, 6H)。
942a		
943		LCMS m/z [M+1]: 710.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47-8.56 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.80-4.55 (m, 3H), 4.24-4.42 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 4 H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 3H), 2.29-2.46 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 1H)。
943a		
944		LCMS m/z [M+1]: 724.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.70-8.74 (m, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.4 Hz, 1H),

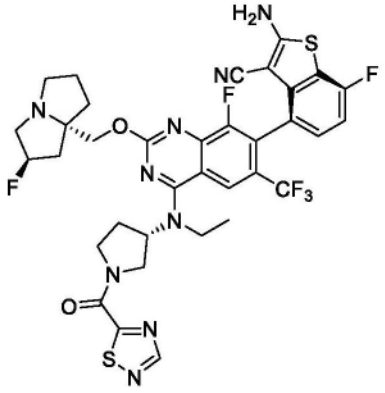
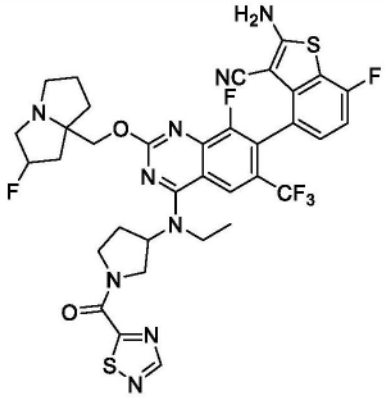
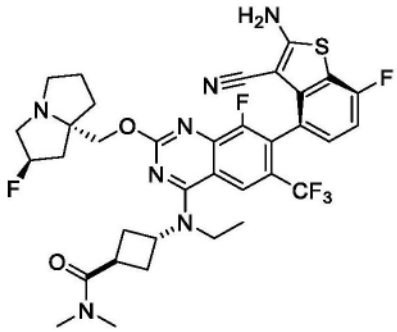
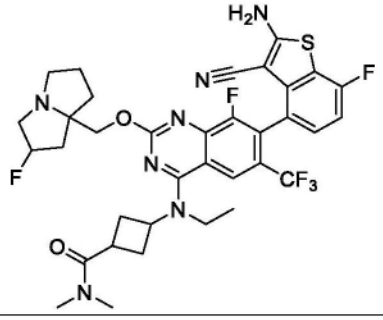
[4183]

		4.55-4.75(m, 4H), 3.82-4.08 (m, 3H), 3.42-3.68 (m, 4H), 2.54-2.79 (m, 2H), 2.25-2.48 (m, 4H), 1.89-2.18 (m, 4H)。
944a		
945		LCMS m/z [M+1]: 753.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 - 6.85 (m, 2H), 5.61 - 5.46 (m, 1H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.42 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 21.9, 11.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.53 (m, 7H), 3.73 (dd, J = 18.3, 8.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.87 - 2.39 (m, 4H), 2.47 - 2.14 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.49 (dt, J = 60.4, 30.1 Hz, 3H)。
945a		
946		LCMS m/z [M+1]: 682.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H),7.90-7.93 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.55-5.67 (m, 5H), 4.66-4.85 (m, 2H), 3.88-4.11 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 1H), 2.16-2.76 (m, 6H)。

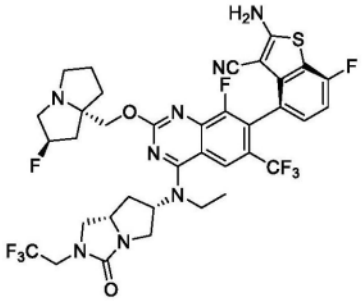
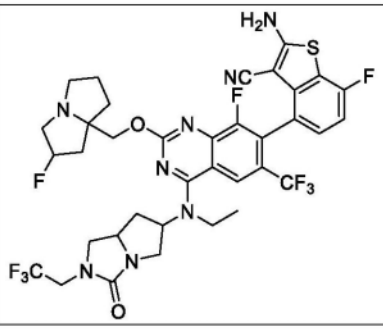
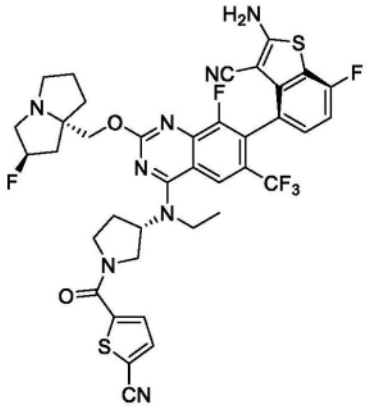
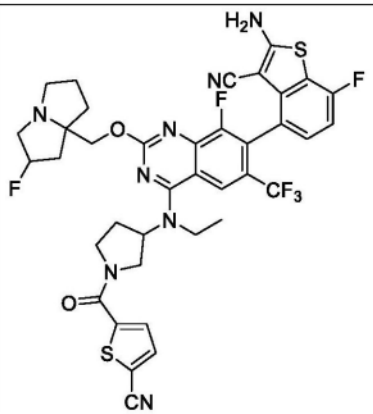
[4184]

946a		
947		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.29 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J= 8.86 Hz, 1H), 5.56 (d, J= 51.60 Hz, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 4.66 (S, 2H), 3.43-4.04 (m, 13H), 2.16-2.76 (m, 8H), 1.48 (t, J= 6.96 Hz, 3H)。
947a		
948		LCMS m/z [M+1]: 753.4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.97 - 7.06 (m, 2H), 5.52 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 5.28 - 5.34 (m, 1H), 4.61 - 4.73 (m, 2H), 4.3 - 4.21 (m, 1H), 3.81 - 4.03 (m, 7H), 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 2.53 - 2.71 (m, 4H), 2.26 - 2.39 (m, 3H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 1.49 - 1.55 (m, 3H)。
948a		

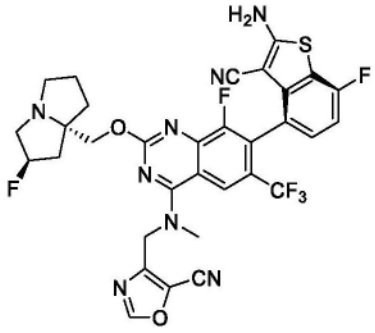
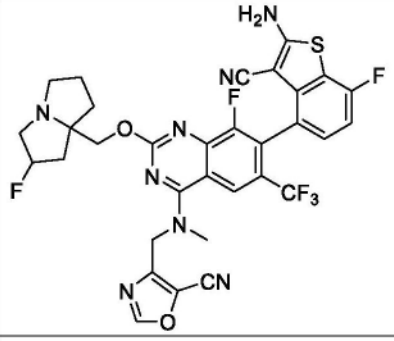
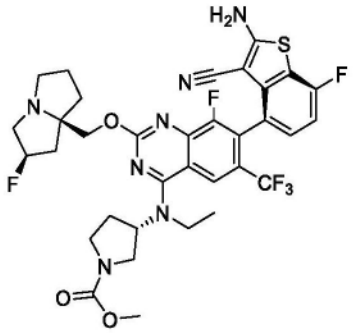
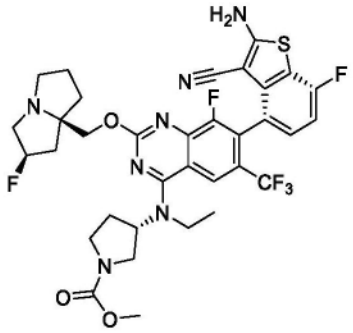
[4185]

949		LCMS m/z [M+1]: 788.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.83 (m, 1H), 8.58-8.44 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J =8.8 Hz, 1H), 5.39-5.24 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.82-4.64 (m, 1H), 4.46-3.66 (m, 7H), 3.47-3.31 (m, 3H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.68-1.94 (m, 7H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.65-1.34 (m, 3H)。
949a		
950		LCMS m/z [M+1]: 732.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21-8.17 (S, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 5.37-5.32 (S, 0.5H), 5.23 (S, 0.5H), 4.90 (S, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.31-3.17(m, 3H), 2.97-2.95 (m, 6H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H)。
950a		

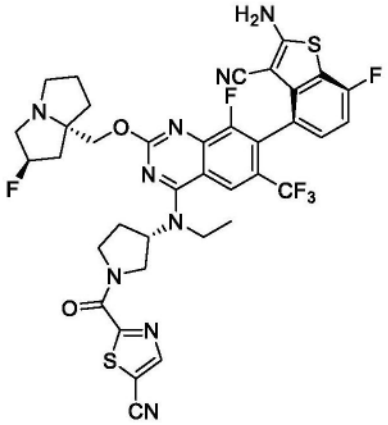
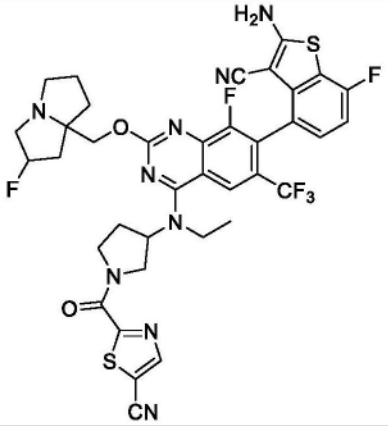
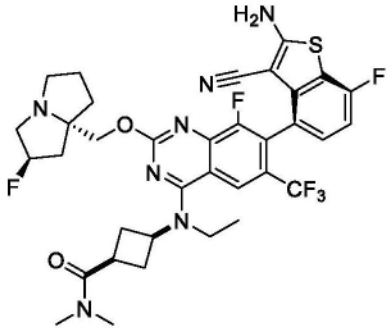
[4186]

951		LCMS m/z [M+1]: 813.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.37 (s, 0.5H), 5.26-5.35 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.88-4.08 (m, 3H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)。
951a		
952		LCMS m/z [M+1]: 811.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.33 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 5.06 (t, 1H), 4.40 (s, 0.5H), 4.11-4.30 (m, 3H), 3.84-4.05 (m, 4H), 3.72 (s, 0.5H), 3.12-3.24 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.40-2.68 (m, 2H), 1.81-2.27 (m, 6H), 1.49 (m, 3H)。
952a		

