(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112313216 B
(45)授权公告日 2025.03.14

(21)申请号 201980036560.3
(22)申请日 2019.05.31
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112313216 A
(43)申请公布日 2021.02.02
(30)优先权数据
62/677,902 2018.05.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/064214 2019.05.31
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/229251 EN 2019.12.05
(73)专利权人 奎利恩特有限公司
地址 韩国京畿道
(72)发明人 南凯寅 金载承 朴东实 全仪金 梁荣仁 姜焕奎
(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 杨剑
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
(56)对比文件
CN 103124729 A,2013.05.29
CN 107667101 A,2018.02.06
审查员 黄大智

权利要求书17页 说明书113页 附图2页

(54)发明名称

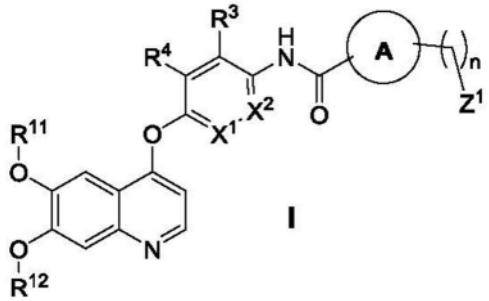
作为AXL/MER RTK和CSF1R的抑制剂的喹啉衍生物

(57)摘要

本发明涉及作为Axl/Mer RTK(受体酪氨酸激酶)和CSF1R(集落刺激因子1受体)的抑制剂的喹啉衍生物。这些化合物适用于治疗与Axl/Mer RTK和CSF1R、特别是它们的机能亢进相关、相伴、由其引起或由其诱导的障碍。所述化合物适用于治疗过度增殖性障碍,例如癌症,特别是免疫抑制性癌症(例如那些在肿瘤微环境(TME)中具有先天免疫的免疫抑制的癌症)、难治性癌症和癌症转移。它们也可用于治疗炎性疾病和/或神经变性疾病。

CN 112313216 B

1.一种具有通式I的化合物：



I

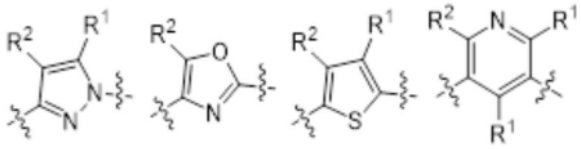
其中

X^1在每次出现时独立地选自CR^3和N；

X^2在每次出现时独立地选自CR^4和N；

n在每次出现时独立地选自0和1；

A在每次出现时独立地选自在下述组W中描绘的任何结构；



组W

R^1在每次出现时独立地选自由氢；C1-C6烷基；被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基；C3-C10环烷基；C1-C4卤代烷基；-(C=O)R^5组成的组；

R^2为-OR^8；

R^3和R^4在每次出现时独立地选自由氢；卤素；C1-C3烷基；OR^5；C1-C4卤代烷基组成的组；

R^5和R^6在每次出现时独立地选自由氢；C1-C6烷基；C3-C10环烷基；C1-C4卤代烷基组成的组；

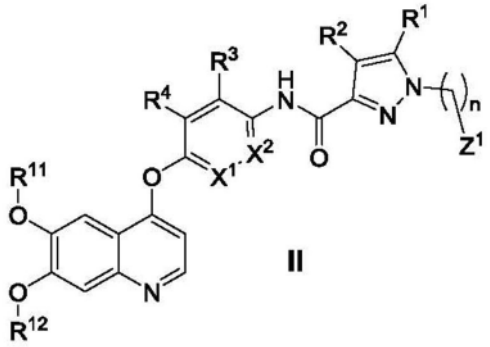
R^8在每次出现时独立地选自由-$CH(CH_3)_2$；-$C(CH_3)_3$；C1-C4卤代烷基；被环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基；和被C1-C4卤代烷基取代的C1-C6烷基组成的组；

Z^1在每次出现时独立地选自由氢；C1-C6烷基；被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基；C3-C10环烷基；和C3-C10杂环烷基组成的组；

R^{11}和R^{12}在每次出现时独立地选自由C1-C6烷基；C3-C10环烷基；C3-C10杂环烷基；C1-C4卤代烷基组成的组；

及其可药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有通式II：



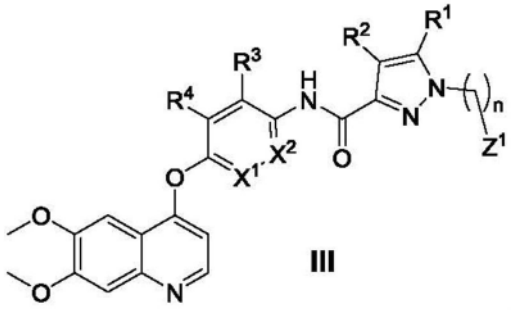
II

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、R^{11}、R^{12}、Z^1、X^1、X^2和n如权利要求1中所定义；

及其可药用盐。

3.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有通式III：



III

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1、X^1、X^2和n如权利要求1中所定义；

及其可药用盐。

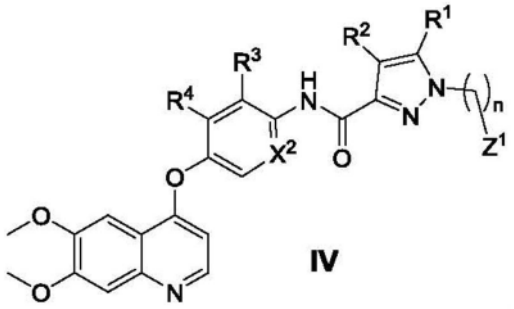
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R^3和R^4在每次出现时独立地选自由氢;卤素;C1-C3烷基组成的组；

R^8在每次出现时独立地选自由-$CH(CH_3)_2$;-$C(CH_3)_3$;C1-C4卤代烷基;和被环丁基、环戊基、环已基、环庚基、环辛基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基组成的组；并且

Z^1在每次出现时独立地选自氢;C1-C6烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;C3-C10环烷基;和C3-C10杂环烷基组成的组；

及其可药用盐。

5.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有通式IV：



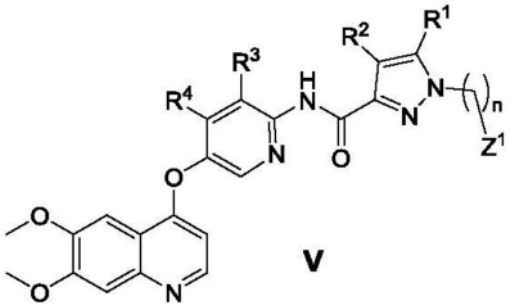
IV

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1、X^2和n如权利要求1中所定义；

及其可药用盐。

6.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有通式V：



V

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1和n如权利要求1中所定义;及其可药用盐。

7.根据权利要求6所述的化合物,其中R^3和R^4是氢;及其可药用盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中n = 0或1,并且Z^1选自C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C3-C10杂环烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;

及其可药用盐。

9.根据权利要求8所述的化合物,其中Z^1选自甲基、乙基、丙基、异丙基或C3环烷基。

10.根据权利要求1所述的化合物,其中R^2是OR^8,并且R^8选自$-CH(CH_3)_2$;$-C(CH_3)_3$;C1-C4卤代烷基;被环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基;或被三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基;

及其可药用盐。

11.根据权利要求8-10中的任一项所述的化合物,其中

n = 0或1,并且Z^1选自甲基、乙基、丙基或异丙基;C3环烷基;C3-C10杂环烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;其中R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢;C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基;

并且

R^2是OR^8,并且R^8选自$-CH(CH_3)_2$;$-C(CH_3)_3$;C1-C4卤代烷基;被环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基;或被三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基;

及其可药用盐。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中

R^2是OR^8,并且R^8选自C1-C4卤代烷基;或被C1-C4卤代烷基取代的C1-C6烷基。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其中R^8选自三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者;或被三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基。

14.根据权利要求1所述的化合物,其中

n = 0或1,并且Z^1选自甲基、乙基、丙基、异丙基、C3环烷基、C4环烷基和C5环烷基。

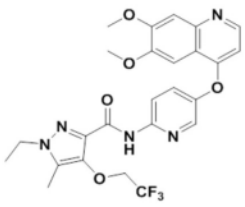
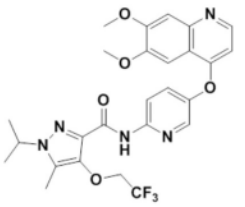
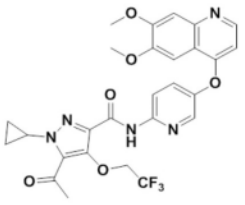
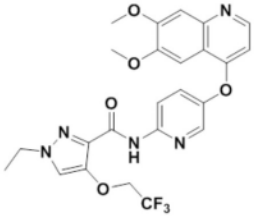
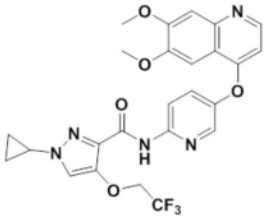
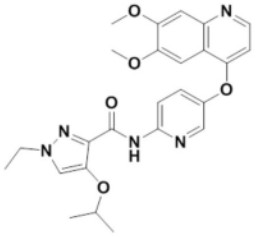
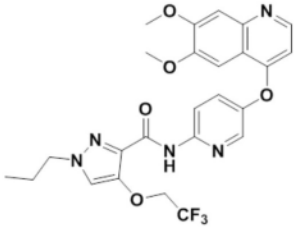
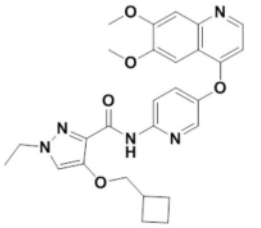
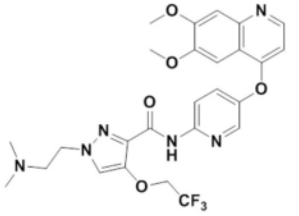
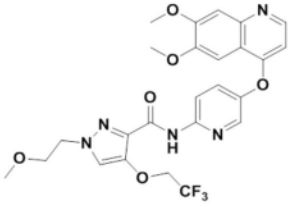
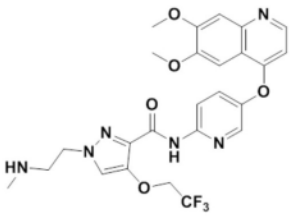
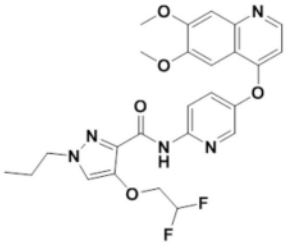
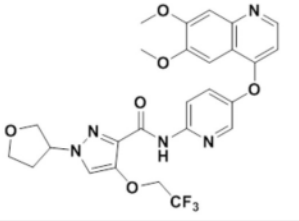
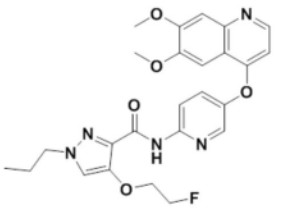
15. 根据权利要求12-14中的任一项所述的化合物,其中

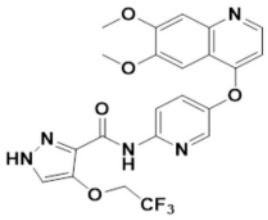
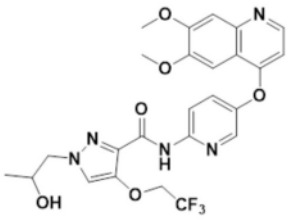
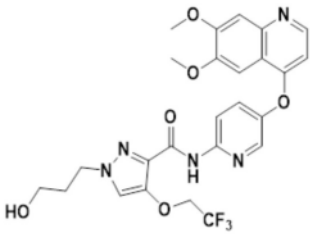
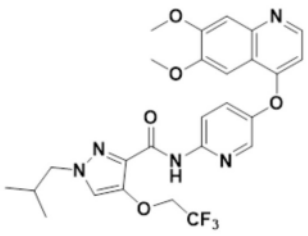
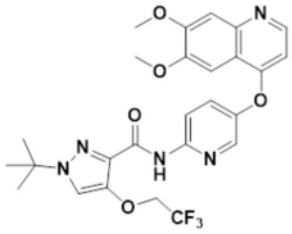
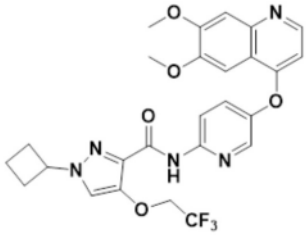
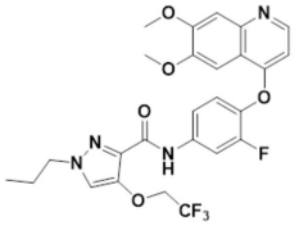
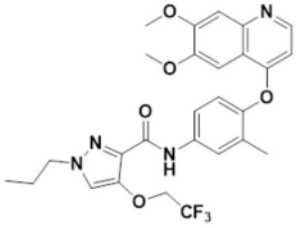
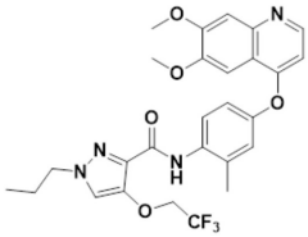
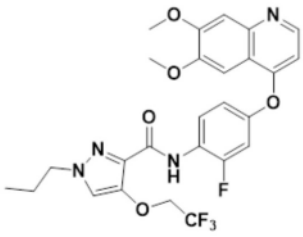
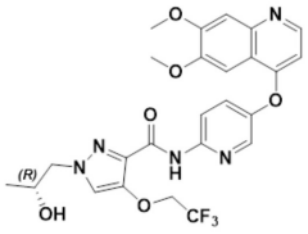
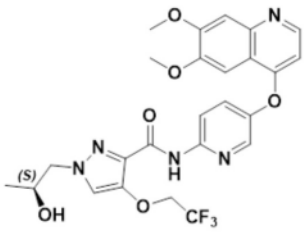
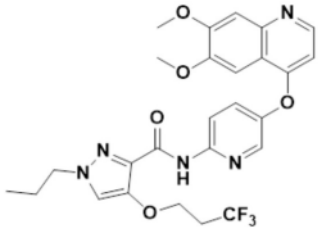
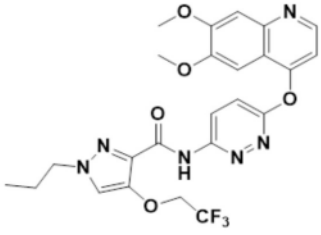
n = 0或1;Z^1选自甲基、乙基、丙基、异丙基、C3环烷基、C4环烷基和C5环烷基;并且