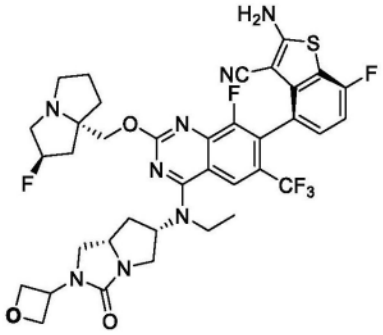
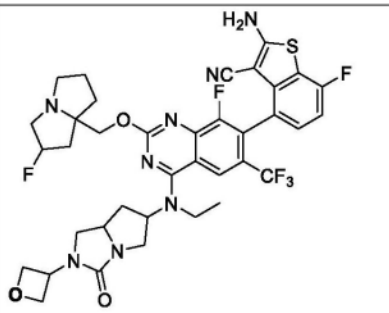
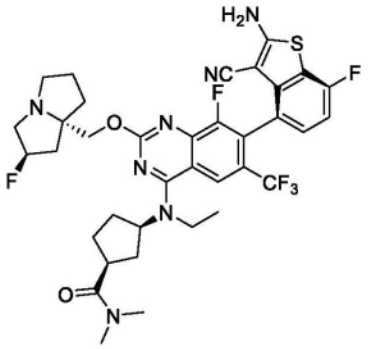
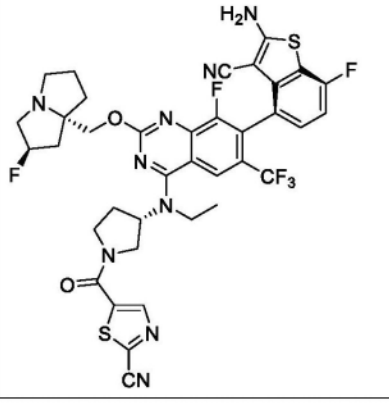
[4187]

953		LCMS m/z [M+1]: 699.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.26-5.19 (m, 1.5H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H)。
953a		
954		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.88Hz, 1H), 5.51 (d, J = 50.84 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H)。4.67-4.75 (m, 2H)。3.43-4.02 (m, 13H), 2.10-2.66 (m, 8H), 1.46-1.50 (m, 3H)。
955		LCMS m/z [M+1]: 734.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.14Hz, 1H), 5.35 (d, J = 50.84 Hz, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H)。4.38-4.57 (m, 2H)。3.44-3.93 (m, 10H), 2.84-3.17 (m, 3H), 1.85-2.85 (m, 8H), 1.43-1.46 (m, 3H)。

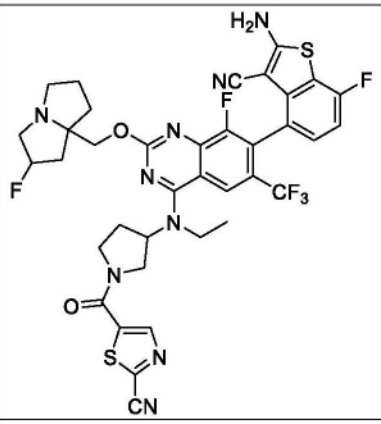
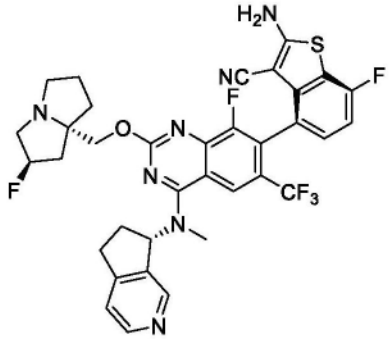
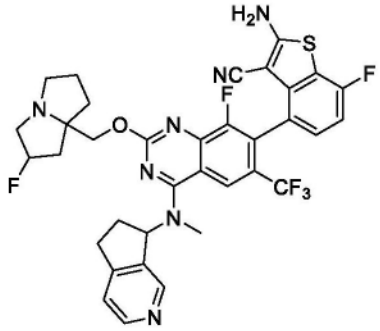
[4188]

956		LCMS m/z [M+1]: 812.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.52-8.59 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.16-7.24 (m, 1 H), 6.95-7.04 (m, 1 H), 5.32 (s, 0.5 H), 5.19 (s, 0.5 H), 5.00-5.13 (m, 1 H), 4.66-4.81 (m, 1 H), 4.06-4.32 (m, 4 H), 3.85-3.94 (m, 2 H), 3.65-3.79 (m, 1 H), 3.10-3.24 (m, 3 H), 2.95-3.01 (m, 1 H), 2.40-2.62 (m, 2 H), 2.21-2.36 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1 H), 1.79-1.98 (m, 3 H), 1.41-1.53 (m, 3 H)。
956a		
957		LCMS m/z [M+1]: 732.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.19 (s, 1 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 6.96-7.05 (s, 1 H), 5.39 (s, 0.5 H), 5.26 (s, 0.5 H), 4.69-5.81 (m, 1 H), 4.22-4.40 (m, 2 H), 3.86-4.00 (m, 2 H), 3.18-3.28 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.67-2.79 (m, 2 H), 2.47-2.65 (m, 2 H), 2.11-2.37 (m, 3 H), 1.88-2.05 (m, 3 H), 1.35-1.39 (m, 3 H)。

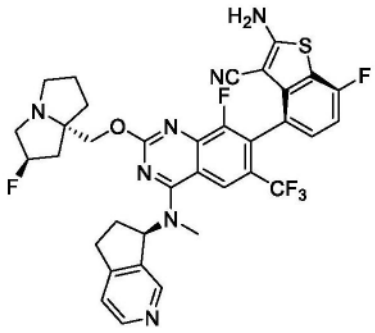
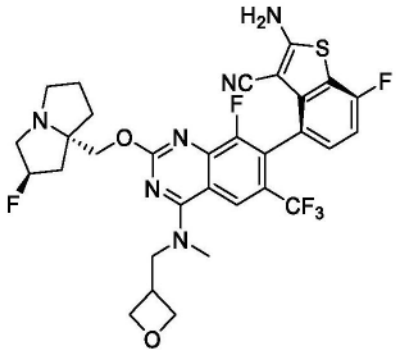
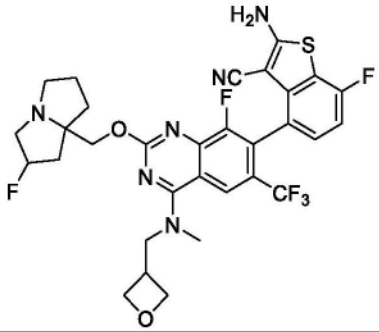
[4189]

958		LCMS m/z [M+1]: 787.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.20-5.27 (m, 1.5H), 5.09-5.16 (m, 1H), 4.88-4.90 (m, 2H), 4.71-4.84 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 3H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.12-2.16 (m,1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.36 (t, 3H)。
958a		
959		LCMS m/z [M+1]: 747.3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.22 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.91 (s, 1H), 4.36 (dd, J=29.9 Hz, 10.9, 2H), 3.87 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 3H), 3.13 (d, J=9.9 Hz, 4H), 2.96 (d, J=8.0 Hz, 3H), 2.47 - 1.98 (m, 12H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H)。
960		LCMS m/z [M+1]: 812.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.53 (d, J=14.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.34 (d, J=4.5 Hz, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 5.08 (dd, J=15.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 3H), 3.89 (dddd, J=56.4 Hz, 52.6 Hz, 34.2 Hz, 10.1 Hz, 5H), 3.28 - 2.94 (m, 4H), 2.68 - 2.43 (m,

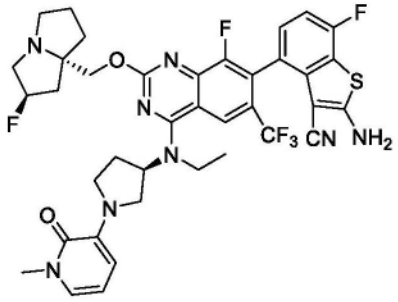
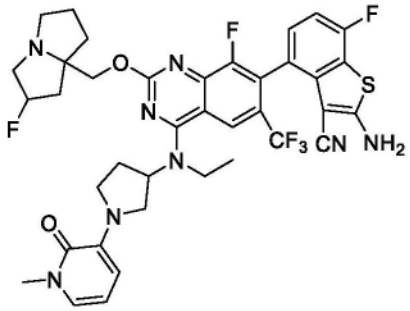
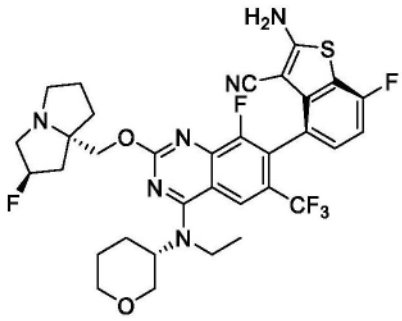
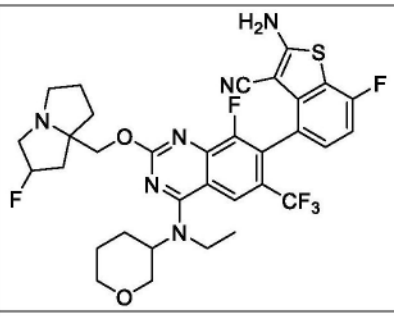
[4190]

		2H), 2.34 - 1.88 (m, 6H), 1.54 - 1.42 (m, 3H)。
960a		
961		LCMS m/z [M+1]: 710.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.21 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 4.30 - 4.18 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.71 (m, J = 12.3, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.04 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, J = 12.7, 6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H)。
961a		