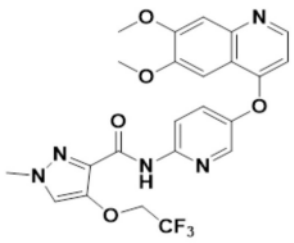
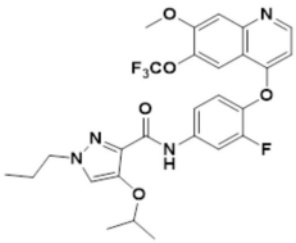
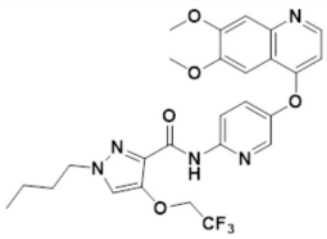
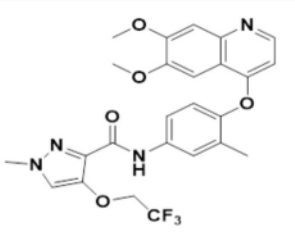
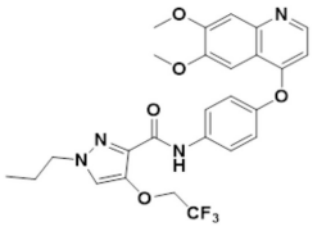
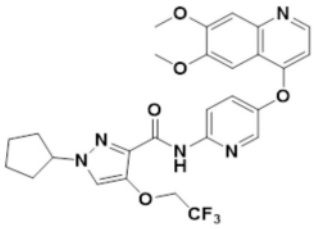
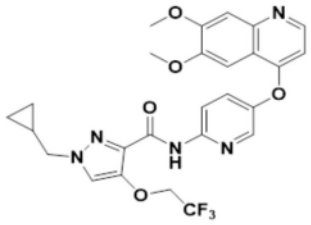
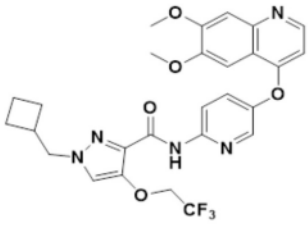
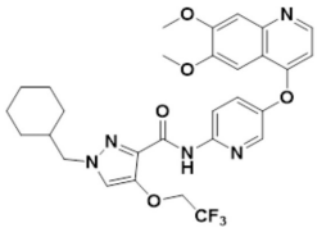
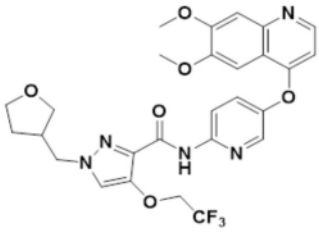
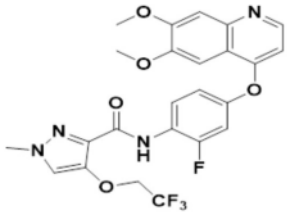
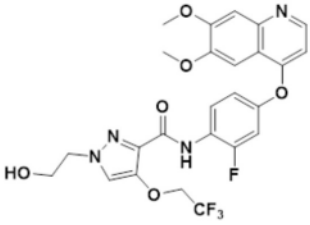
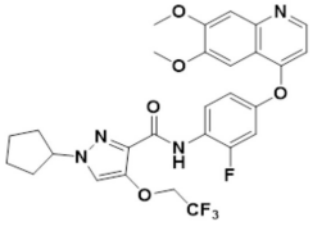
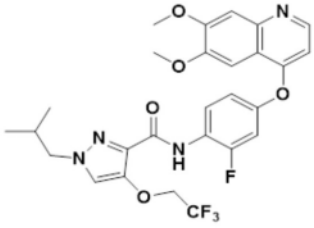
R^2是OR^8;并且R^8选自C1-C4卤代烷基;或被C1-C4卤代烷基取代的C1-C6烷基。

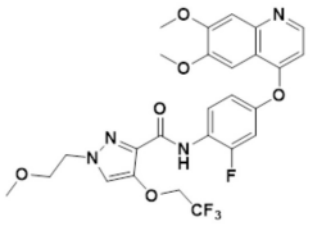
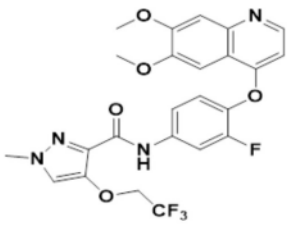
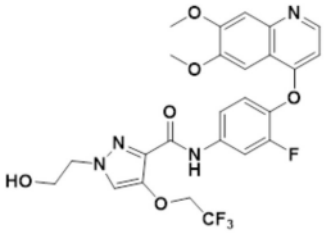
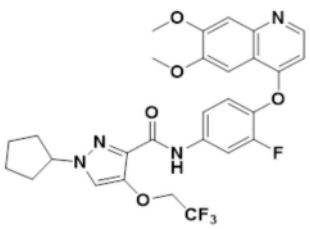
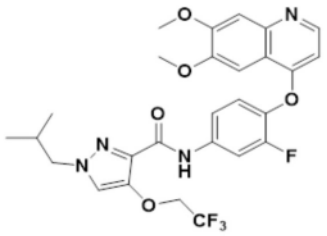
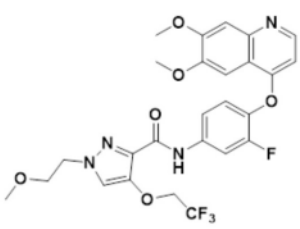
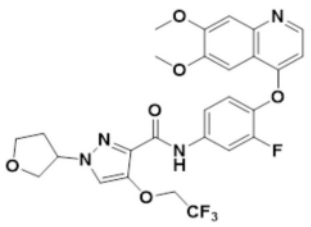
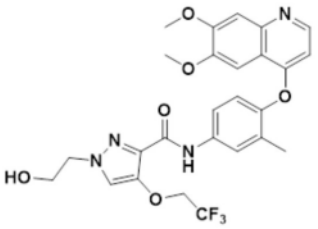
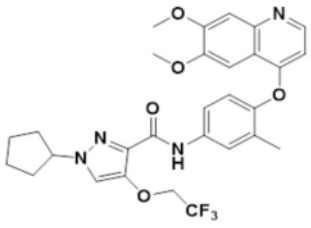
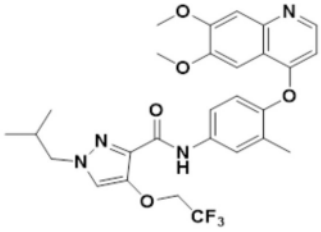
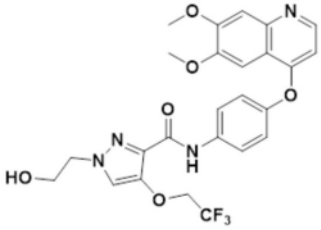
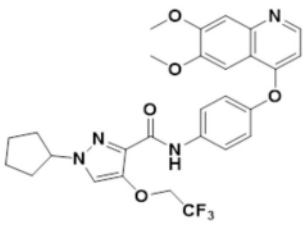
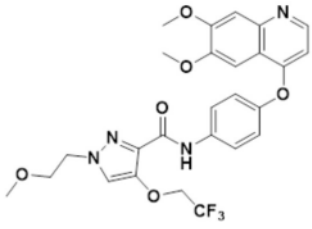
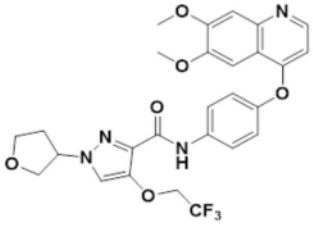
16.根据权利要求15所述的化合物,其中R^8选自三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者;或被三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基。

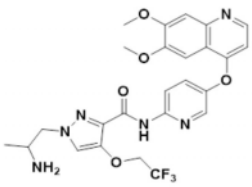
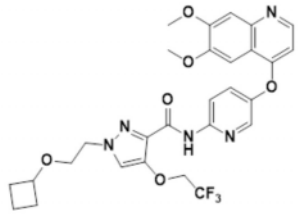
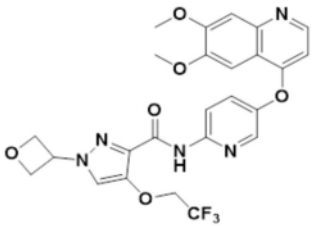
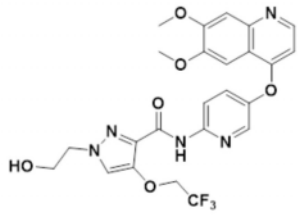
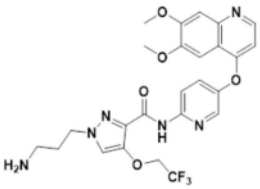
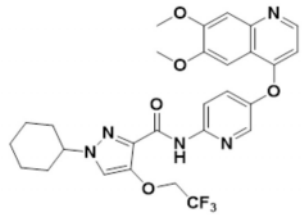
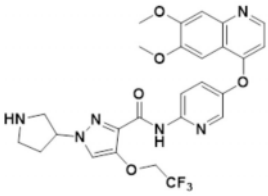
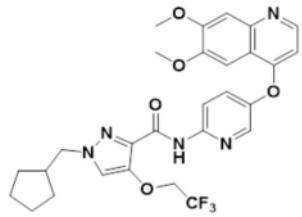
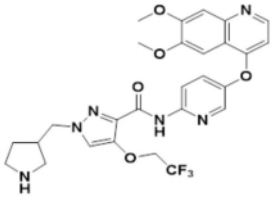
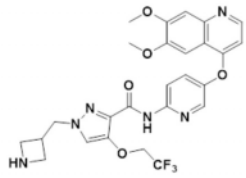
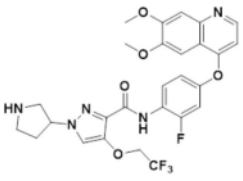
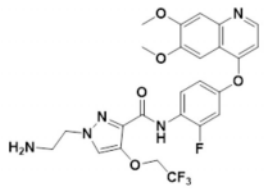
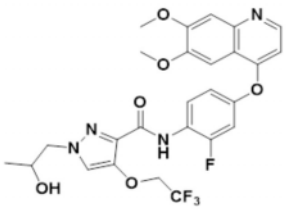
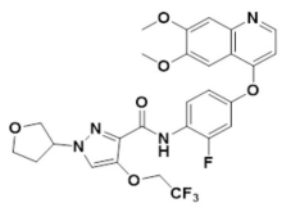
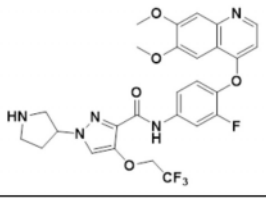
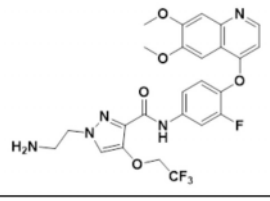
17. 根据权利要求1所述的化合物,其具有如下所示的结构之一:

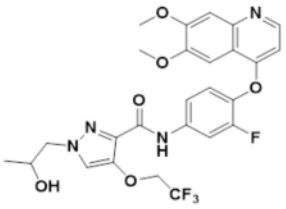
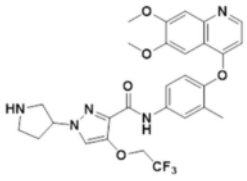
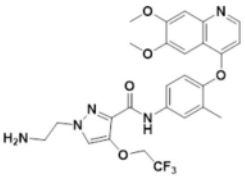
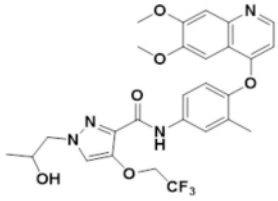
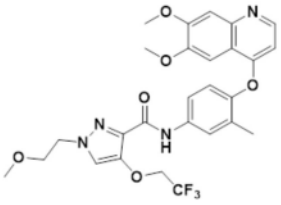
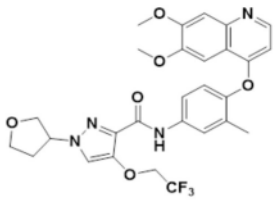
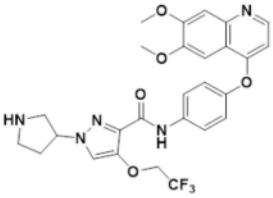
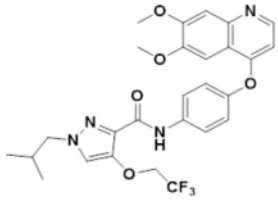
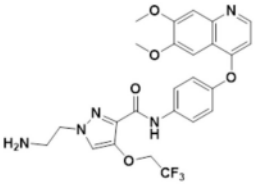
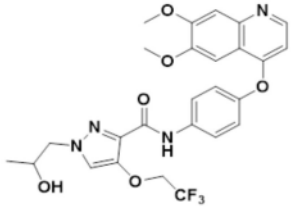
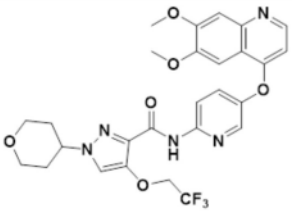
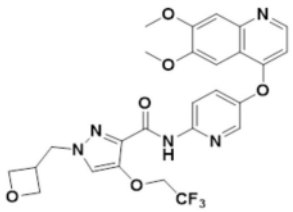
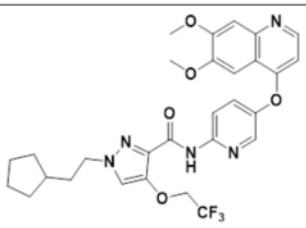
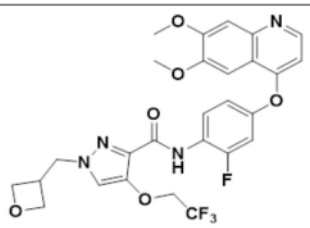
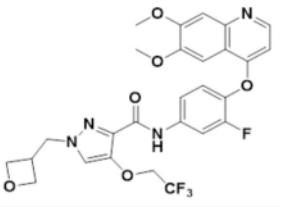
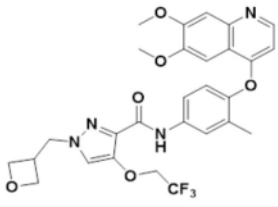
化合物号	结构	化合物号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

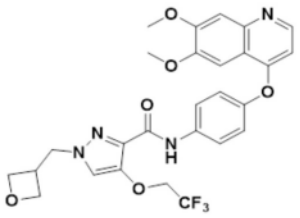
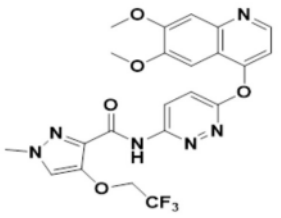
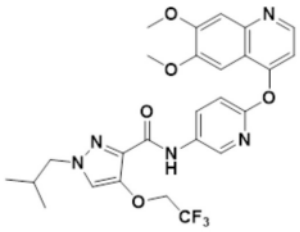
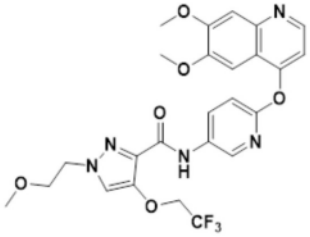
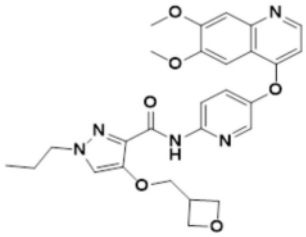
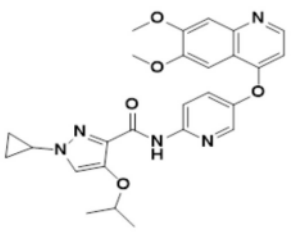
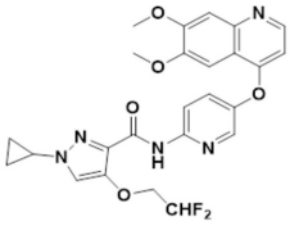
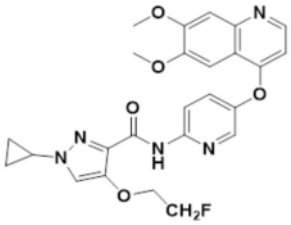
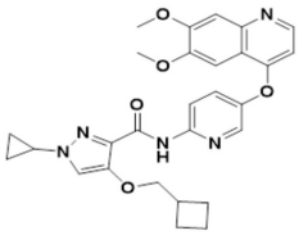
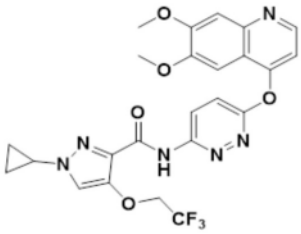
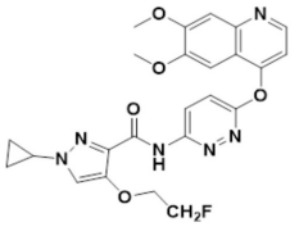
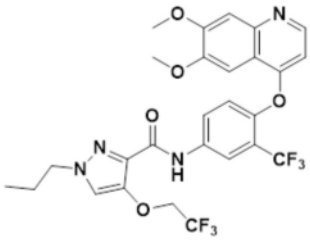
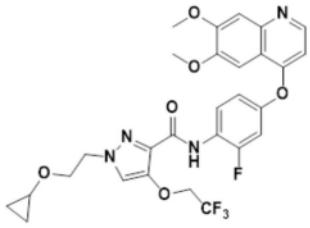
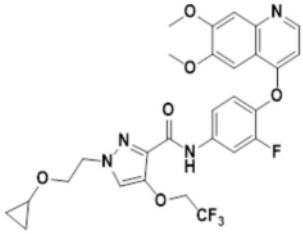
16		17	
18		21	
22		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

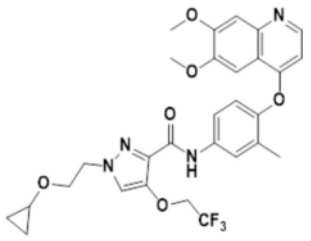
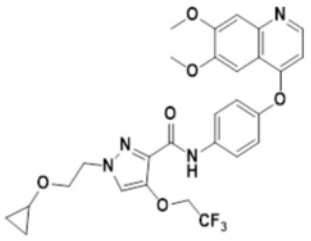
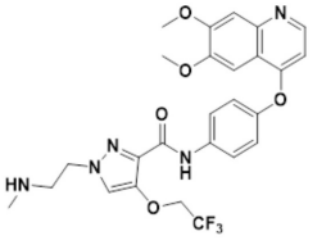
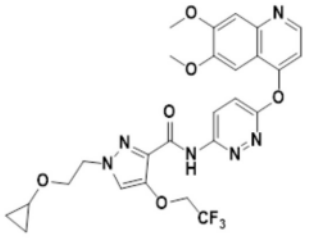
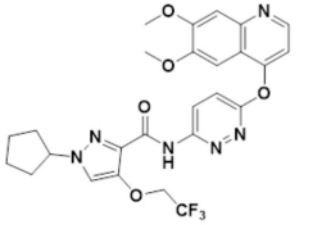
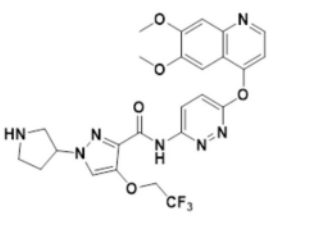
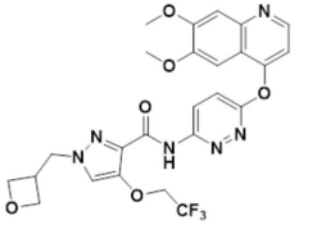
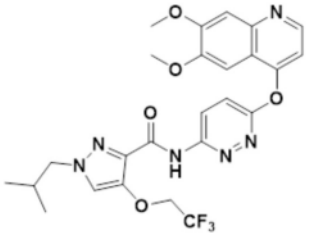
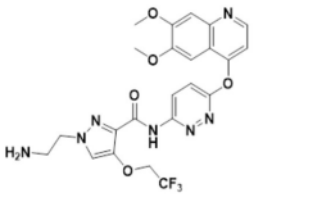
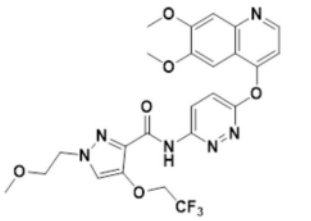
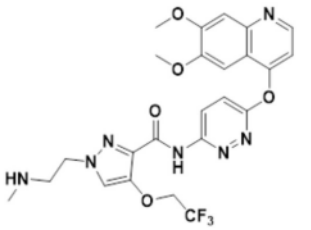
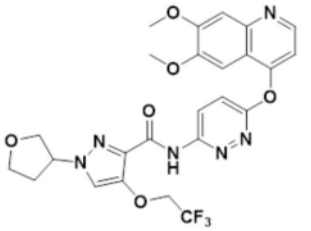
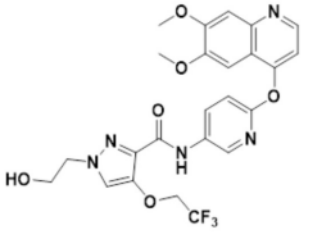
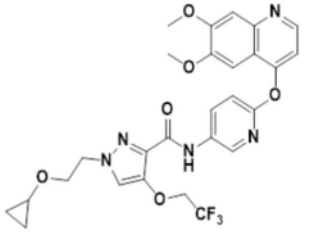
33		35	
36		37	
38		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

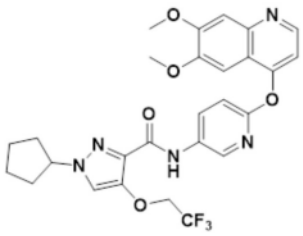
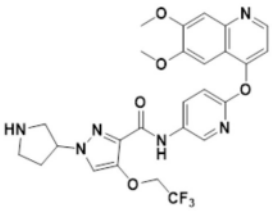
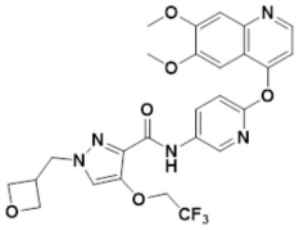
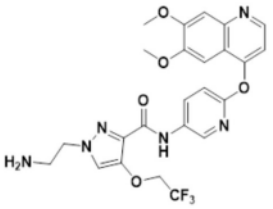
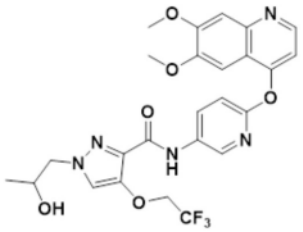
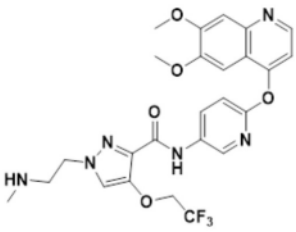
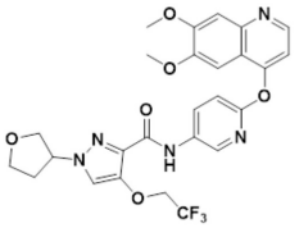
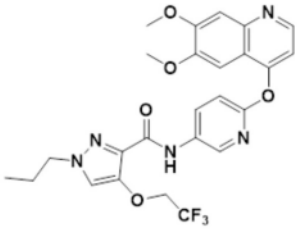
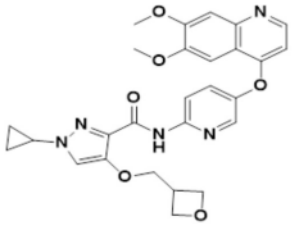
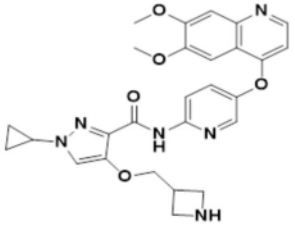
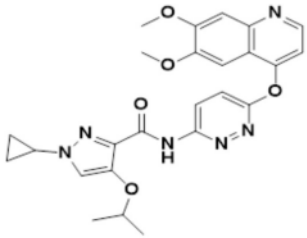
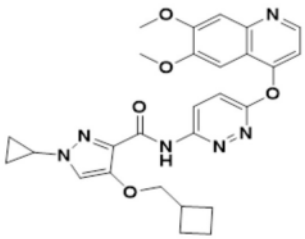
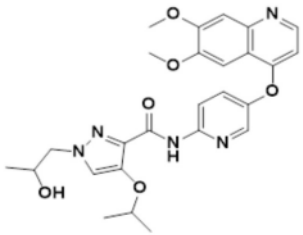
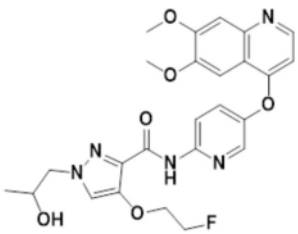
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

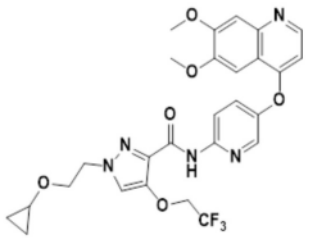
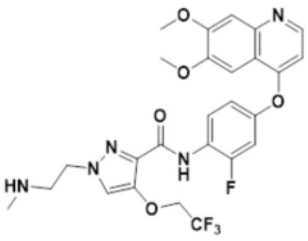
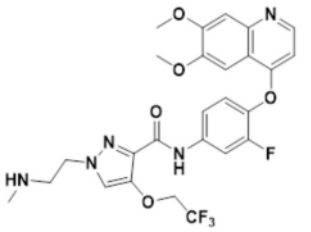
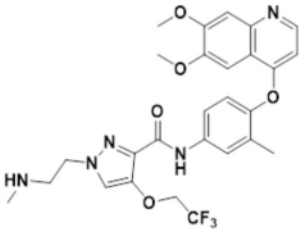
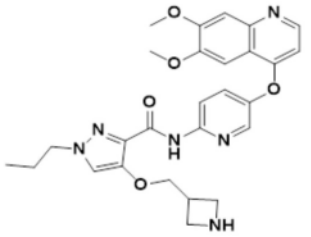
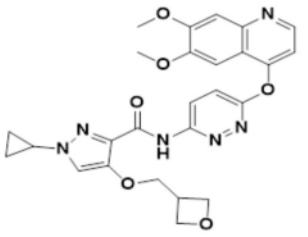
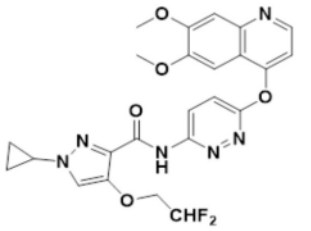
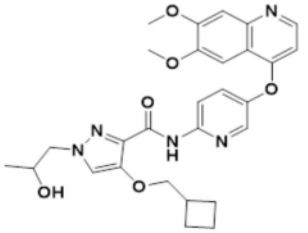
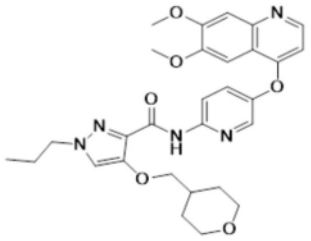
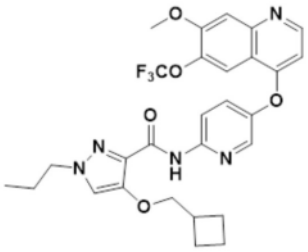
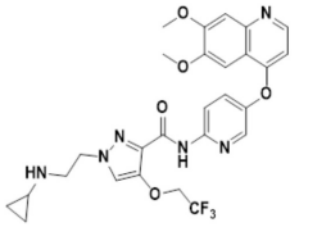
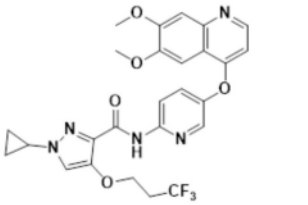
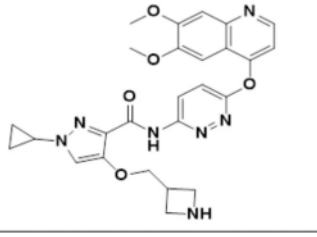
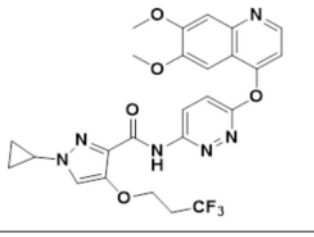
63		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	

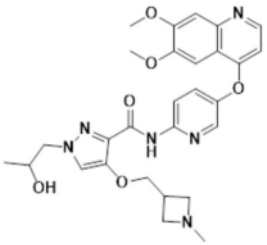
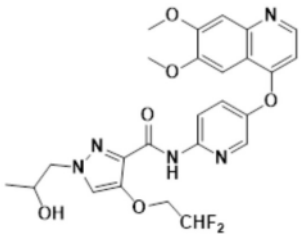
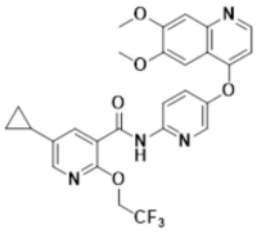
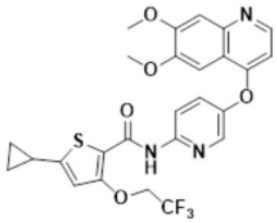
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	
90		92	
93		95	
97		99	

101		102	
103		104	
106		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

131		132	
134		135	
136		137	
138		139	
143		144	
147		149	
151		152	

153		154	
155		156	
159		161	
162		163	
164		167	
168		170	
172		173	

174		175	
178		179	

。

18.一种组合物,其包含至少一种根据权利要求1-17中的任一项所述的化合物以及至少一种可药用载体、赋形剂和/或稀释剂。

19.根据权利要求18所述的组合物,其还包含至少一种其他药物活性剂。

20.根据权利要求1-17中的任一项所述的化合物或根据权利要求18-19中的任一项所述的组合物在制备用于治疗与Axl/Mer和CSF1R受体酪氨酸激酶相关、相伴、由其引起或由其诱导的障碍的药物中的用途。

21.根据权利要求20所述的用途,所述障碍是与Axl/Mer和CSF1R相关、相伴或由其引起的障碍。

22.根据权利要求20所述的用途,所述障碍是与所述Axl/Mer的机能亢进和所述CSF1R的机能亢进相关、相伴或由其引起的障碍。

23.根据权利要求20-22中的任一项所述的用途,其中所述障碍选自过度增殖性障碍、炎性障碍和神经变性障碍。

24.根据权利要求23所述的用途,其中所述过度增殖性障碍是癌症。

25.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自:腺癌,妇科肿瘤,血液肿瘤,肉瘤。

26.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自骨癌,脑肿瘤,胃肠癌,骨髓增殖性障碍,呼吸道癌症,泌尿系肿瘤。