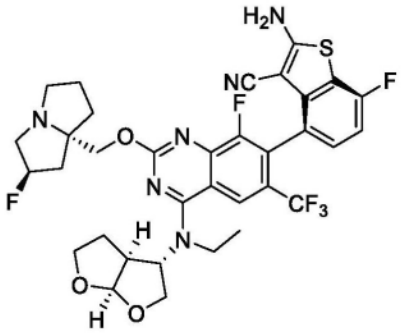
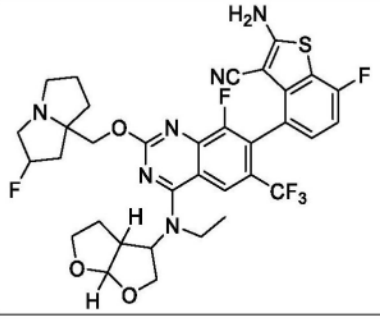
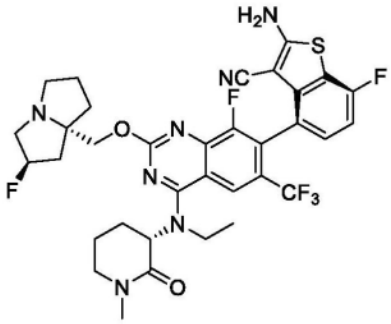
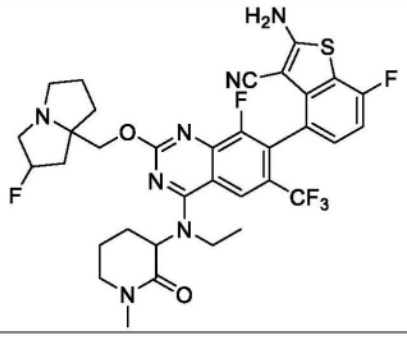
[4191]

962		LCMS m/z [M+1]: 710.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.22 (s, 0.5H), 4.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.45 - 2.06 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, J = 16.2, 7.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 1H)。
963		LCMS m/z [M+1]: 663.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.49 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 4H), 3.90 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H)。
963a		

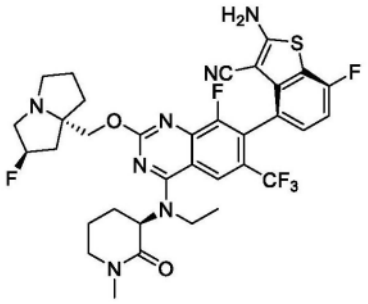
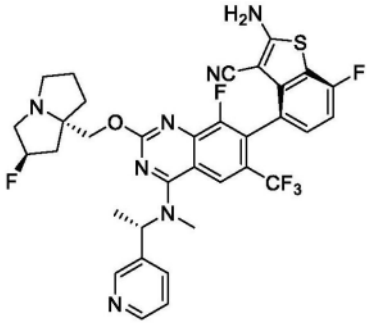
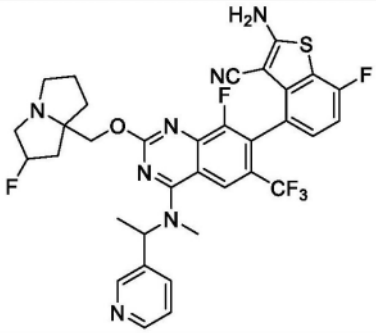
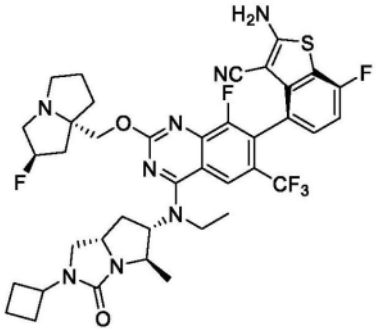
[4192]

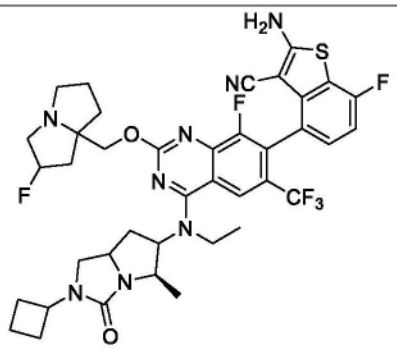
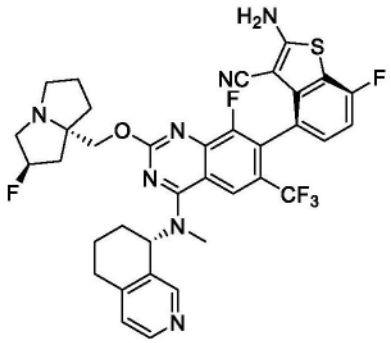
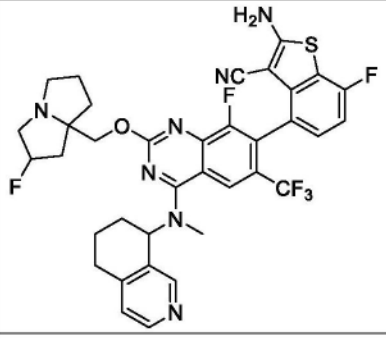
964		LCMS m/z [M+1]: 783.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 2H), 3.77-4.26 (m, 6H), 3.44-3.61 (m, 5H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.15-2.76 (m, 4H), 2.21-2.31 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.53 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。
964a		
965		LCMS m/z [M+1]: 691.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.20 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.32 (dd, J=23.4, 10.7 Hz), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.31-3.25 (M, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 5H), 2.06-1.80 (m, 5H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3H)。
965a		

[4193]

966		LCMS m/z [M+1]: 719.1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (brs, 0.18H), 8.23 (s, 1H), 7.21 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43-5.30 (m, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H),4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H),4.33 (d, J = 10.8 Hz, 1H),4.28-4.14 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.54-3.33 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.48-1.89 (m, 8H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。
966a		
967		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.24 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.02 (dd, J=9.4, 8.5, 1H), 5.44 (s, 0.5H), 5.31 (s, 0.5H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.97 (d, J=6.1, 2H), 3.54 (ddd, J=57.0, 22.4, 8.4, 5H), 3.15 (d, J=10.9, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.19 (ddt, J=46.1, 39.9, 20.2, 9H), 1.61 (t, J=6.9, 3H)。
967a		

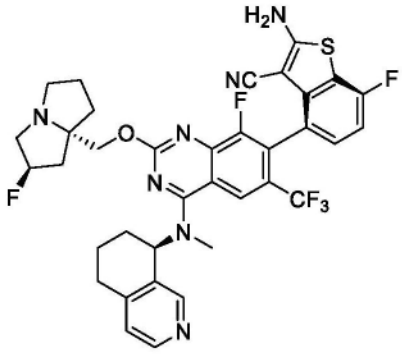
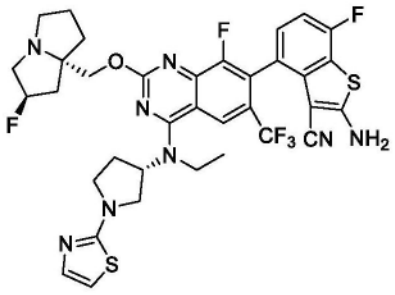
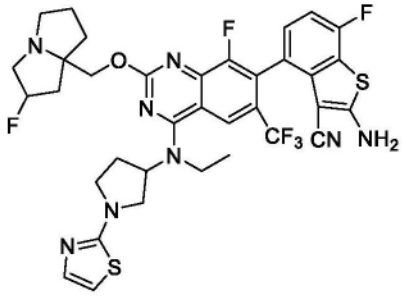
[4194]

968		LCMS m/z [M+1]: 718.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.3, 5.1, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 5.47 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.46 (d, J=11.2, 1H), 4.21 (d, J=10.9, 1H), 3.99 (d, J=7.1, 2H), 3.68 - 3.36 (m, 5H), 3.17 (d, J=31.6, 1H), 3.01 (d, J=5.8, 3H), 2.58 - 1.96 (m, 10H), 1.60 (t, J=6.8, 3H)。
969		LCMS m/z [M+1]: 699.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.21 (s, 0.5H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.06-3.35 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.13-2.36 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)。
969a		
970		LCMS m/z [M+1]: 799.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 5.38 (s, 0.5H), 5.24 (s, 0.5H), 4.86 - 4.80 (m, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m,

		1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, J = 14.7, 8.4 Hz, 2H), 3.56 - 3.52 (m, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 5H), 2.17 - 2.06 (m, J = 21.2, 9.7 Hz, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。
970a		
971		LCMS m/z [M+1]: 724.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 5.32 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.5H), 4.21 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H)。
971a		

[4195]

[4196]

972		LCMS m/z [M+1]: 724.2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 4.41 - 4.13 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 6H), 3.10 - 2.87 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H)。
973		LCMS m/z [M+1]: 759.0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J= 9.1 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 5.56 (d, J= 53.2 Hz, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 2H), 3.69-4.11 (m, 9H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.48-2.86 (m, 4H), 1.99-2.35 (m, 4H), 1.51-1.60 (m, 3H)。
973a		

[4197] 生物实施例1:破坏RAS-效应子结合HTRF测定

[4198] 使用蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)测定来确定本公开的化合物在破坏KRAS蛋白和效应子RAF1结合中的有效性。

[4199] HTRF测定使用以下试剂和蛋白质:(i)50nM Avi-KRAS G12D(1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);(ii)50nM Avi-KRAS G12R(1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);(iii)50nM Avi-KRAS G12V(1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);(iv)50nM Avi-KRAS WT(1-169)GppNHp/RAF1RBD-3xFLAG(52-151);和(v)75nM Avi-RAF1RBD-3xFLAG。测定缓冲液包括:50mM Tris pH7.5、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、0.1% BSA、0.01% Tween和10%DMSO。珠粒缓冲液包括:50mM Tris pH 7.5和0.01% Tween 20。384孔板低容量格式中使用20μL测定体积。化合物滴定:30-0.0045μM,3x稀释系列。

[4200] HTRF测定采用以下方案:

[4201] 使用Echo(型号555)将化合物施配于测定板(384孔,Grenier Bione#784075)中,其中剂量反应设置为:200nL最终体积,从30μM以10点稀释系列进行滴定。在测定缓冲液中制备蛋白质混合物,并且以每孔10μL施配于板上,然后在室温下以700rpm振荡温育1小时。制备试剂混合物并且以每孔10μL施配于板上,然后在室温下以700rpm振荡温育1小时。

[4202] 在使用以下设置的Envision读板器上对板进行分析:激发320nM,带宽75nM;发射615nM,带宽85nM,增益100%,闪烁100,滞后60μs。数据报告为活性百分比,其中DMSO为100%。使用Prism8绘制和分析数据。