27.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自软组织肿瘤,鳞状细胞癌。

28.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自艾滋病相关癌症。

29.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自头颈癌。

30.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自大脑和脊髓肿瘤。

31.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自星形细胞瘤。

32.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自中枢神经系统淋巴瘤。

33.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤。

34.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤。

35.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自妊娠期癌症。

36.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自滋养细胞肿瘤。

37.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自妊娠滋养细胞肿瘤。

38.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自尿道癌。

39.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自:听神经瘤,肾上腺皮质癌,肛门癌,阑尾癌,基底细胞瘤,胆管癌,膀胱癌,骨肉瘤,脑干神经胶质瘤,髓质上皮瘤,乳腺癌,脐尿管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌瘤,脉络膜黑色素瘤,脊索瘤,结肠癌,皮肤T细胞淋巴瘤,韧带样瘤,蕈样肉芽肿,颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞肿瘤,耳部肿瘤,眼内黑素瘤,成视网膜细胞瘤,胆囊癌,胃癌,卵巢生殖细胞肿瘤,神经胶质瘤,心脏癌症,组织细胞增生症,肾癌,朗格汉斯细胞组织细胞增生症,白血病,唇和口腔癌,肝癌,肺癌,霍奇金淋巴瘤,巨球蛋白血症,黑素瘤,Merkel细胞癌,间皮瘤,spinalioms,多发性内分泌肿瘤综合征,骨髓增生异常综合症,鼻腔和副鼻窦癌,成神经细胞瘤,卵巢癌,少突神经胶质瘤,浆细胞瘤,胰腺癌,乳头状瘤,甲状旁腺癌,阴茎癌,垂体肿瘤,前列腺癌,直肠癌,移行细胞癌,横纹肌肉瘤,皮肤睾丸癌,卡波西肉瘤,皮肤癌,小肠癌,软组织肉瘤,睾丸癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,子宫癌,阴道癌,华氏巨球蛋白血症和肾母细胞瘤,巨细胞瘤,色素沉著绒毛结节性滑膜炎。

40.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自颅咽管瘤。

41.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自成室管膜细胞瘤。

42.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自室管膜瘤。

43.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自成髓细胞瘤。

44.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自中度分化型松果体实质性肿瘤。

45.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自感觉神经母细胞瘤。

46.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自尤文氏肉瘤家族的肿瘤。

47.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自慢性骨髓增殖性障碍。

48.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自多发性骨髓瘤。

49.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤。

50.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自胃肠类癌瘤。

51.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自胃肠间质瘤。

52.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自结肠直肠癌,小肠肿瘤。

53.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自鼻咽癌。

54.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自口咽癌。

55.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自下咽癌。

56.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自咽癌。

57.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自喉癌。

58.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自唾液腺癌。

59.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自鳞状颈部癌。

60.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自原发隐匿性转移性鳞状颈部癌。

61.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自胸膜肺母细胞瘤。

62.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自食管癌。

63.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自肝外胆管癌。

64.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自引起身体潜在空间中的积液、胸腔

积液、心包积液、腹腔积液又称腹水的癌症。

65.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自胰岛细胞瘤。

66.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自壶腹癌。

67.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自宫颈癌。

68.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自子宫体癌。

69.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自子宫内膜癌。

70.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自子宫肉瘤。

71.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自外阴癌。

72.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自输尿管癌。

73.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自肾盂癌。

74.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自尿路上皮癌。

75.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自:急性成淋巴细胞性白血病,急性髓系白血病,恶性纤维组织细胞瘤,慢性淋巴细胞性白血病,慢性髓系白血病,胃肠间质细胞瘤,毛细胞白血病,肝细胞癌,肾细胞癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,非霍奇金淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,口腔癌,卵巢上皮癌,卵巢低恶性潜能肿瘤,浆细胞肿瘤,尤文氏肉瘤,非黑素瘤皮肤癌,黑素瘤皮肤癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌。

76.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自艾滋病相关淋巴瘤。

77.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自骨的巨细胞瘤和腱鞘巨细胞瘤。

78.根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症是腱鞘的TGCT。

79.根据权利要求23所述的用途,其中所述炎性障碍选自骨关节炎、炎性肠综合征、移植排斥、系统性红斑狼疮、慢性阻塞性肺病、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合征、动脉粥样硬化、原发性进行性多发性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抗性、高血糖症、肥胖症、嗜酸性粒细胞增多症、骨质疏松症、佩吉特氏病、高钙血症、感染介导的骨质溶解、假体周或磨损碎片介导的骨质溶解、子宫内膜异位、炎性疼痛、慢性疼痛和骨痛。

80.根据权利要求23所述的用途,其中所述炎性障碍选自溃疡性结肠炎和多中心网状组织细胞增生症。

81.根据权利要求23所述的用途,其中所述炎性障碍选自克罗恩病。

82.根据权利要求23所述的用途,其中所述炎性障碍选自巨噬细胞活化综合征和骨髓炎。

83.根据权利要求23所述的用途,其中所述神经变性障碍选自宾斯万格型痴呆、前脑无裂畸型、头小畸型、大脑性麻痹、先天性脑积水、腹水病、进行性核上性麻痹、青光眼、肝豆状核变性、阿兹海默氏病、帕金森氏病、多发梗死性痴呆、额颞叶痴呆、假性痴呆、朊病毒病、运动神经元病、亨廷顿氏舞蹈病、脊髓小脑性共济失调和脊髓性肌肉萎缩症。

84.根据权利要求23所述的用途,其中所述神经变性障碍选自帕金森氏病相关障碍。

85.权利要求1-17中的任一项所述的化合物或根据权利要求18-19中的任一项所述的组合物与另一种药物活性药物相组合在制备用于治疗与Axl/Mer和CSF1R受体酪氨酸激酶相关、相伴、由其引起或由其诱导的障碍的药物中的用途。

86.根据权利要求85所述的用途,其中所述另一种药物活性药物选自化疗药剂、靶向药物、免疫检查点抑制剂药物和抗癌药剂。

作为AXL/MER RTK和CSF1R的抑制剂的喹啉衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为Axl/Mer RTK(受体酪氨酸激酶)和CSF1R(集落刺激因子1受体)的抑制剂的喹啉衍生物。这些化合物适用于治疗与Axl/Mer RTK和CSF1R,特别是它们的机能亢进相关、相伴、由其引起或由其诱导的障碍。所述化合物适用于治疗过度增殖性障碍例如癌症,特别是免疫抑制性癌症(例如那些在肿瘤微环境(TME)中具有先天免疫的免疫抑制的癌症)、难治性癌症和癌症转移。它们也可用于治疗炎性疾病和/或神经变性疾病。

背景技术

[0002] Axl/Mer受体酪氨酸激酶(Axl/Mer RTK)是TAM(酪氨酸、Axl、Mer)受体酪氨酸激酶的成员。它们的特征在于由两个免疫球蛋白样结构域后面跟有两个3型纤连蛋白样结构域构成的细胞外结构域。所述Axl/Mer的激活通过其同源蛋白配体发生,所述配体分别为生长停止特异性蛋白6(Gas6)和蛋白S(Pros1)。

[0003] 已知Axl/Mer RTK调控细胞生长、分化和存活,但在近些年中,Axl/Mer RTK已变成用于癌症免疫疗法的有希望的靶点,并且已知是免疫稳态的调控物。这些受体在其同源配体Gas6和Pros1的指导下,通过抑制先天细胞的活化以及通过促进组织修复和在正常情况下清除凋亡细胞来恢复组织功能,从而确保炎症的消解(Paolino M等,Cancers(Basel).2016年10月21日;8(10)pii:E97)。

[0004] 然而,在肿瘤微环境(TME)中,Axl/Mer受体的活化可以通过Axl/Mer RTK驱动的凋亡细胞的吞噬作用、免疫应答的负调控和随后的T细胞启动的抑制而导致免疫逃避(Zagórska A等,Nat Immunol.2014年10月;15(10):920-8)。此外,Axl/Mer RTK在调节肿瘤的细胞因子环境中发挥作用,以限制有效的CD8+T细胞募集并使巨噬细胞向M2抗炎状态极化,这在增强肿瘤进展中发挥重要作用(Akalu YT等,Immunol Rev.2017年3月;276(1):165-177)。此外,在DC中TLR途径被Axl/Mer RTK的抑制触发了CD8+细胞毒性T细胞群体的抑制,这可以提高抗肿瘤免疫力。此外,TAM家族的活化据报道通过提高SOCS 1和3的表达来下调TLR信号介导的炎性应答。

[0005] 也已报道,Axl/Mer受体通过调控Cbl/b而负调控NK细胞的活化,并且抑制活化的NK细胞的IFNγ细胞因子生产。因此,抑制Axl/Mer受体可能通过引发对抗肿瘤细胞入侵的宿主免疫应答而作为新的免疫治疗方法用于各种癌症患者(Davra V等,Cancers(Basel).2016年11月29日;8(12).pii:E107)。

[0006] 集落刺激因子1受体(CSF1R)也是巨噬细胞和骨髓谱系的其他细胞的细胞表面同型二聚体III型受体酪氨酸激酶,其由c-fms原癌基因编码。CSF1R的活化通过被它的配体CSF1和IL-34结合而发生(Hume DA等,Blood.2012年2月23日;119(8):1810-20)。

[0007] 已知CSF1R调控髓系祖细胞分化成单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DC)和骨吸收性破骨细胞的非均质群体。此外,活化的CSF1R促进分化的巨噬细胞的存活、增殖、分化和趋化(Geissmann F等,Science.2010年2月5日;327(5966):656-61)。

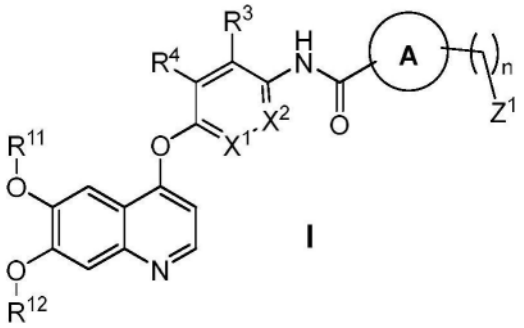
[0008] 基于CSF1R在免疫细胞中的作用,正针对免疫疗法和癌症开发靶向CSF1R或其配体

的各种不同方法,目前它正处于临床阶段。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供可以用作药物活性剂,特别是用于治疗细胞增殖性疾病如癌症,但是也可用于治疗炎性疾病和/或神经变性疾病的化合物和/或其可药用盐,以及包含至少一种此类化合物和/或其可药用盐作为药物活性成分的组合物。

[0010] 第一方面,本发明涉及一种化合物,其具有通式I:

[0011] 

I

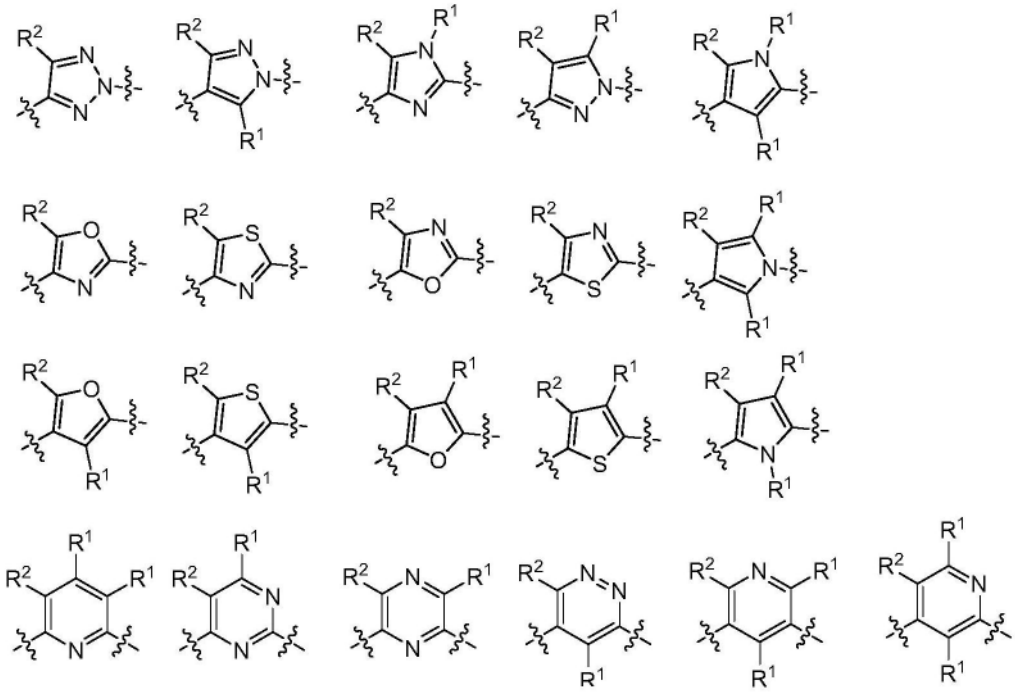
[0012] 其中

[0013] X^1在每次出现时独立地选自CR^3和N;

[0014] X^2在每次出现时独立地选自CR^4和N;

[0015] n在每次出现时独立地选自0、1和2;

[0016] A在每次出现时独立地选自在下述组W中描绘的任何结构;

[0017] 

[0018] 组W

[0019] R^1在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基;-(C=O)R^5组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0020] R^2在每次出现时独立地选自由C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基;-

NR^7R^8;-OR^8组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0021] R^3和R^4在每次出现时独立地选自由氢;卤素例如Cl或F;C1-C3烷基;OR^5;C1-C4卤代烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0022] R^5和R^6在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组,其中的任一者任选被取代;

[0023] R^7在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0024] R^8在每次出现时独立地选自由氢;-$CH(CH_3)_2$;-$C(CH_3)_3$;C3-C10环烷基;C3-C10杂环烷基;C1-C4卤代烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基和被C3-C10环烷基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;

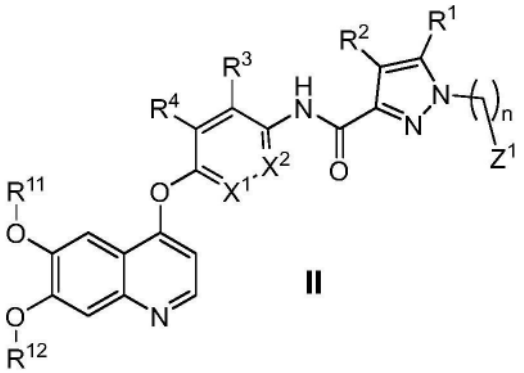
[0025] Z^1在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;被(=O)、CN、OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;C3-C10环烷基;被卤素、OR^7和NR^9R^{10}中的一者或几者取代的C3-C10环烷基;C3-C10杂环烷基;被卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或几者取代的C3-C10杂环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组;

[0026] R^9和R^{10}在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0027] R^{11}和R^{12}在每次出现时独立地选自由C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C3-C10杂环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;

[0028] 及其可药用盐。

[0029] 在一个实施方式中,根据本发明所述的化合物具有通式II:

[0030] 

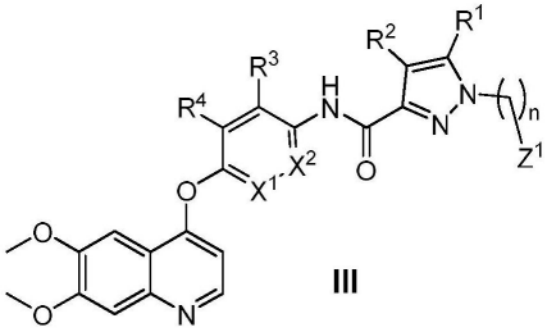
II

[0031] 其中

[0032] R^1、R^2、R^3、R^4、R^{11}、R^{12}、Z^1、X^1、X^2和n如上所定义;

[0033] 及其可药用盐。

[0034] 在一个实施方式中,根据本发明所述的化合物具有通式III:

[0035] 

III

[0036] 其中

[0037] R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1、X^1、X^2和n如上所定义;

[0038] 及其可药用盐,

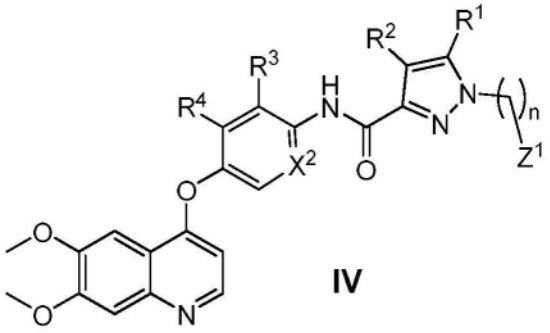
[0039] 其中优选地,

[0040] R^3和R^4在每次出现时独立地选自由氢;卤素例如Cl或F;C1-C3烷基组成的组,其任选被取代;

[0041] R^8在每次出现时独立地选自由氢;$-CH(CH_3)_2$;$-C(CH_3)_3$;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;或被C3-C10环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基组成的组;其中的任一者任选被取代;并且

[0042] Z^1在每次出现时独立地选自由氢;C1-C6烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;C3-C10环烷基;被卤素、OR^7和NR^9R^{10}中的一者或几者取代的C3-C10环烷基;C3-C10杂环烷基;被卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或几者取代的C3-C10杂环烷基;C1-C4卤代烷基组成的组;及其可药用盐。

[0043] 在一个实施方式中,根据本发明所述的化合物具有通式IV:

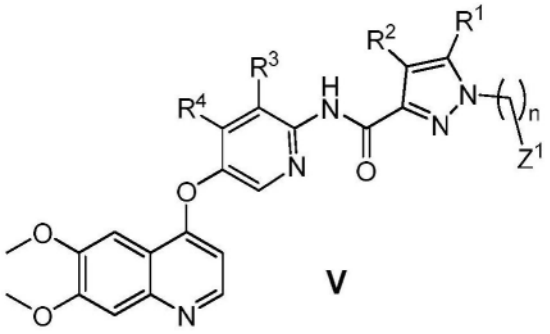
[0044] 

IV

[0045] 其中

[0046] R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1、X^2和n如上所定义;及其可药用盐。

[0047] 在一个实施方式中,根据本发明所述的化合物具有通式V:

[0048] 

V

[0049] 其中

[0050] R^1、R^2、R^3、R^4、Z^1和n如上所定义;及其可药用盐;

[0051] 其中优选地,

[0052] R^3和R^4是氢;

[0053] 及其可药用盐。

[0054] 在一个实施方式中,n=0或1,并且Z^1选自C1-C6烷基,特别是甲基、乙基、丙基或异丙基;C3-C10环烷基,特别是C3环烷基;C3-C10杂环烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;及其可药用盐。

[0055] 在一个实施方式中,R^2是OR^8,并且R^8选自-$CH(CH_3)_2$;-$C(CH_3)_3$;C1-C4卤代烷基;被C3-C10环烷基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基;或被C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基;及其可药用盐。

[0056] 在一个实施方式中,n=0或1,并且Z^1选自C1-C6烷基,特别是甲基、乙基、丙基或异丙基;C3-C10环烷基,特别是C3环烷基;C3-C10杂环烷基;被OR^5和NR^5R^6中的一者或两者取代的C1-C6烷基;其中R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢;C1-C6烷基;C3-C10环烷基;C1-C4卤代烷基;其中的任一者任选被取代;

[0057] 并且

[0058] R^2是OR^8,并且R^8选自-$CH(CH_3)_2$;-$C(CH_3)_3$;C1-C4卤代烷基;被C3-C10环烷基、C3-C10杂环烷基和C1-C4卤代烷基中的一者或两者取代的C1-C6烷基;或被C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基;

[0059] 及其可药用盐。

[0060] 在一个实施方式中,R^2是OR^8,并且R^8选自C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者;或被C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基。

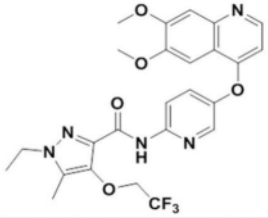
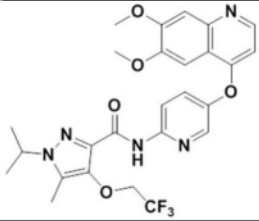
[0061] 在一个实施方式中,n=0或1,并且Z^1选自甲基、乙基、丙基、异丙基、C3环烷基、C4环烷基和C5环烷基。

[0062] 在一个实施方式中,n=0或1;Z^1选自甲基、乙基、丙基、异丙基、C3环烷基、C4环烷基和C5环烷基;并且

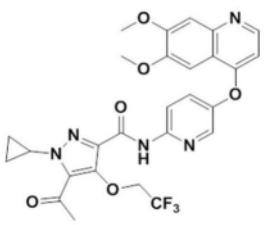
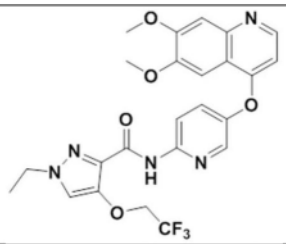
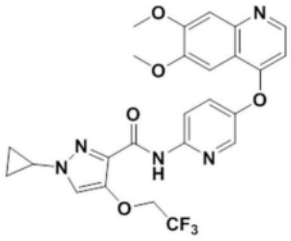
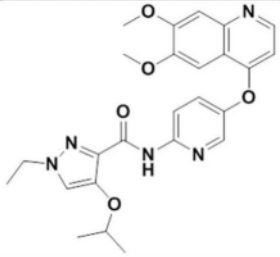
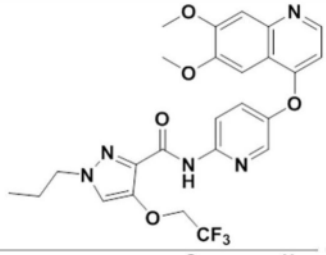
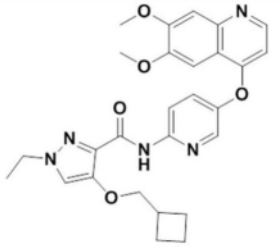
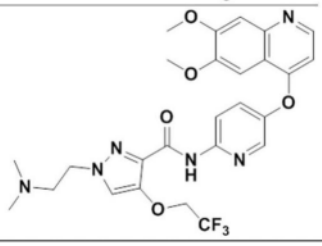
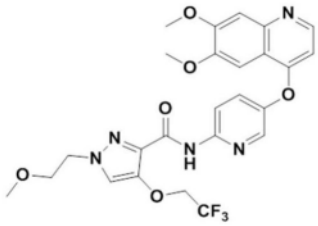
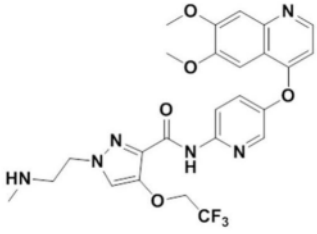
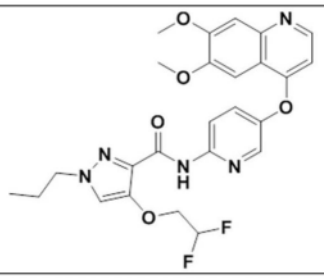
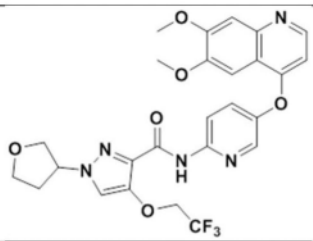
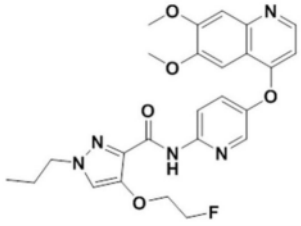
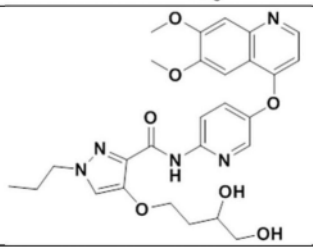
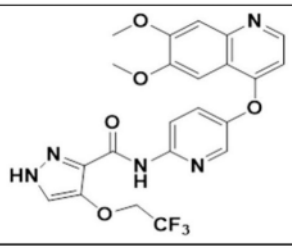
[0063] R^2是OR^8;并且R^8选自C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者;或被C1-C4卤代烷基,特别是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氟丙基、二氟丙基、氟丙基、三氟异丙基、二氟异丙基和氟异丙基中的一者取代的C1-C6烷基。

[0064] 在一个实施方式中,根据本发明所述的化合物具有如下所示的结构之一:

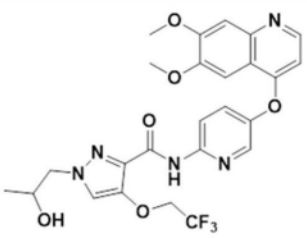
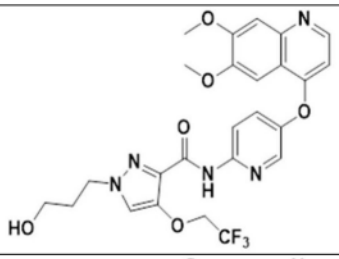
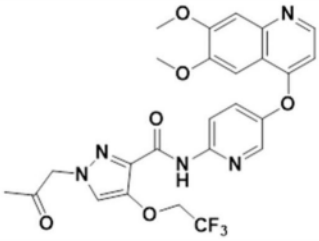
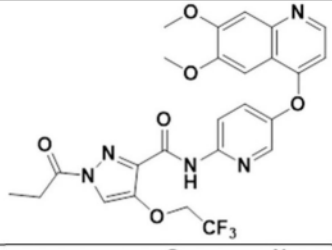
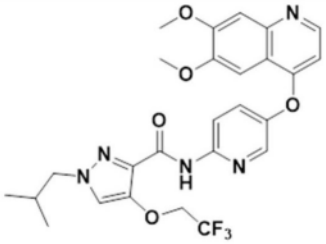
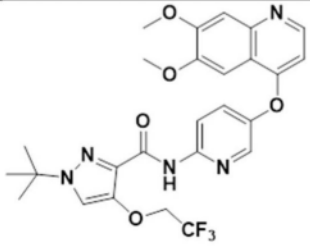
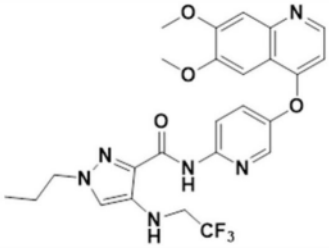
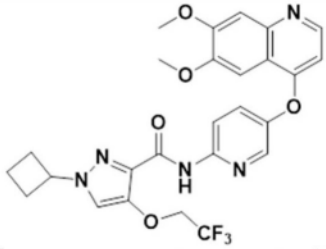
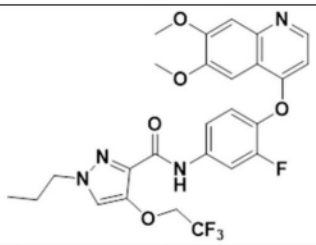
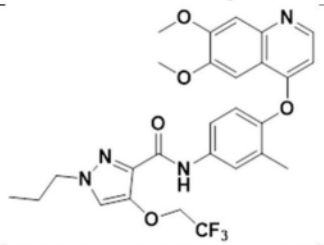
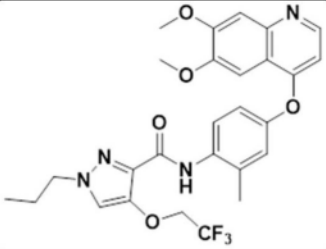
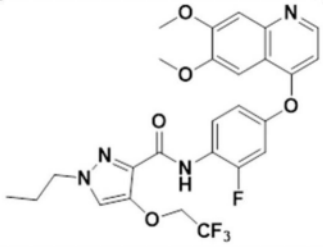
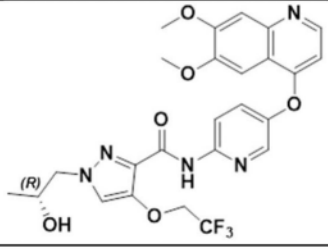
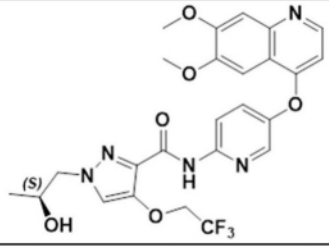
[0065]

化合物号	结构	化合物号	结构
1		2	

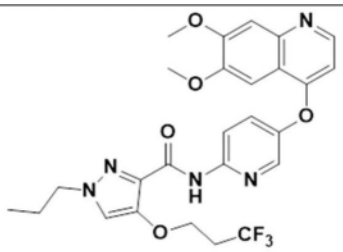
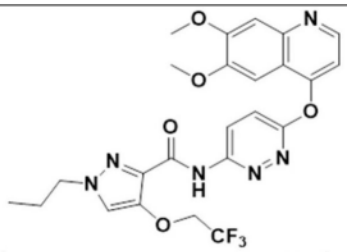
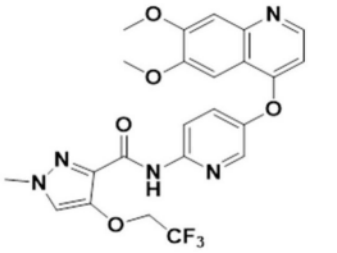
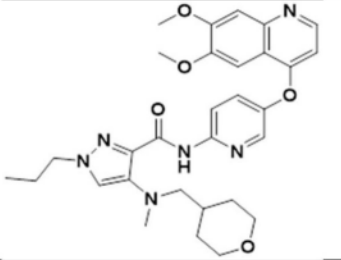
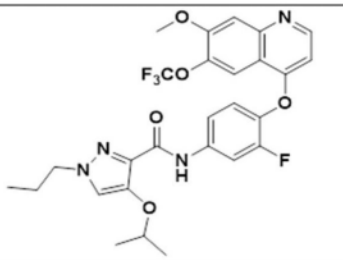
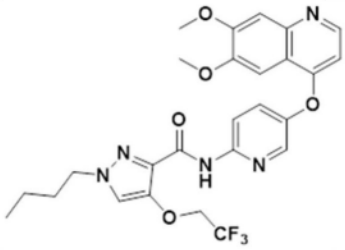
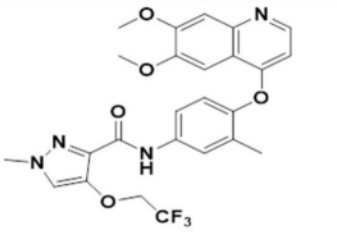
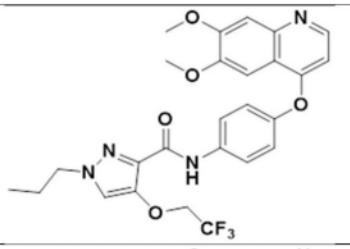
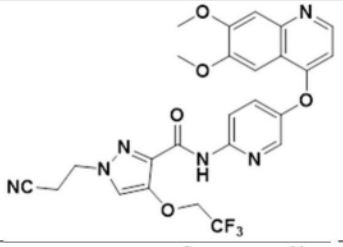
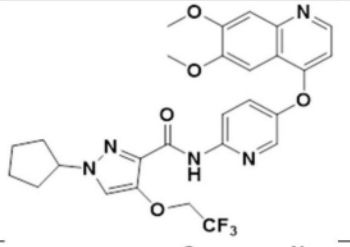
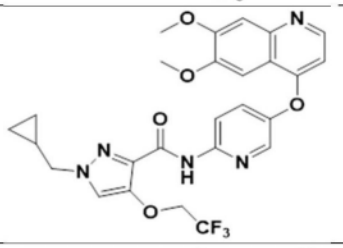
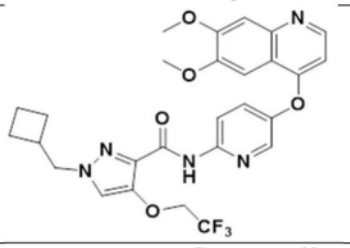
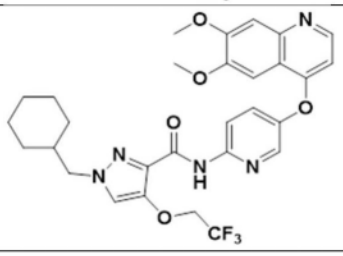
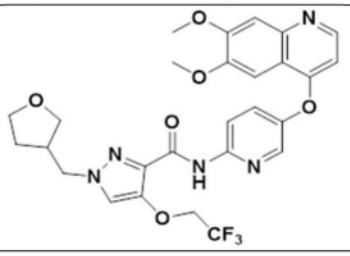
[0066]