[4203] 本文所述的所选化合物的生物化学Raf1-KRAS G12D/G12R/G12V/WT-GppNHP破坏测定IC_{50}示于表11中。

[4204] 生物实施例2:GP2d细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定

[4205] 使用pERK测定(Perkin Elmer)来确定化合物在破坏细胞中的KRAS G12D蛋白质/效应子信号传导中的有效性。

[4206] 第1天,将细胞(GP2d)以$3x10^4$个细胞/孔于80μL完全生长培养基(DMEM,10% FBS)中接种至96孔板中。

[4207] 第2天,用0.25% DMSO的化合物处理细胞。使用在培养基中以5倍最终测定浓度稀释的化合物制成源板。将化合物以1μM开始的9点浓度曲线或以100nM开始的9点浓度曲线操作,浓度之间进行半对数稀释。将20μL转移至细胞板上(孔中的最终体积为100μL)。温育60分钟后通过抽吸培养基并且将试剂盒提供的1x补充溶解缓冲液添加至所有孔中(每孔50μL)来收集板。然后将板置于板振荡器上并且以850rpm再温育30分钟。

[4208] 通过在试剂盒提供的检测缓冲液中以1:20稀释等分的d2和Eu穴状化合物抗体并且混合经稀释的抗体溶液(1:1v:v)来制备抗体混合溶液。然后将4μL此溶液添加至384孔检测板(Perkin Elmer;6008230)中。

[4209] 通过上下移液将样品均质化,然后将其(16μL细胞溶解产物)从96孔细胞培养板转移至含有抗体溶液的HTRF 384孔检测板的两个孔中。将板离心(524g持续1分钟)并且在室温下温育4至24小时。4小时温育时间后达到最大信号并且在24小时时段内保持稳定。因此,可在温育4至24小时之间进行读数。将板再次离心(524g持续1分钟),然后在使用以下设置的EnVision读板器上进行分析:激发320nm,带宽75nm;发射615nm,带宽85nm;增益100%;闪烁100;滞后60μs。

[4210] 本文所述的所选化合物的GP2d细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定IC_{50}示于表11和表12中。

[4211] 生物实施例3:破坏RAS-效应子结合HTRF测定

[4212] 使用蛋白质:蛋白质相互作用(PPI)均相时间分辨荧光(HTRF)测定来确定化合物在破坏KRAS蛋白和效应子(RAF1)结合中的有效性。

[4213] HTRF测定使用以下试剂和蛋白质:(i)50nM Avi-KRAS G12D(2-169)GTP/RAF1RBD-3xFLAG(51-131);(ii)50nM Avi-KRAS G12C(2-169)GTP/RAF1RBD-3xFLAG(51-131);(iii)50nM Avi-KRAS G12V(2-169)GTP/RAF1RBD-3xFLAG(51-131);(iv)50nM Avi-KRAS WT(2-169)GTP/RAF1RBD-3xFLAG(51-131);和(v)75nM3xFLAG-RAF1RBD(51-131)-Avi。测定缓冲液包括:50mM Tris pH7.5(Invitrogen,15567-027)、100mM NaCl(Sigma,S5150-1L)、5mM

$MgCl_2$(Sigma,63069)、0.1% BSA(Sigma,A7030)、0.01% Tween 20(Sigma,P7949)、10% DMSO(Cell Signaling,12611)。珠粒缓冲液包括:50mM Tris pH 7.5(Invitrogen,15567-027)、0.01% Tween 20(Sigma,P7949)。384孔板低容量格式中使用20μL测定体积。化合物滴定:30-0.005μM,3x稀释系列。

[4214] HTRF测定采用以下方案:

[4215] 使用Echo(型号555)将化合物施配于测定板(384孔,Grenier Bio-One#784075)中,其中剂量反应设置为:200nL最终体积,从30μM以10点稀释系列进行滴定。将蛋白质和HTRF试剂混合并以每孔20μL施配至板上,然后在室温下以700rpm振荡温育1小时。

[4216] 在使用以下设置的Envision读板器上对板进行分析:激发320nM,带宽75nM;发射615nM,带宽85nM;增益100%;闪烁100;滞后60μs。数据报告为活性百分比,其中DMSO为100%。使用Prism8绘制和分析数据。

[4217] 本文所述的所选化合物的生物化学Raf1-KRAS G12D/G12V/G12C/WT-GTP破坏测定IC_{50}示于表12中。

[4218] 生物实施例4:SW620细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定

[4219] 使用pERK测定(Perkin Elmer)来确定化合物在破坏细胞中的KRAS G12V蛋白质/效应子信号传导中的有效性。

[4220] 第1天,将细胞(SW620)以$3x10^4$个细胞/孔于80μL完全生长培养基(RPMI,10% FBS)中接种至96孔板中。

[4221] 第2天,用0.25% DMSO的化合物处理细胞。使用在培养基中以5倍最终测定浓度稀释的化合物制成源板。将化合物以1μM开始的9点浓度曲线操作,浓度之间进行半对数稀释。将20μL转移至细胞板上(孔中的最终体积为100μL)。温育4小时后通过抽吸培养基并且将试剂盒提供的1x补充溶解缓冲液添加至所有孔中(每孔50μL)来收集板。然后将板置于板振荡器上并以850rpm再温育30分钟。

[4222] 通过在试剂盒提供的检测缓冲液中以1:20稀释等分的d2和Eu穴状化合物抗体并且混合经稀释的抗体溶液(1:1v:v)来制备抗体混合溶液。然后将4μL此溶液添加至384孔检测板(Perkin Elmer;6008230)中。

[4223] 通过上下移液将样品均质化,然后将其(16μL细胞溶解产物)从96孔细胞培养板转移至含有抗体溶液的HTRF 384孔检测板的两个孔中。将板离心(524g持续1分钟)并且在室温下温育4至24小时。4小时温育时间后达到最大信号并且在24小时时段内保持稳定。因此,可在温育4至24小时之间进行读数。将板再次离心(524g持续1分钟),然后在使用以下设置的EnVision读板器上进行分析:激发320nm,带宽75nm;发射615nm,带宽85nm;增益100%;闪烁100;滞后60μs。

[4224] 本文所述的所选化合物的SW620细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定IC_{50}示于表11和表12中。

[4225] 生物实施例5:AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1和HT1080细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定

[4226] 如使用HTRF Advanced Phospho-ERK1/2(Thr202/Tyr204)检测测定试剂盒(Perkin Elmer)测量的ERK磷酸化的抑制用于确定测试化合物在破坏细胞中KRAS驱动的蛋白质/效应子信号传导中的有效性。

[4227] 第1天,将细胞以2.5x10^{4}个细胞/孔于100μL补充有10％胎牛血清(FBS)的完全生长培养基中接种至96孔板中并且在37℃下在5％CO_2存在下温育。

[4228] 第2天,使用在DMSO中以0.25％最终DMSO浓度稀释的化合物处理细胞。将化合物以9点浓度曲线给药,浓度之间进行三倍稀释。在37℃下在化合物存在下温育细胞两小时。在此处理时段后,通过抽吸培养基,每孔添加40μL试剂盒提供的1x溶解缓冲液,并且在室温下以250rpm振荡30分钟来收集细胞。

[4229] 细胞溶解后,通过上下移液20次将样品均质化,并且将每孔16μL细胞溶解产物从96孔细胞培养板转移至384孔检测板的两个孔中。通过在试剂盒提供的检测溶液中以1:20稀释D2和Eu穴状化合物抗体来制备完全检测缓冲液。然后将4μL完全检测缓冲液添加至含溶解产物的每个孔中。在4℃下缓缓摇动将板温育24小时。

[4230] 在此温育时段后,将板以500x g离心1分钟并且在CLARIOstar读板器上进行分析。将数据导入Microsoft Excel中并且将665nm通道的信号除以620nm通道的信号。％pERK计算如下:

[4231] ％信号＝100×((样品值-阳性对照平均值)/(媒介物值-阳性对照平均值))

[4232] 将数据导入Prism软件包(Graphpad)中并且使用对数(抑制剂)对比反应--可变斜率(四参数)模型计算EC_{50}值。

[4233] 本文所述的所选化合物的标题细胞中的基于细胞的pERK HTRF测定IC_{50}示于表13中。

[4234] 生物实施例6:AsPC-1、SW1900、HPAC、Capan-2、RKN、H358、HCT116、KP-2、H1573、A549、MKN1和HT1080细胞中的3D细胞存活力测定

[4235] 使用CellTiter-Glo®3D细胞存活力测定(Promega)来测量球体测定中作为测试化合物处理的结果对细胞存活力的抑制。

[4236] 第1天,将每孔1000个细胞接种于150μL补充有10％胎牛血清(FBS)的完全生长培养基中,并且在96孔超低附着微孔板(Corning)中在37℃下在5％ CO_2存在下不受干扰地温育48小时,以形成球体。

[4237] 球体形成后,使用在DMSO中以0.25％最终DMSO浓度稀释的化合物处理细胞。将化合物以9点浓度曲线给药,浓度之间进行三倍稀释。在37℃下在5％ CO_2存在下将细胞在化合物存在下温育72小时。

[4238] 在此温育时段后,使试剂盒提供的CTG试剂在室温下平衡30分钟。将150μL平衡的CTG试剂添加至每个孔中,并且将板密封,然后在室温下以250rpm振荡10分钟以使细胞溶解。将每孔150μL溶解产物转移至96孔板中并且在CLARIOstar读板器上读取发光。

[4239] 将数据导入Prism软件包(Graphpad)中并且使用对数(抑制剂)对比反应--可变斜率(四参数)模型计算EC_{50}值。

[4240] 本文所述的所选化合物的标题细胞中的3D存活力测定IC_{50}示于表14中。

[4241] 对于Raf1-KRAS G12D、G12V、G12R和野生型KRAS-GppNHP破坏测定和对于Raf1-GTP-KRAS G12D、G12V、G12C和野生型破坏测定:A:IC_{50}≤0.1μM;B:0.1μM<IC_{50}≤1μM;C:1μM<IC_{50}≤10μM;D:IC_{50}>10μM。对于GP2d(KRAS G12D)、SW620(KRAS G12V)、AsPC-1(KRAS G12D)、SW1900(KRAS G12D)、HPAC(KRAS G12D)、Capan-2(KRAS G12V)、RKN(KRAS G12V)、H358(KRAS G12C)、HCT116(KRAS G13D)、KP-2(KRAS G12R)、H1573(KRAS G12A)、A549(KRAS G12S)、MKN1