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

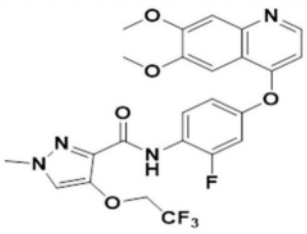
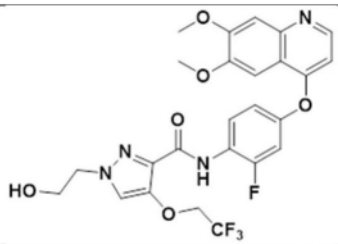
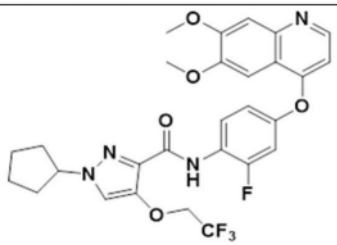
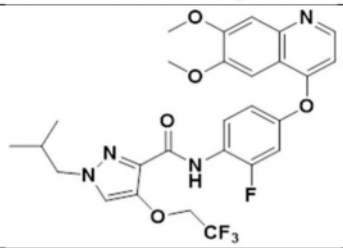
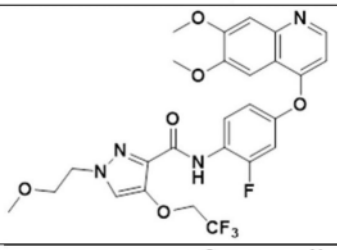
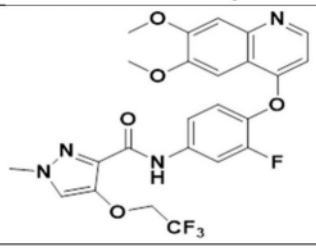
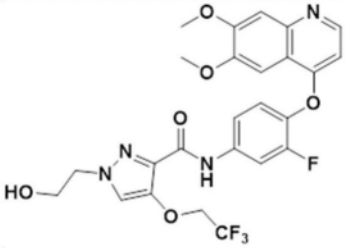
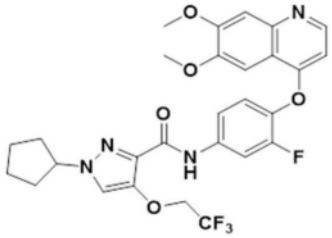
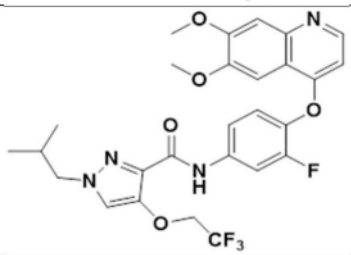
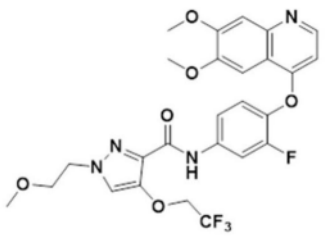
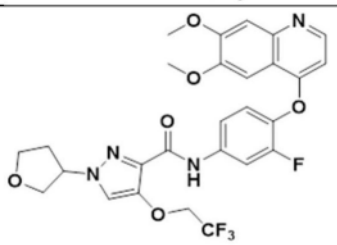
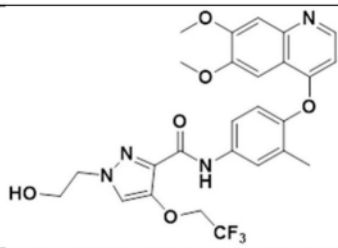
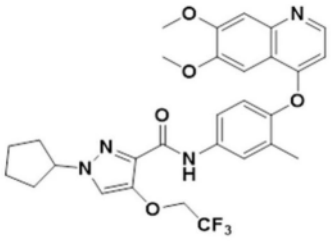
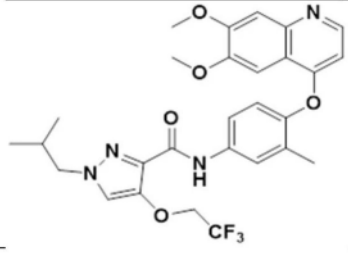
[0067]

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

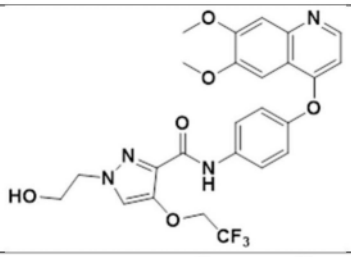
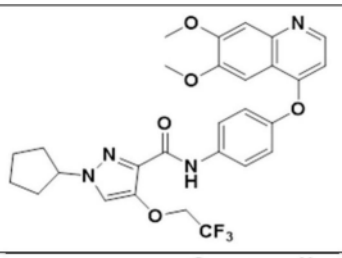
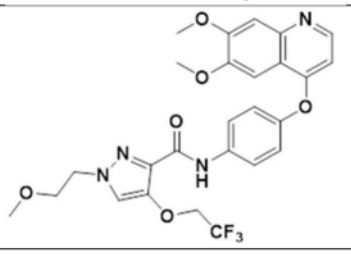
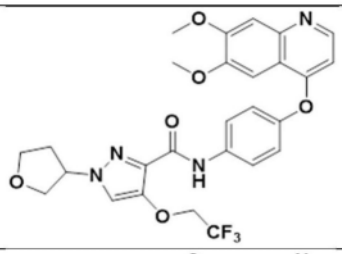
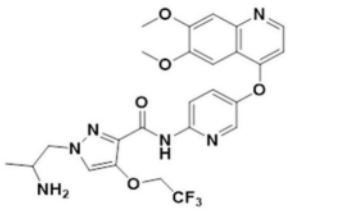
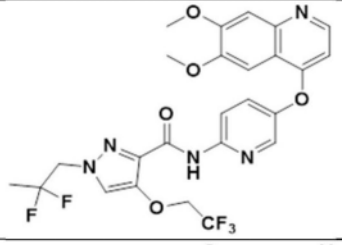
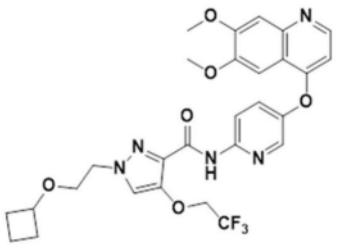
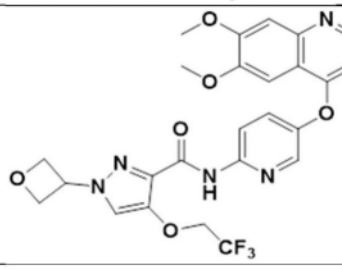
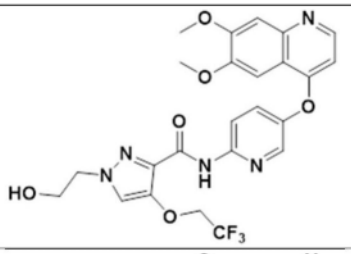
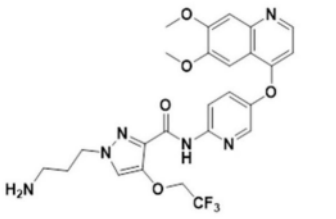
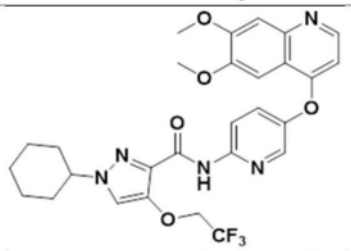
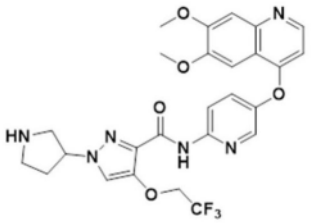
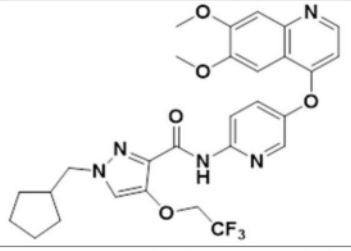
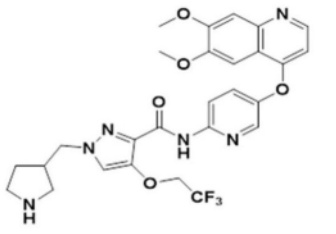
[0068]

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

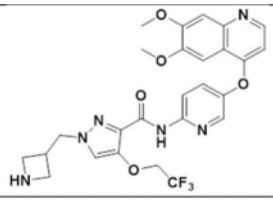
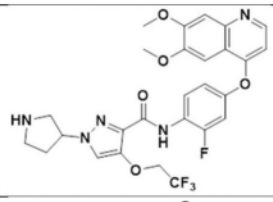
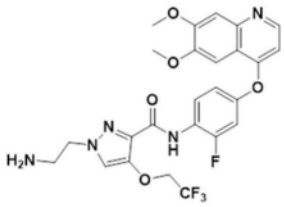
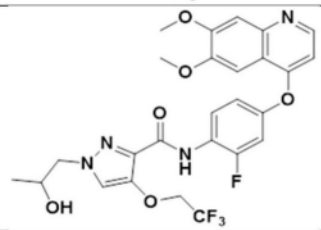
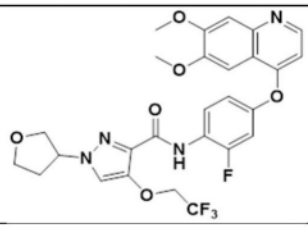
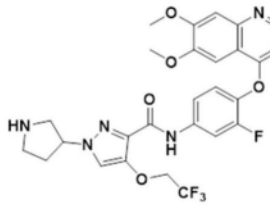
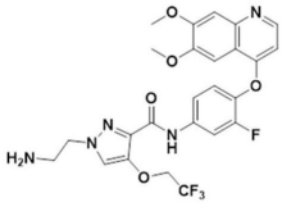
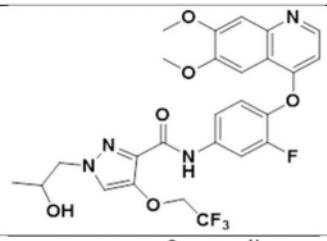
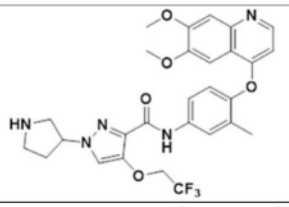
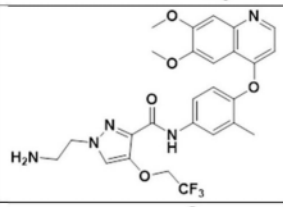
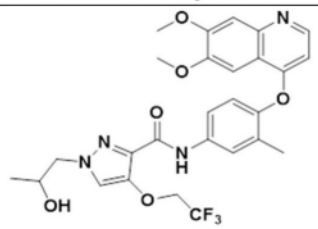
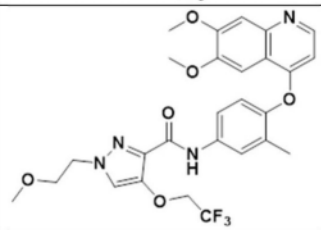
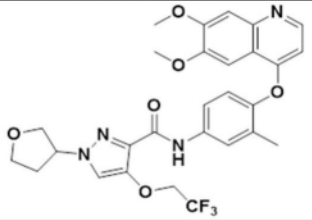
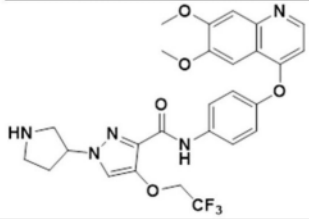
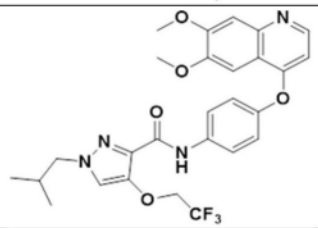
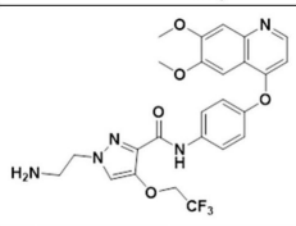
[0069]

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

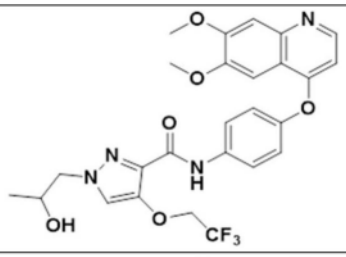
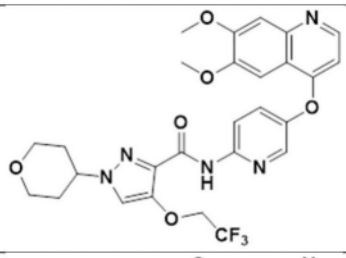
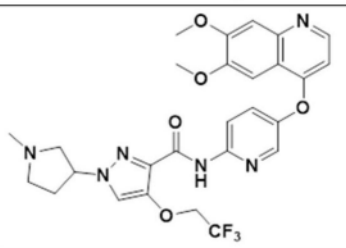
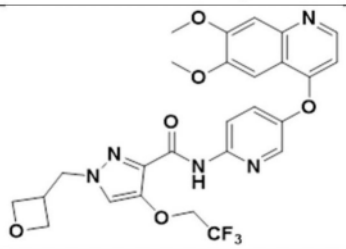
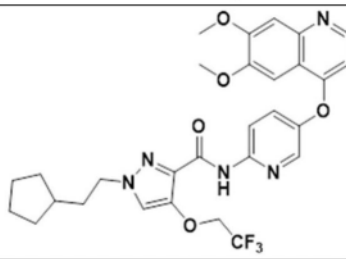
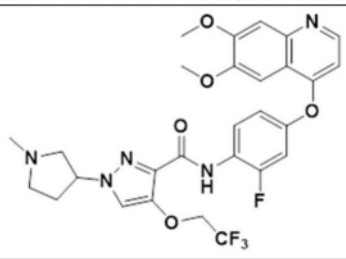
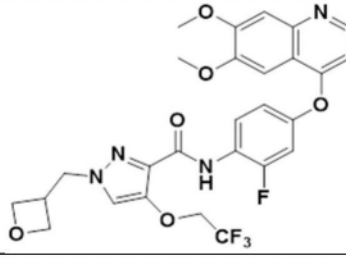
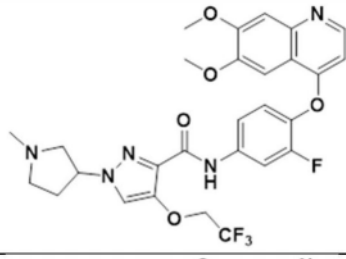
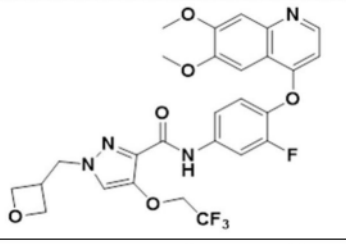
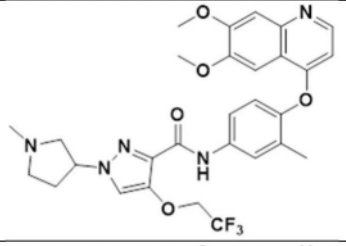
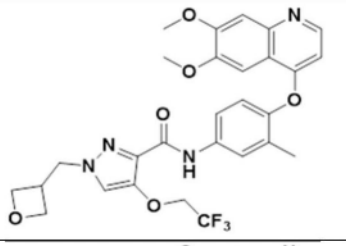
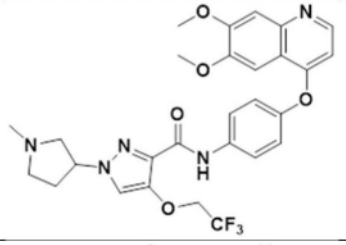
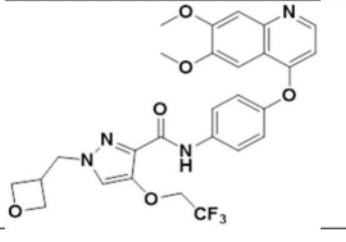
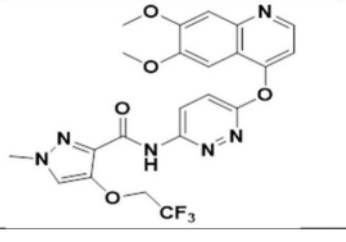
[0070]

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

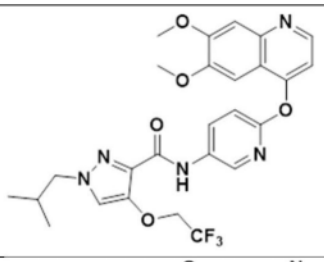
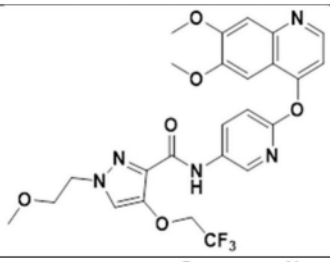
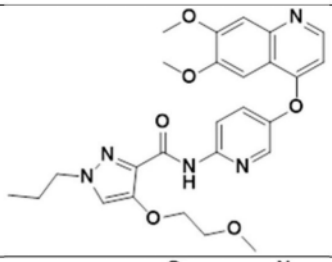
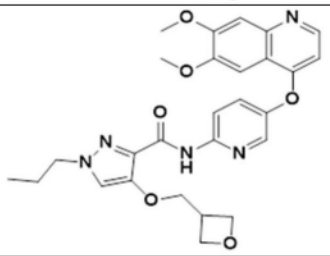
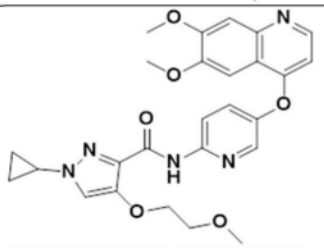
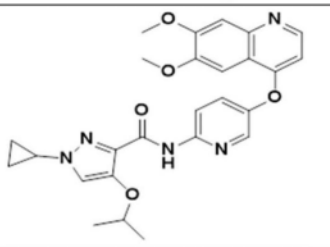
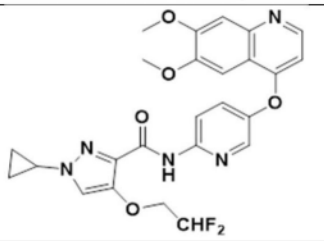
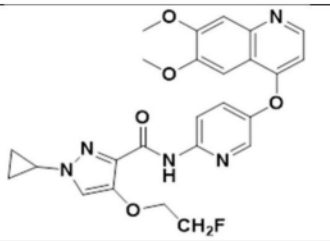
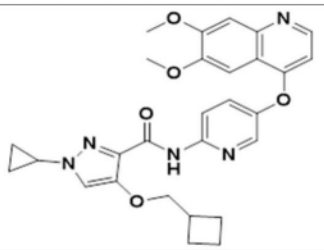
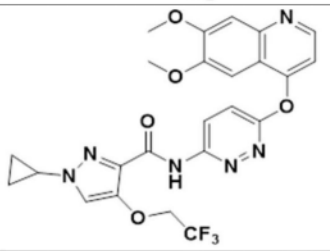
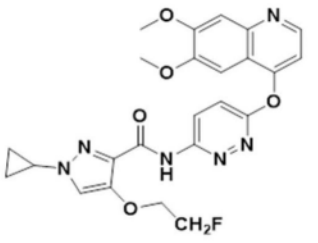
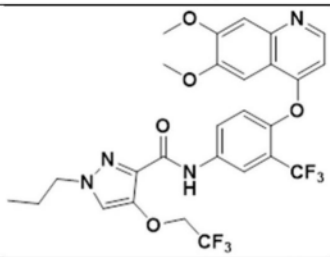
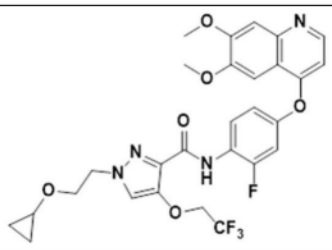
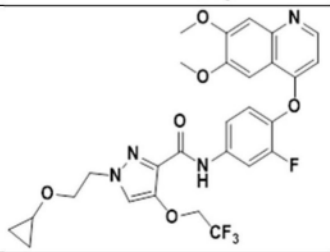
[0071]

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

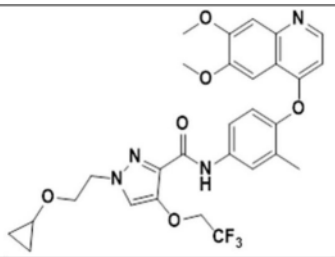
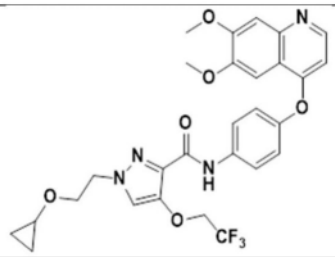
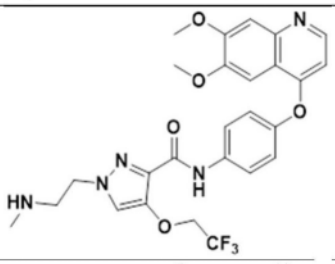
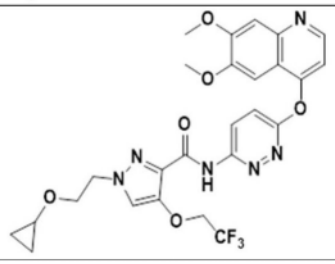
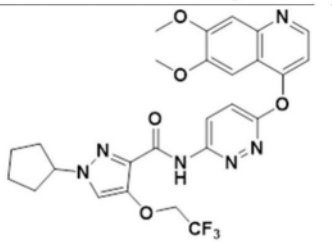
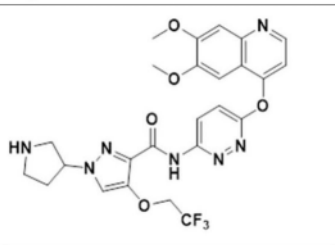
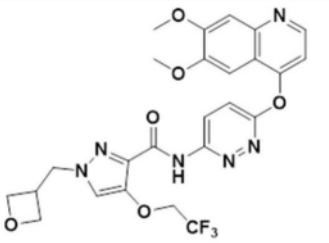
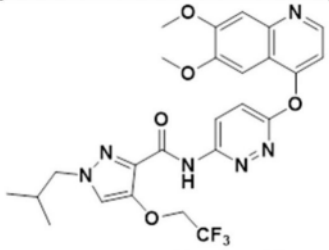
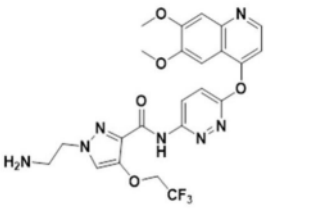
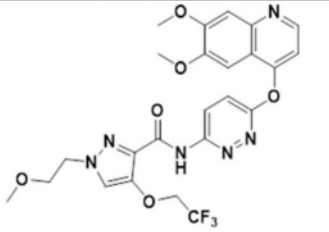
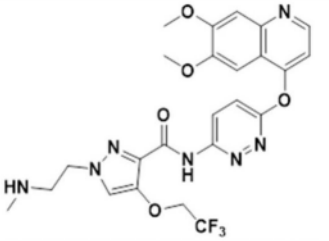
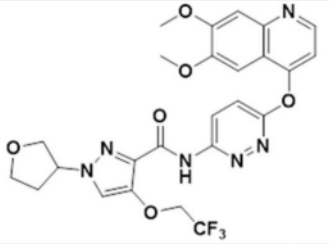
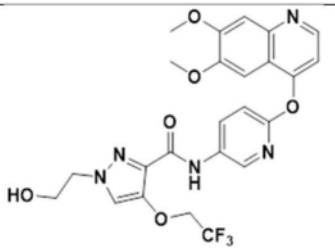
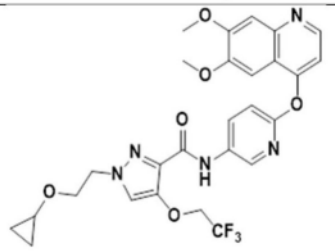
[0072]

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

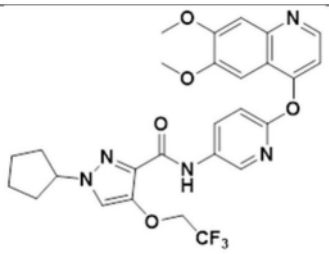
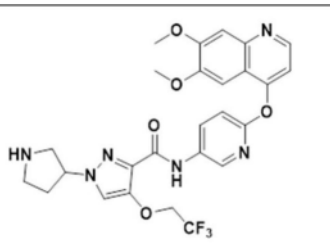
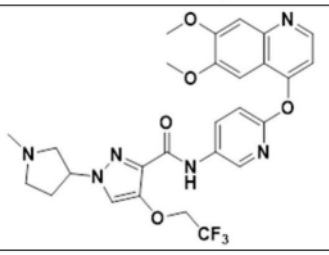
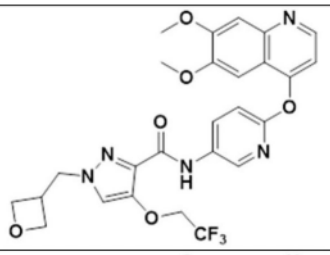
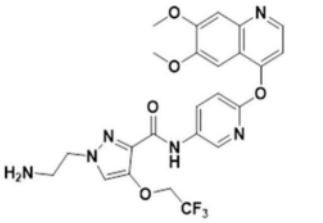
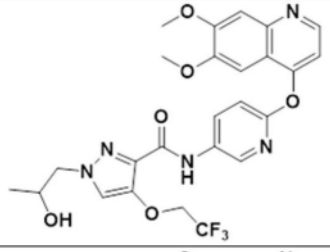
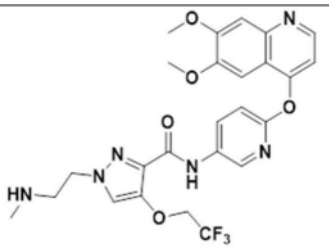
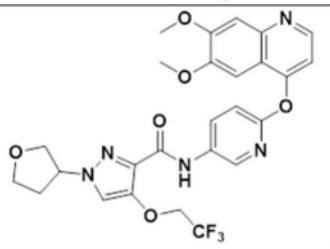
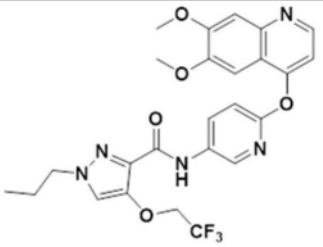
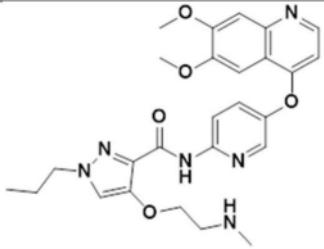
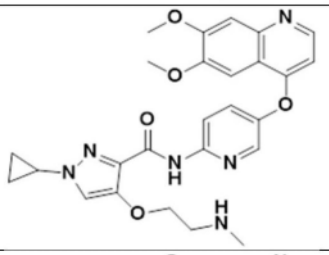
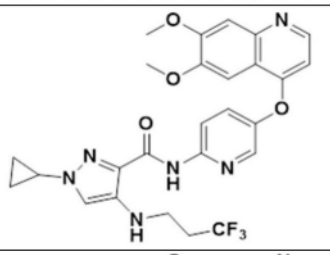
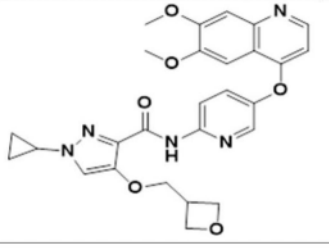
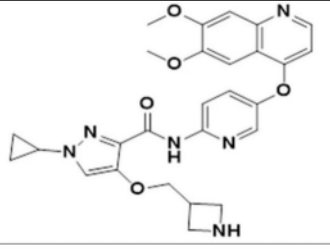
[0073]

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

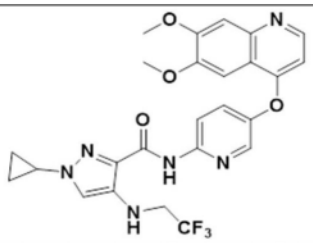
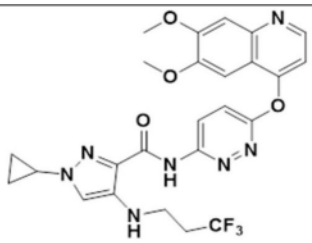
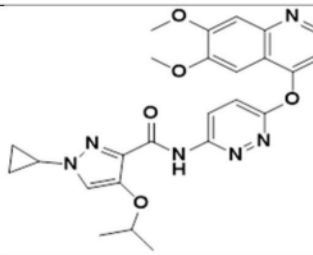
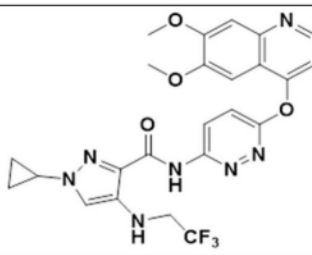
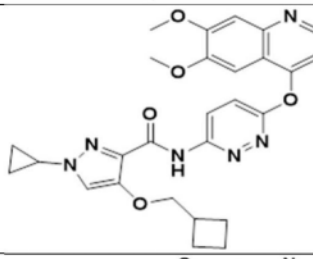
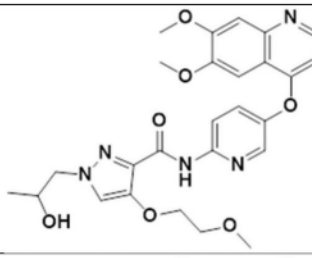
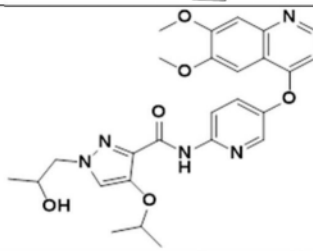
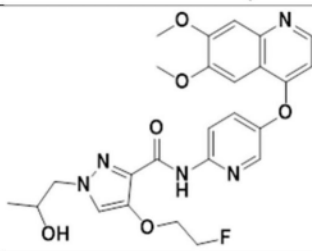
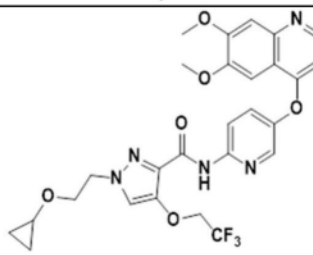
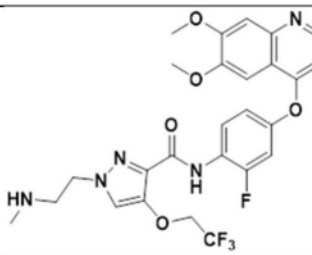
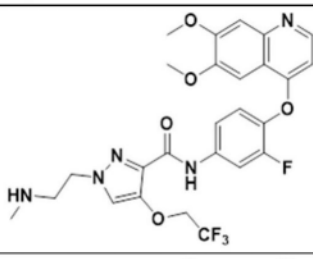
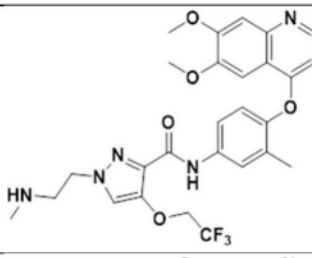
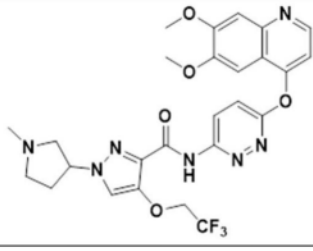
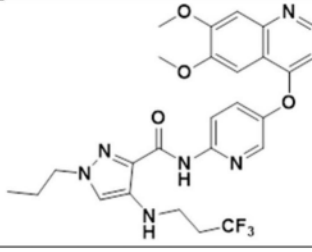
[0074]