(KRAS扩增)和HT1080(NRAS)pERK HTRF测定和对于3-D存活力测定:A:IC_{50}≤0.1μM;B:0.1μM<IC_{50}≤1μM;C:IC_{50}>1μM。表中的空白表示化合物未在所指示的测定中进行测试。

[4242] 表11.本公开的所选化合物的生物表征。

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
1	C	D		C		
2	B	C		B	C	
3	C	C		C		
4	C	D	D	C		
5	D	D		D		
6	C	D		C		
7	C	C		C		
8	B	B	C	B	B	
9	C	D		C		
10	D	D	D	D		
11	D	D		D		
12	D	D		C	C	
13	B	C		B	C	
14	C	C		B	C	
15	C	C		C	C	
16	C	C	C	C	C	
[4243] 17	D	D		C	C	
18	A	B	B	A	A	
19	A	A	A	A	A	A
20	C	C	C	C	B	
22	B	B	B	B	A	
23	B	B	B	B	A	
24	B	B	B	B	A	
25	A	A	A	A	A	
26	A	B	B	B	A	
27	B	C	B	B	A	
28	B	C	C	B	B	
29	C	C	C	C	B	
30	B	B	B	B	B	
31	B	C	B	B	A	
32	B	C	B	B	B	
33	B	B	B	B	B	
35	B	B	B	B	A	
37	A	B	A	A	A	
39	B	B	B	B	B	
40	B	B	B	B	A	
41	B	B	B	B	A	

[4244]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
43	B	C	C	B		
44	B	B	B	B	A	
45	B	B	B	B	B	
47	A	B	B	B	A	
48	B	B	B	B	A	
49	A	B	B	B	A	
50	B	C	C	B	B	
51	C	D		C		
52	C	C		C		
53	C	D	C	D		
54	C	D		D		
55	C	D	D	C		
56	C	D	D	C		
57	C	D	C	C		
58	B	B		B	B	
60	C	D		C		
61	C	D		C		
62	C	D	C	C		
63	C	D		C		
64	C	C	C	C		
65	B	B	B	B	A	
66	B	B	B	B	B	
67	C	D		C		
68	D	C	D	D		
69	C	C		C		
70	A	B	B	B	A	
71	A	B	B	B	A	
72	A	B	B	B	A	
73	B	B	B	B	A	
74	A	A	A	A	A	
75	B	B	B	B	A	
76	A	B	B	B	A	
77	A	B	B	B	A	
78	A	B	B	B	A	
79	A	B	B	B	A	
80	A	B	B	B	A	
81	A	B	A	B	A	
82	B	C	C	C	B	
83	B	B	B	B	A	
86	B	C	B	C	A	
87	D	D	D	D	D	
88	B	B	B	B	B	
89	B	B	B	B	B	
90	B	B	B	B	A	

[4245]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
91	B	B	B	B	A	A
93	B	B	B	B	A	
94	B	B	B	B	A	
95	B	B	B	B	A	
96	C	C	C	C	A	
97	D	D		D		
98	C	D		C	B	
99	C	D	C	C	A	
100	B	C	B	B	A	
101	B	C	B	B	A	
102	B	B		B	A	
103	B	B	B	B	A	
104	B	B	B	B	A	
105	D	D	D	D	C	
106	D	D	D	D	C	
107	D	D	D	D	C	
112	B	B	B	B	A	A
113	B	B	B	B	A	
114	B	B	B	B	A	
115	A	B	B	B	A	A
116	B	B	B	B	A	
117	B	B	B	B	A	
118	B	B	B	B	A	
119	C	C	C	B	A	
120	B	B	B	B	A	
121	B	B	B	B	B	
122	B	B	B	B	A	
123	B	B	B	B	A	
124	B	B	B	B	B	
125	B	B	B	B	A	
126	B	B	B	B	A	
127	B	B	B	B	A	
128	B	C	B	B	A	
129	B	B	B	B	A	
130	B	C	B	B	A	
131	B	B	B	B	A	
132	B	B	B	B	A	
133	B	B	B	B	A	
134	B	C	B	B	A	
135	A	B	B	B	A	
136	B	C	B	B	A	
137	B	C	B	B	A	
140	B	C	C	C	A	
141	B	C	B	B	A	

[4246]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
142	B	C	B	B	A	
143	B	C	C	B	B	
144	B	C	B	B	A	
145	B	B	B	B	A	A
146	B	B	B	B	A	
147	B	B	B	B	A	A
148	B	B	B	B	A	A
149	B	C	C	B	A	
150	B	C	B	B	A	
151	B	B	B	B	A	
152	A	B	B	B	A	
153	A	B	B	B	A	
154	B	B	B	B	A	
155	B	C	B	C	A	
156	B	B	B	B	A	
157	B	C	B	B	A	
158	B	B	B	B	A	
159	B	C	B	B	A	
160	B	C	B	B	A	
161	B	B	B	B	A	A
162	B	C	B	B	A	A
164	B	B	B	B	A	
165	B	B	B	B	A	A
166	B	B	B	B	A	
167	B	B	B	B	A	A
168	A	B	B	A	A	
169	B	B	B	B	A	
170	B	B	B	B	A	
171	B	B	B	B	A	
174	A	B	A	A	A	
175	B	B	B	B	A	
176	A	B	B	B	A	
177	B	B	B	B	A	
178	B	C	B	C	A	
179	B	B	B	B	A	
180	B	B	B	B	A	
181	A	B	B	A	A	
182	B	B	B	B	A	
183	C	C	C	C	B	
184	C	D	D	D	B	
186	B	B	B	B	A	B
187	A	B	B	B	A	A
189	B	B	B	B	A	
190	B	B	B	B	A	B

[4247]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
191	B	B	B	B	A	
192	D	D	D	D	C	C
193	A	A	A	A	A	A
194	D	D	D	D	C	C
195	C	C	C	C	B	B
196	A	B	A	A	A	A
197	D	D	D	D	C	
198	B	B	B	B	A	A
199	D	D	D	D	C	C
200	C	C	C	C	A	B
201	B	B	B	B	A	A
202	B	B	B	B	A	A
203	B	C	B	B	A	A
204	C	C	C	C	B	B
205	B	B	B	B	A	A
206	C	C	C	C	B	B
207	B	B	B	B	A	B
208	B	B	C	B	A	B
209	B	B	B	B	A	B
210	C	B	C	B	A	B
211	B	C	C	B	A	B
212	B	B	B	B	A	A
213	B	B	B	B	A	A
214	C	C	C	C	B	B
215	B	B	B	B	A	B
216	B	B	B	B	A	A
217	B	B	B	B	A	A
218	B	B	B	B	A	A
220	D	D	D	D	C	C
221	B	B	B	B	A	A
222	B	B	B	B	A	A
223	B	C	C	B	B	B
224	B	B	B	B	A	A
226	D	D	D	D	C	C
227	C	D	D	D	B	B
228	B	C	C	B	B	B
229	B	C	C	C	A	A
230	B	C	C	B	A	A
231	C	D	C	C	B	B
232	A	B	B	B	A	A
233	B	C	B	B	A	A
234	B	B	B	B	A	A
235	B	B	B	B	A	A
236	B	B	B	B	A	A

[4248]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
237	B	B	B	B	A	A
238	D	D	D	D	C	C
239	D	D	D	D	C	C
240	C	C	C	C	B	C
241	B	B	B	B	A	A
242	B	B	B	B	A	B
243	B	B	B	B	A	A
244	B	B	B	B	A	A
245	A	B	A	A	A	A
246	B	B	B	B	A	A
247	B	B	B	B	A	B
248	B	B	B	B	B	B
249	B	C	B	B	B	B
250	B	B	B	B	A	B
251	B	B	B	B	A	B
252	C	C	C	C	B	B
253	B	B	B	B	A	B
254	B	C	C	B	B	C
255	B	B	B	B	A	A
256	A	B	B	B	A	A
257	B	C	C	B	A	A
258	A	B	A	A	A	A
259	B	C	B	B	A	A
260	A	B	A	A	A	A
261	B	B	B	A	A	A
262	A	A	A	A	A	A
263	A	B	A	A	A	A
264	B	C	B	B	A	B
265	B	B	B	B	A	A
266	A	B	A	A	A	A
267	A	B	A	B	A	A
268	A	B	A	A	A	A
269	B	C	B	B	A	B
270	B	B	B	B	B	B
271	B	B	B	B	A	A
272	B	B	B	B	A	A
273	B	B	B	B	A	B
274	B	B	B	B	A	A
275	B	B	B	B	A	A
276	C	D	C	C	C	B
277	B	B	B	B	A	A
278	B	B	B	B	A	A
279	A	B	B	B	A	A
280	B	B	B	B	A	A

[4249]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
281	B	C	B	B	A	A
282	A	B	B	A	A	A
283	B	B	B	B	A	A
284	B	B	B	B	A	A
285	B	B	B	B	A	A
286	A	B	A	A	A	A
287	B	B	B	B	A	A
288	D	D	D	D	B	B
289	B	B	B	B	A	A
290	B	B	B	B	A	A
291	B	B	B	B	A	A
292	B	C	B	B	A	A
293	B	C	B	B	A	A
294	B	B	B	B	B	B
295	B	B	B	B	A	A
296	B	B	B	B	A	B
297	B	B	B	B	A	A
298	B	B	B	B	A	A
299	B	C	C	B	A	A
300	B	C	C	B	A	B
301	B	C	C	B	A	A
302	B	C	B	B	A	A
303	B	B	B	B	A	B
304	C	C	C	B	A	B
305	B	B	B	B	A	A
306	C	D	C	C	B	B
307	C	C	C	C	A	A
308	B	C	C	B	B	C
309	B	B	B	B	A	A
310	B	C	B	B	A	B
311	D	D	D	D	C	C
312	B	B	B	B	A	A
313	B	B	B	B	A	A
314	B	B	B	B	A	A
315	B	C	C	B	A	A
316	B	C	B	B	A	A
317	B	C	B	B	A	A
318	B	C	B	C	A	B
319	B	C	C	C	B	B
320	B	C	C	B	A	A
321	B	B	B	B	A	A
322	B	C	B	B	A	B
323	B	B	B	B	A	A
324	B	B	B	B	A	A

[4250]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
325	B	B	B	B	A	A
326	B	C	B	B	A	B
327	B	B	B	B	A	A
328	B	B	B	B	A	A
329	B	B	B	B	A	A
330	B	C	C	B	A	B
331	A	B	A	B	A	A
332	A	B	A	A	A	A
333	A	B	A	A	A	A
334	D	D	D	D	B	B
335	A	A	A	A	A	A
336	C	D	D	C	B	B
337	B	B	B	B	A	A
338	B	B	B	B	A	A
340	B	B	B	B	A	B
341	B	C	B	B	A	B
342	C	C	C	B	A	B
343	C	C	D	C	B	B
344	C	C	D	B	A	B
345	C	D	D	C	B	B
347	A	B	B	B	A	B
348	B	C	B	B	A	B
349	A	B	A	B	A	A
350	B	B	B	B	A	A
351	B	C	B	B	A	A
352	C	D	D	D	B	A
353	B	C	C	C	A	A
354	C	D	C	C	B	A
355	B	B	B	B	A	A
356	A	B	B	B	A	A
357	B	C	B	B	A	B
358	C	C	C	C	A	A
359	B	C	B	B	A	A
360	C	C	C	C	A	B
361	B	C	B	B	A	A
362	B	C	B	B	A	B
363	B	B	B	B	A	A
364	B	C	C	C	A	A
365	B	B	B	B	A	A
366	B	C	C	B	A	A
371	B	B	B	B	A	A
374	B	C	C	B	A	A
382	B	C	C	B	A	A
390	B	A	B	B	A	A

[4251]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
391	C	C	C	C	A	A
392	B	B	B	B	A	A
393	C	D	D	D	A	A
394	A	A	A	A	A	A
395	A	A	A	A	A	A
396	B	B	B	B	A	A
397	A	B	B	B	A	A
398	B	B	B	B	A	A
399	B	B	B	B	A	A
400	B	C	B	B	A	B
401	B	B	B	B	A	A
402	B	B	B	C	A	A
403	B	B	B	B	A	A
404	C	C	D	A	A	A
405	B	B	B	B	A	A
406	B	B	B	B	A	A
407	B	B	B	B	A	A
408	B	C	C	B	A	B
409	B	B	B	B	A	A
410	B	B	B	B	A	A
411	B	B	B	B	A	A
412	B	B	B	B	A	A
413	D	D	D	D	C	C
414	B	B	B	B	A	B
415	B	C	B	B	A	A
416	B	C	C	B	A	B
417	B	C	C	B	A	B
418	B	C	C	B	A	B
419	B	B	B	B	A	A
420	C	C	C	C	B	B
421	C	C	C	C	B	B
422	C	C	C	C	B	B
423	B	B	B	B	A	A
424	B	C	B	B	A	B
425	B	C	B	B	A	A
426	C	C	C	C	B	B
427	B	B	B	B	A	A
428	C	C	C	B	A	A
429	B	C	C	C	A	A
430	B	C	B	B	A	A
431	C	C	C	C	A	A
432	C	C	B	B	A	B
433	C	C	C	C	B	B
434	C	C	C	B	B	B

[4252]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
435	B	B	B	B	A	A
436	C	C	B	C	A	A
437	B	B	B	B	A	A
438	B	C	B	B	A	A
439	B	C	C	C	A	A
440	B	B	B	B	A	A
441	C	C	C	B	A	A
442	B	B	B	B	A	A
443	B	B	B	B	A	A
444	B	C	C	B	A	A
445	C	D	D	D	C	B
446	A	B	B	B	A	A
447	B	B	B	B	A	A
448	B	C	C	B	A	B
449	C	C	C	C	B	B
450	B	B	B	B	A	A
451	B	C	C	B	A	B
452	B	B	B	B	A	B
453	C	C	C	C	A	A
454	B	B	B	B	A	A
455	B	C	B	B	A	B
456	B	B	B	B	A	A
457	B	B	B	B	A	A
458	B	B	B	B	A	A
459	B	B	B	B	A	A
460	B	B	B	B	A	A
461	A	B	B	A	A	A
462	B	B	B	B	A	A
463	A	A	A	A	A	A
464	A	A	A	B	A	A
465	A	B	B	B	A	A
466	B	B	B	B	A	A
467	A	A	A	B	A	A
468	D	D	D	D	B	C
469	A	A	A	A	A	A
470	A	A	A	A	A	A
471	B	B	B	B	A	A
472	B	C	C	C	A	A
473	B	B	B	B	A	A
474	B	B	B	B	A	A
475	B	B	B	B	A	A
476	B	B	B	B	A	A
477	B	B	B	B	A	A
478	B	C	C	B	A	A

[4253]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
479	B	B	B	B	A	A
480	C	C	C	C	A	A
481	B	C	B	B	A	B
482	B	B	B	B	A	A
483	C	D	D	D	A	A
484	C	C	C	C	A	A
485	C	C	C	C	A	A
486	B	B	B	B	A	A
487	B	C	C	B	A	A
488	A	B	A	B	A	A
489	B	B	B	B	A	A
490	B	C	C	C	B	B
491	C	D	D	C	B	B
492	A	B	A	A	A	A
494	B	C	B	B	A	A
496	B	C	C	C	A	B
497	B	C	C	C	A	A
498	D	D	D	D	C	C
499	B	C	C	C	A	A
500	B	B	B	B	A	B
501	A	B	A	B	A	A
502	B	B	B	B	A	B
503	B	C	C	C	A	B
504	D	D	D	D	C	C
505	C	C	C	C	A	B
506	B	C	C	C	A	A
507	B	C	B	C	A	A
508	B	B	B	B	A	A
509	B	B	B	B	A	A
510	C	C	B	C	A	A
511	B	B	C	B	A	A
512	B	B	B	B	A	A
513	B	B	B	B	A	B
514	B	B	B	B	A	A
515	B	B	B	B	A	A
516	A	B	A	B	A	A
517	A	A	A	B	A	A
518	A	A	A	A	A	A
519	A	B	A	A	A	A
520	B	B	B	B	A	A
521	A	A	A	B	A	A
522	B	B	A	A	A	A
523	A	A	A	A	A	A
524	A	A	A	A	A	A

[4254]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
525	C	C	C	B	A	A
526	B	B	B	B	A	A
527	B	B	B	B	A	A
528	C	C	C	C	A	B
529	A	A	A	A	A	A
530	B	B	B	B	A	A
531	B	B	B	B	A	A
532	B	B	B	B	A	A
533	B	B	B	B	A	A
534	B	B	B	B	A	A
535	C	C	C	C	A	A
536	C	C	C	C	A	A
537	A	A	A	A	A	A
538	A	A	A	A	A	A
539	A	A	A	A	A	A
540	A	A	A	A	A	A
541	A	A	A	A	A	A
542	A	A	A	A	A	A
543	A	A	A	A	A	A
544	B	B	B	B	A	A
545	B	C	C	B	A	A
546	A	A	A	A	A	A
547	A	A	A	A	A	A
548	A	A	A	A	A	A
549	A	B	B	B	A	A
550	A	B	A	A	A	A
551	A	A	A	A	A	A
552	A	A	A	A	A	A
553	A	A	A	A	A	A
554	A	A	A	A	A	A
555	A	A	A	A	A	A
556	A	B	A	B	A	A
557	A	B	A	B	A	A
558	B	B	B	B	A	A
559	A	A	A	B	A	A
560	A	A	A	A	A	A
561	A	A	A	A	A	A
562	A	B	A	A	A	A
563	A	B	B	B	A	A
564	B	C	B	B	A	A
565	A	B	A	B	A	A
566	B	B	B	B	A	A
567	B	B	B	B	A	A
568	C	B	B	C	A	A

[4255]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
569	B	B	A	B	B	B
570	A	A	A	A	A	A
571	A	A	A	A	A	A
572	A	B	A	A	A	A
573	A	A	A	A	A	A
574	A	A	A	A	A	A
575	A	A	A	A	A	A
576	A	B	A	A	A	A
577	A	A	A	A	A	A
578	A	A	A	A	A	A
579	A	A	A	A	A	A
580	A	A	A	A	A	A
581	A	A	A	A	A	A
582	A	A	A	A	A	A
583	A	A	A	A	A	A
584	A	A	A	A	A	A
585	A	A	A	A	A	A
586	A	B	A	A	A	A
587	A	A	A	A	A	A
588	B	B	B	B	A	A
589	B	B	B	B	A	A
590	A	A	A	A	A	A
591	A	A	A	A	A	A
592	C	C	C	C	A	B
593	C	C	C	C	B	B
594	C	C	C	C	A	A
595	C	C	C	C	A	A
596	A	B	B	B	A	A
597	B	B	B	A	A	A
598	A	A	A	A	A	A
599	A	A	A	A	A	A
600	A	A	A	A	A	A
601	B	B	B	B	A	A
602	C	C	C	C	A	A
603	A	A	A	A	A	A
604	A	A	A	A	A	A
605	A	B	A	A	A	A
606	A	A	A	A	A	A
607	A	A	A	A	A	A
608	A	B	B	B	A	A
609	A	A	A	A	A	A
610	A	B	B	B	A	A
611	A	A	A	A	A	A
612	A	A	A	A	A	A

[4256]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
613	B	B	B	B	A	A
614	A	A	A	A	A	A
615	A	A	A	A	A	A
616	A	A	A	A	A	A
618	A	A	A	A	A	A
619	A	A	A	A	A	A
620	A	A	A	B	A	A
622	A	A	A	A	A	A
623	B	B	B	B	A	B
624	B	B	B	B	A	A
625	B	C	C	C	A	A
626	B	B	B	B	A	A
627	A	A	A	B	A	A
628	A	A	A	A	A	A
629	B	B	B	B	A	A
630	B	B	B	B	A	A
631	A	A	A	A	A	A
632	B	B	B	B	A	A
634	A	A	A	A	A	A
635	A	B	A	A	A	A
636	A	A	A	A	A	A
637	A	A	A	A	A	A
638	A	A	A	A	A	A
639	A	A	A	A	A	A
640	A	A	A	A	A	A
641	C	C	C	B	A	A
642	C	C	C	C	A	B
643	C	C	C	C	B	B
644	C	D	D	C	B	B
645	B	B	B	B	A	A
646	A	A	A	B	A	A
647	A	A	B	B	A	A
648	A	A	A	B	A	A
649	B	B	B	B	A	A
650	B	B	B	B	A	A
651	A	A	A	A	A	A
652	A	A	A	A	A	A
653	A	A	A	A	A	A
654	A	A	A	A	A	A
657	A	A	A	A	A	A
659	A	A	A	A	A	A
664	A	A	A	A	A	A
665	B	B	B	B	A	A
666	A	A	A	A	A	A

[4257]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
668	B	B	B	B	A	A
669	B	B	B	B	A	A
670	B	B	B	B	A	A
671	B	B	B	B	A	B
672	B	B	B	B	A	A
673	A	A	A	A	A	A
674	A	A	A	A	A	A
675	A	A	A	A	A	A
676	A	A	A	A	A	A
677	A	A	A	A	A	A
679	A	A	A	A	A	A
682	A	A	A	A	A	A
683	A	A	A	A	A	A
684	A	A	A	A	A	A
686	A	A	A	B	A	A
687	A	A	A	A	A	A
688	A	B	A	B	A	A
689	A	A	A	B	A	A
690	A	A	A	A	A	A
691	A	A	A	A	A	A
692	A	A	A	A	A	A
693	A	A	A	A	A	A
694	A	B	B	B	A	A
695	B	B	B	B	A	A
696	A	A	A	A	A	A
697	A	A	A	A	A	A
698	B	B	B	B	A	A
699	B	B	B	B	A	A
700	A	B	A	A	A	A
701	C	C	C	D	A	A
702	C	C	C	C	A	B
703	B	C	C	B	A	A
704	A	A	A	A	A	A
705	A	B	A	A	A	A
706	B	B	B	B	A	A
707	A	A	A	A	A	A
708	A	A	A	A	A	A
709	A	A	A	A	A	A
710	A	B	A	A	A	A
711	A	A	A	A	A	A
712	A	A	A	A	A	A
713	B	B	B	B	A	A
714	B	B	B	B	A	A
715	A	A	A	A	A	A

[4258]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
716	C	D	D	C	A	B
717	B	B	B	B	A	A
718	A	A	A	A	A	A
719	A	A	A	A	A	A
720	A	A	A	A	A	A
721	A	A	A	A	A	A
722	A	A	A	A	A	A
723	A	A	A	A	A	A
724	A	A	A	A	A	A
725	A	A	A	A	A	A
726	A	A	A	A	A	A
727	A	B	A	B	A	A
728	C	C	C	C	B	B
729	A	A	A	A	A	A
730	A	A	A	A	A	A
731	B	B	B	B	A	B
732	A	A	A	B	A	A
733	A	B	B	B	A	A
734	B	B	B	B	A	A
735	A	A	A	A	A	A
736	B	B	B	C	A	B
737	A	A	A	A	A	A
738	B	B	B	B	A	A
739	A	B	A	A	A	A
740	B	B	B	B	A	A
741	A	B	B	B	A	A
742	B	B	B	C	A	A
743	B	B	B	B	A	A
744	B	B	B	B	A	A
745	A	A	A	A	A	A
746	A	A	A	A	A	A
747	B	B	B	B	A	A
748	A	A	A	A	A	A
749	A	A	A	A	A	A
750	A	A	A	A	A	A
751	A	A	A	B	A	A
752	A	B	A	B	A	A
753	B	B	B	B	A	A
754	A	B	A	B	A	A
755	A	B	A	B	A	A
756	A	A	A	A	A	A
757	A	A	A	A	A	A
758	A	A	A	A	A	A
759	A	A	A	A	A	A

[4259]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
760	A	A	A	A	A	A
761	A	A	A	A	A	A
762	A	A	A	A	A	A
763	B	B	B	B	A	A
764	A	A	A	A	A	A
765	A	A	A	A	A	A
766	A	A	A	A	A	A
767	A	B	B	B	A	A
768	A	A	A	A	A	A
769	A	A	A	A	A	A
770	A	A	A	A	A	A
771	A	A	A	A	A	A
772	A	A	A	A	A	A
773	B	B	B	B	A	A
774	B	B	B	B	A	A
775	A	A	A	A	A	A
776	A	B	A	B	A	A
777	A	B	A	B	A	A
778	A	A	A	A	A	A
779	A	B	B	B	A	A
780	A	A	A	A	A	A
781	A	B	A	A	A	A
782	B	B	B	B	A	A
783	B	B	B	B	A	A
784	A	B	A	A	A	A
785	A	B	B	B	A	A
786	A	B	A	B	A	A
787	A	A	A	A	A	A
788	A	A	A	A	A	A
789	A	B	A	A	A	A
790	A	B	A	A	A	A
791	A	A	A	A	A	A
792	A	A	A	A	A	A
793	A	A	A	A	A	A
794	A	A	A	A	A	A
795	A	A	A	A	A	A
797	A	A	A	A	A	A
798	B	C	C	C	B	B
799	C	C	C	B	B	B
800	A	A	A	A	A	A
801	A	B	B	B	A	A
802	A	A	A	B	A	A
803	A	B	B	B	A	A
804	A	A	A	A	A	A

[4260]

化合物编号	Raf1-GppNHp-KRAS G12D 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12V 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS G12R 破坏	Raf1-GppNHp-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D-	pERK-SW620
805	A	A	A	A	A	A
806	A	B	A	A	A	A
807	A	A	A	A	A	A
808	A	A	A	A	A	A
809	A	A	A	A	A	A
810	A	A	A	A	A	A
810	A	A	A	A	A	A
811	A	B	B	B	A	A
812	A	B	B	B	A	A
813	A	B	B	B	A	A
814	A	B	A	B	A	A
815	A	A	A	A	A	A

[4261] 表12.本公开的所选化合物的生物表征。

[4262]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
19	A	B		A	A	A
145	B	C		C	A	A
193	B	B		B	A	A
198	B	B		B	A	A
232	B	B		B	A	A
245	B	B		B	A	A
253	B	C		B	A	A
262	A	B		B	A	A
268	B	B		B	A	A
275	B	B		B	A	A
286	B	B		B	A	A
287	B	B		B	A	A
291	B	B		B	A	A
298	C	B		B	A	A
327	B	B		B	A	A
328	B	C		B	A	A
329	B	B		B	A	A
331	B	B		B	A	A
332	B	B		B	A	A
333	B	B	B	B	A	A
335	B	B	B	B	A	A
355	B	B		C	A	A
371	B	C	C	B	A	A
394	B	B	B	B	A	A
469	A	A	A	A	A	A
501	B	B	B	B	A	A

[4263]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
511	C	C	C	B	A	A
512	B	C	B	B	A	A
516	B	B	B	B	A	A
517	B	B	B	B	A	A
518	A	A	A	A	A	A
519	A	B	B	B	A	A
520	B	B	B	B	A	A
523	A	A	A	A	A	A
524	A	A	B	A	A	A
527	B	B	B	B	A	A
529	A	A	A	A	A	A
532	B	B	B	B	A	A
533	B	B	B	B	A	A
534	B	B	B	B	A	A
537	A	A	B	B	A	A
538	A	A	A	B	A	A
539	B	B	B	B	A	A
540	A	A	A	B	A	A
541	A	A	A	B	A	A
543	A	A	A	A	A	A
554	A	B	B	B	A	A
573	A	A	A	A	A	A
577	A	A	A	A	A	A
579	A	B		B	A	A
581	A	A	A	B	A	A
586	B	B		B	A	A
590	B	B		B	A	A
600	A	A	A	B	A	A
603	A	A	A	B	A	A
605	B	B	B	B	A	A
606	A	A	A	B	A	A
607	A	A	A	A	A	A
608	B	B	B	C	A	A
610	B	B	B	C	A	A
611	A	A	A	B	A	A
613	A	A	A	B	A	A
614	B	B	B	B	A	A
615	A	A	A	B	A	A
618	A	A	A	B	A	A
619	B	B	B	B	A	A
622	A	B	B	B	A	A
631	A	B	A	B	A	A
636	B	B	B	B	A	A
638	A	A	A	B	A	A
646	B	B	B	C	A	A

[4264]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
660	B	C	C	B	A	A
661	B	C	C	B	A	A
662	A	A	A	B	A	A
663	B	C	C	C	A	A
667	B	B	B	B	A	A
673	A	B	A	B	A	A
674	A	A	A	A	B	B
683	A	A	A	B	A	A
689	B	B	B	B	A	A
692	A	A	A	A	A	A
696	A	B	B	B	A	A
697	A	A	A	A	A	A
702	C	D	D	D	A	B
703	C	C	C	C	A	A
704	B	B	B	B	A	A
705	B	B	B	B	A	A
706	B	C	C	C	A	A
726	B	B	B	B	A	A
732	B	B	B	B	A	A
741	B	B	B	B	A	A
744	B	B	B	B	A	A
749	A	A	A	A	A	A
752	B	B	B	B	A	A
764	A	A	B	B	A	A
765	B	A	A	B	A	A
796	B	B	B	B	A	A
816	B	B	A	B	A	A
817	B	B	B	C	A	A
818	C	C	C	C	A	A
822	B	B	B	B	A	A
823	B	B	B	B	A	A
824	B	B	B	B	A	A
825	B	B	B	B	A	A
826	B	C	C	C	A	A
827	C	C	C	C	A	A
828	B	B	B	C	A	B
829	B	B	B	C	A	A
830	B	B	B	B	A	A
831	B	B	B	B	A	A
832	A	A	A	B	A	A
833	A	B	B	B	A	A
834	A	A	A	B	A	A
835	B	B	A	C	A	A
836	B	B	B	B	A	A
837	B	B	B	B	A	A

[4265]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
838	B	B	B	B	A	A
839	B	B	B	B	A	A
840	B	B	B	B	A	A
841	B	B	B	B	A	A
842	B	B	B	B	A	A
843	B	B	B	C	A	A
844	B	B	B	B	A	A
845	B	B	B	B	A	A
846	B	B	B	B	A	A
847	B	B	B	B	A	A
848	B	B	B	B	A	A
849	B	B	B	B	A	A
850	B	C	B	C	A	A
851	B	B	B	B	A	A
852	B	C	B	C	A	A
853	B	B	B	B	A	A
854	B	B	B	B	A	A
855	B	B	B	B	A	A
856	B	B	C	C	A	A
857	B	B	B	B	A	A
858	B	B	B	B	A	A
859	B	B	B	B	A	A
860	B	B	B	B	A	A
861	B	B	B	B	A	A
862	C	C	C	C	A	A
863	A	A	A	B	A	A
864	A	B	B	B	A	A
865	B	C	C	C	A	A
866	A	A	A	A	A	A
867	C	C	C	C	A	A
868	B	C	C	C	A	B
869	B	B	B	B	A	A
870	B	B	B	B	A	A
871	B	C	C	C	A	A
872	B	B	B	C	A	A
873	C	C	C	B	A	A
874	B	B	B	B	A	A
875	C	B	B	C	A	A
876	B	B	B	C	A	A
877	B	C	C	C	A	A
878	B	B	B	B	A	A
879	C	D	D	D	A	A
880	B	A	A	B	A	A
881	B	B	B	B	A	A
882	A	A	A	B	A	A

[4266]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
883	B	B	B	B	A	A
884	B	A	A	B	A	A
885	B	B	B	C	A	A
886	B	A	A	B	A	A
887	C	C	C	C	A	B
888	B	B	B	B	A	A
889	B	B	B	B	A	A
890	D	D	D	D	B	B
891	A	A	A	A	A	A
892	B	B	B	B	A	A
893	B	A	B	B	A	A
894	C	C	C	C	A	A
895	B	B	B	C	A	A
896	B	C	C	C	A	A
897	B	B	B	B	A	A
898	B	B	C	C	A	A
899	B	B	B	B	A	A
900	B	B	B	B	A	A
901	B	B	B	B	A	A
902	A	A	B	B	A	A
903	A	A	A	B	A	A
904	C	C	C	C	A	A
905	B	B	B	C	A	A
906	B	B	B	B	A	A
907	B	B	B	B	A	A
908	B	C	C	C	A	A
909	B	B	B	B	A	A
910	B	B	B	B	A	A
911	B	B	B	C	A	A
912	B	B	B	B	A	A
913	B	C	C	C	A	A
914	B	A	B	B	A	A
915	A	A	B	B	A	A
916	B	B	B	B	A	A
917	B	B	C	C	A	A
918	A	A	A	A	A	A
919	B	B	B	B	A	A
920	B	B	B	B	A	A
921	B	B	B	B	A	A
922	A	A	A	B	A	A
923	B	B	C	B	A	A
924	B	B	B	B	A	A
925	B	B	B	B	A	A
926	B	B	B	B	A	A
927	B	B	B	B	A	A

[4267]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
928	B	B	B	B	A	A
929	B	B	B	B	A	A
930	B	B	B	C	A	A
931	B	B	B	B	A	A
932	B	C	B	C	A	A
933	C	D	D	D	A	A
934	B	B	B	B	A	A
935	B	B	B	B	A	A
936	B	C	C	C	A	A
937	C	C	C	C	A	A
938	C	D	D	D	A	B
939	B	C	C	C	A	A
940	B	B	B	B	A	A
941	C	D	C	C	A	A
942	D	D	D	D	A	B
943	D	D	D	D	A	A
944	D	D	D	D	B	B
945	C	D	D	D	A	A
946	C	C	C	C	A	B
947	C	D	C	D	A	B
948	C	D	C	D	A	A
949	B	B	B	B	A	A
950	B	B	B	B	A	A
951	B	B	B	B	A	A
952	B	B	B	C	A	A
953	B	C	C	C	A	B
954	A	B	B	B	A	A
955	C	D	D	D	A	B
956	B	B	B	C	A	A
957	B	C	C	C	A	A
958	B	B	B	B	A	A
959	C	C	C	C	A	A
960	B	B	B	C	A	A
961	C	C	D	D	A	A
962	C	D	D	C	A	A
963	C	D	D	C	C	C
964	C	C	C	C	A	A
965	B	B	B	B	A	A
966	B	B	B	B	A	A
967	B	C	C	C	A	A
968	B	C	C	B	A	A
969	C	C	C	C	A	A
970	B	B	B	B	A	A
971	D	D	D	D	A	A
972	B	B	B	B	A	A

[4268]

化合物编号	Raf1-GTP-KRAS G12D 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12V 破坏	Raf1-GTP-KRAS G12C 破坏	Raf1-GTP-KRAS WT 破坏	pERK-Gp2D	pERK-SW620
973	B	B	B	C	A	A

[4269] 表13.本公开的所选化合物在基于细胞的pERK HTRF测定中的生物表征。

[4270]

化合物编号	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
19		A	A	A	A	A	A		A	B	A	C
147				A								
193		A	A	A		A	A	A	A	A	A	C
198		A	B	A		A	A		A	B	A	C
232		A	A	A		A	A		A	B		C
234		A	B	A		A	A		A	A	A	C
258		A	C			A	A		A	A	A	C
260		A	B	A	A	A	A		A	A	A	C
262	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
268	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	C
275	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	C
323		A	A	A		A	A		A	A	A	C
332	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
337		A	A	A		A	A		A	B	A	C
390	A	A	A	A		A				A	A	C
392	C	A	A	B	A	A	A	B	B	B	A	C
397	A	A	A	A		A					A	C
398		A	B	A		A	A		A	A	A	C
440	C	A	A	B	B	B	A	B	B	B	A	C
442	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	C
463	B	A	B	A		A					A	C
467	B	A	B	A		A					A	C
468	C	C	C	C		C					C	C
469	A	A	B	A	A	A	A	B	A		A	C
470	A	A	B	A		A					A	C
484	A	A	B	A		A					A	C
485	B	A	B	A		A					A	C
492	A	A	A	A		A					A	C
501	A	A	A	A	A	A	B	B	B		A	
518	A	A	B	A	A	A					A	
519	A	A	B	A	A	A					A	
523	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
524	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
540	B	A	A	A		A	A	A	A		A	C
541	A	A	A	A	A	A	A	B	A		A	C
543	A	A	A	A	A	A					A	
579	A	A	C	A	A	A					A	
584	A	A	B	A	A	A					A	
586	A	A	B	A	A	A					A	
590	A	A	A	A	A	A					A	
606	A	A	A	A	A	A					A	
610	A	A	A	A	A	A					A	
631	A	A	A	A	A	A					A	
674	A	A	A	A	A	A					A	

[4271]

化合物编号	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
696	A	A		A	A	A					A	
697	A	A	A	A	A	A					A	
704	A	A		A	A	A					A	
732		A	A	A	A	A	A				A	
751		A	A	A	A	A	A				A	
759	A	A		A	A	A					A	
764	A	A	B	A	A	A					A	

[4272] 表14.本公开的所选化合物在3D细胞存活力测定中的生物表征。

[4273]

化合物编号	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
19			B	B	A	A	A		A	B	A	C
147		B	B			A	B		A	A		C
153		B	B			A	B		B	A		C
193			B	A		A	A		A	A	A	C
198			B	A		A	A		A	A	A	C
232		A	C			A	A		A	A		C
234		A	C			A	B		A	A		C
258		A	B			A	B		A	A		C
260		B	B	A	A	A	B		A	A		C
262	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	C
268	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	C
275	C	A	C	A	A	A	B	A	A	A	A	C
323		A	A	A		A	B		A	A	A	C
332	A	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	C
337		A	B	B		A	B		A	A	A	C
390	A	A	B	A		A	B				A	C
392	A	A	B	B	A	A	B	B	B	B	A	C
397	A	A	B	A		A					A	C
398		B	B	B		A	B		A	A	A	C
440	A	A	B	B	A	B	C	A	C	B	A	C
442	A	A	B	A	A	A	B	B	B	B	A	C
463	A	A	C	A		A					A	C
467	A	A	C	A		A					A	C
469	A	A	A	A	A	A					A	C
470	A	A	C	A		A					A	C
484	A	A	B	A		A					B	C
485	A	A	B	A		A					B	C
492	A	A	A	A		A	B				A	C
501	A	A	B	A	A	A					A	
518	A	A	A	A	A	A					A	
519	A	A	B	A	A	A					A	
523	B	A	C	A		A					A	C
524	B	A	C	A		A					A	C
540	B	A	B	A		A					A	C
541	A	A	A	A	A	A	B				A	C
543	A	A	A	A	A	A					A	
579	A	A	B	A	A	A					A	
584	A	A	A	A	A	A					A	
586	A	A	A	A	A	A					A	
590	A	A	A	A	A	A	B				A	
606	A	A	B	A	A	A					A	
610	A	A	B	A	A	A					A	

[4274]

化合物编号	AsPC-1	SW1990	HPAC	Capan-2	RKN	H358	HCT116	KP-2	H1573	A549	MKN	HT1080
631	A	A	B	A	A	A					A	
674	A	A	A	A	A	A					A	
696	A	A		A	A	A	B				A	
697	A	A	A	A	A	A	B				A	
704	A	A		A	A	A					A	
732	A	A	A	A	A	A	B				A	
751	A	A	A	A	A	A	B				A	
759	A	A		A	A	A					A	
764	A	A	C	A	A	A					A	

[4275] 根据前述应理解,尽管已说明和描述特定实现方式,但可对其进行各种修改并且所述修改涵盖于本文中。本发明也旨在不受说明书内所提供的具体实施例限制。尽管已参考上述说明书描述本发明,但本文中对优选实施方案的描述和说明并不意谓以限制性意义来解释。此外,应理解,本发明的所有方面并不限于本文所阐述的取决于多种条件和变量的具体描绘、配置或相对比例。本发明的实施方案的形式和细节的各种修改将为本领域技术人员显而易见。因此,预期本发明还应涵盖任何此类修改、变化和等同物。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求和其等同物的范围内的方法和结构。