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

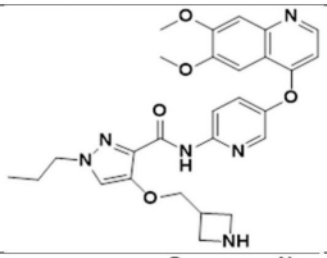
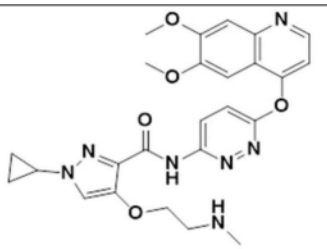
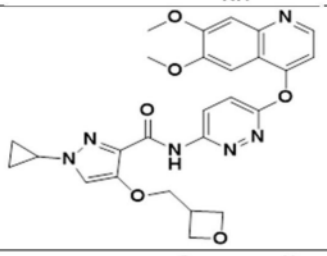
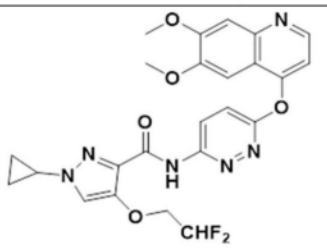
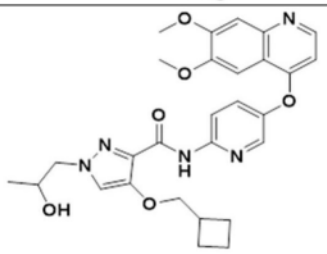
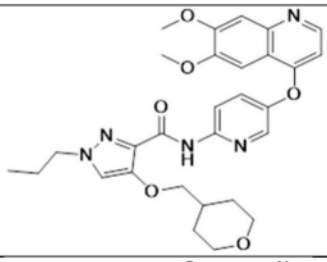
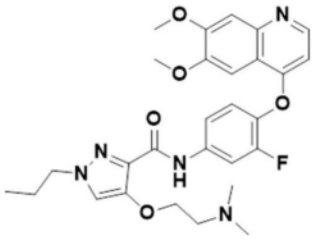
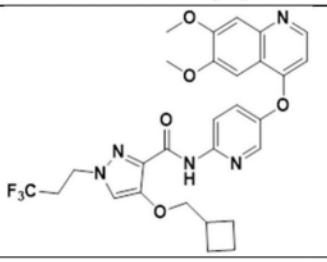
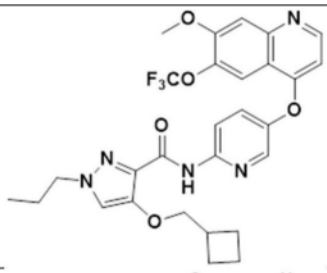
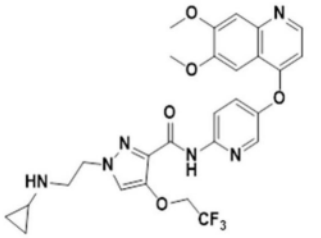
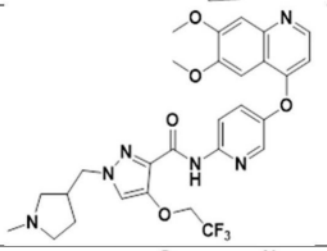
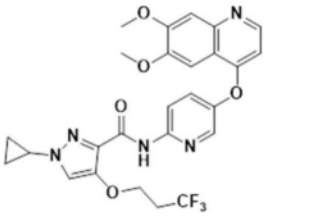
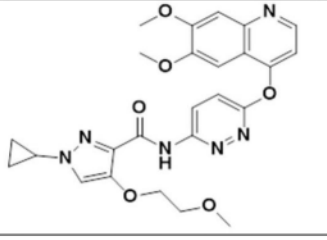
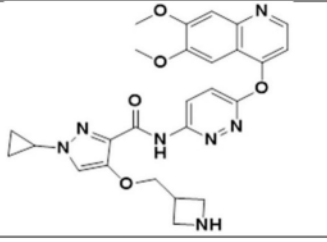
[0075]

131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

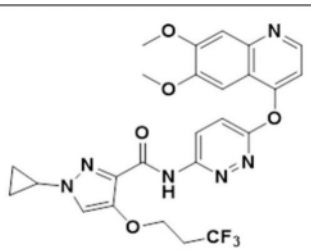
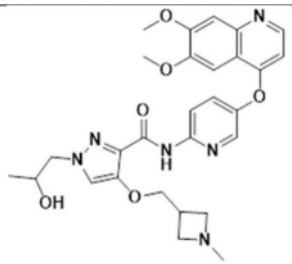
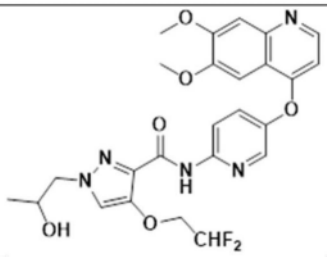
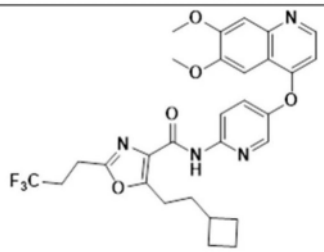
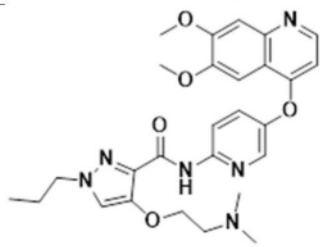
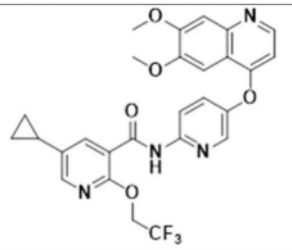
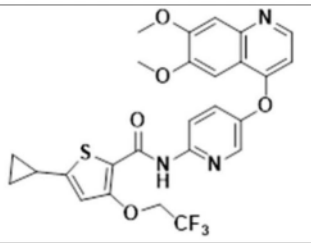
[0076]

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

[0077]

159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

[0078]

173		174	
175		176	
177		178	
179			

[0079] 另一方面,本发明涉及一种组合物,其包含至少一种根据本发明所述的化合物以及至少一种可药用载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0080] 在一个实施方式中,根据本发明所述的组合物还包含至少一种其他药物活性剂。

[0081] 另一方面,本发明涉及根据本发明所述的化合物或根据本发明所述的组合物,其用作药物活性剂,优选地用于治疗障碍的方法中。

[0082] 另一方面,本发明涉及根据本发明所述的化合物或根据本发明所述的组合物,其用于治疗与Axl/Mer和CSF1R受体酪氨酸激酶相关、相伴、由其引起或由其诱导的障碍,特别是与Axl/Mer和CSF1R(集落刺激因子1受体)相关、相伴或由其引起的障碍,优选为与所述Axl/Mer的机能亢进和所述CSF1R的机能亢进相关、相伴或由其引起的障碍。

[0083] 在一个实施方式中,所述障碍选自过度增殖性障碍、炎性障碍和神经变性障碍。

[0084] 在一个实施方式中,所述过度增殖性障碍是癌症,优选为选自下述的癌症:腺癌,听神经瘤,急性成淋巴细胞性白血病,急性髓系白血病,肾上腺皮质癌,艾滋病相关癌症,艾滋病相关淋巴瘤,肛门癌,阑尾癌,星形细胞瘤,非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤,壶腹癌,基底细胞瘤,胆管癌,膀胱癌,骨癌,骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤,脑干神经胶质瘤,脑肿瘤,中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤,颅咽管瘤,成室管膜细胞瘤,室管膜瘤,成髓细胞瘤,髓质上皮瘤,中度分化型松果体实质性肿瘤,幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤,大脑和脊髓肿瘤,乳腺癌,脐尿管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌瘤,脉络膜黑色素瘤,胃肠

癌,中枢神经系统淋巴瘤,宫颈癌,子宫体癌,脊索瘤,慢性淋巴细胞性白血病,慢性髓系白血病,慢性骨髓增殖性障碍,结肠癌,结肠直肠癌,皮肤T细胞淋巴瘤,韧带样瘤,蕈样肉芽肿,子宫内膜癌,食管癌,感觉神经母细胞瘤,尤文氏肉瘤家族的肿瘤,颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞肿瘤,肝外胆管癌,耳部肿瘤,眼内黑素瘤,成视网膜细胞瘤,胆囊癌,胃癌,胃肠类癌瘤,胃肠间质瘤,胃肠间质细胞瘤,妇科肿瘤,卵巢生殖细胞肿瘤,妊娠滋养细胞肿瘤,神经胶质瘤,胆囊癌,毛细胞白血病,头颈癌,心脏癌症,肝细胞癌,组织细胞增生症,下咽癌,血液肿瘤,胰岛细胞瘤(内分泌胰腺),肾细胞癌,肾癌,朗格汉斯细胞组织细胞增生症,喉癌,白血病,唇和口腔癌,肝癌,肺癌,非小细胞肺癌,小肠肿瘤,小细胞肺癌,霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,巨球蛋白血症,骨的恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤,黑素瘤,Merkel细胞癌,间皮瘤,原发隐匿性转移性鳞状颈部癌,spinalioms,多发性内分泌肿瘤综合征,骨髓增生异常综合症,骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤,髓系白血病,多发性骨髓瘤,骨髓增殖性障碍,鼻腔和副鼻窦癌,鼻咽癌,成神经细胞瘤,口腔癌,口咽癌,骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤,卵巢癌,卵巢上皮癌,卵巢低恶性潜能肿瘤,少突神经胶质瘤,浆细胞瘤,胰腺癌,乳头状瘤,甲状旁腺癌,阴茎癌,咽癌,垂体肿瘤,浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤,胸膜肺母细胞瘤,前列腺癌,直肠癌,肾细胞癌,移行细胞癌,呼吸道癌症,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,肉瘤,皮肤睾丸癌,尤文氏肉瘤,卡波西肉瘤,子宫肉瘤,非黑素瘤皮肤癌,黑素瘤皮肤癌,皮肤癌,小肠癌,软组织肉瘤,鳞状细胞癌,鳞状颈部癌,胃癌,软组织肿瘤,睾丸癌,喉癌,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌,滋养细胞肿瘤,睾丸癌,妊娠期癌症,泌尿系肿瘤,输尿管和肾盂癌,尿道癌,尿路上皮癌,子宫癌,阴道癌,外阴癌,华氏巨球蛋白血症和肾母细胞瘤,引起身体潜在空间中的积液、胸腔积液、心包积液、腹腔积液又称腹水的癌症,巨细胞瘤(GCT),骨的GCT,色素沉著绒毛结节性滑膜炎(PVNS),腱鞘巨细胞瘤(TGCT),腱鞘的TGCT(TGCT-TS)。

[0085] 在一个实施方式中,所述炎性障碍选自骨关节炎、炎性肠综合征、移植排斥,系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合征(巨噬细胞活化综合征)、多中心网状组织细胞增生症、动脉粥样硬化、原发性进行性多发性硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抗性、高血糖症、肥胖症、脂肪分解、嗜酸性粒细胞增多症、骨质疏松症、骨折风险增加、佩吉特氏病、高钙血症、感染介导的骨质溶解(例如骨髓炎)、假体周或磨损碎片介导的骨质溶解、子宫内膜异位、炎性疼痛、慢性疼痛和骨痛。

[0086] 在一个实施方式中,所述神经变性障碍选自宾斯万格型痴呆、前脑无裂畸型、头小畸型、大脑性麻痹、先天性脑积水、腹水病、进行性核上性麻痹、青光眼、肝豆状核变性、阿兹海默氏病和其他痴呆症、帕金森氏病(PD)和PD相关障碍、多发梗死性痴呆、额颞叶痴呆、假性痴呆、朊病毒病、运动神经元病、亨廷顿氏舞蹈病、脊髓小脑性共济失调和脊髓性肌肉萎缩症。

[0087] 在一个实施方式中,所述用途是与另一种药物活性药物或疗法特别是放疗、化疗药剂、靶向药物和免疫检查点抑制剂药物相组合。

[0088] 另一方面,本发明涉及一种选自过度增殖性障碍、炎性障碍和/或神经变性障碍的疾病的治疗方法,所述方法包括向需要的患者给药根据本发明所述的化合物或根据本发明所述的组合物。

[0089] 本发明还涉及如上所定义的根据本发明所述的化合物或组合物用于制造药物的

用途,所述药物用于治疗与Axl/Mer和CSF1R相关、相伴、由其引起的疾病。本发明还涉及一种与Axl/Mer和CSF1R相关、相伴、由其引起和/或由其诱导的疾病的治疗方法,所述方法包括向需要的患者给药根据本发明所述的化合物。在一个实施方式中,所述与Axl/Mer和CSF1R相关、相伴、由其引起和/或由其诱导的疾病是选自全都如上文进一步定义的过度增殖性障碍、炎性障碍和神经变性障碍的疾病。

[0090] 不希望受到任何理论限制,本发明人相信本发明的化合物是Axl/Mer和CSF1R的高效抑制剂,并因此适用于治疗与Axl/Mer和CSF1R,特别是它们的机能亢进相关、相伴、由其引起的障碍,从而对细胞存活、增殖、自噬、血管平滑肌稳态、迁移、粘附、血管生成、血小板凝集、血栓稳定、促红细胞生成、少突胶质细胞存活、破骨细胞功能、先天免疫、炎症、凋亡细胞的吞噬作用和/或自然杀伤细胞分化中的一者或几者具有影响。

[0091] 本发明的化合物能够抑制细胞增殖,并因此适用于治疗和/或预防Axl/Mer和CSF1R诱导的过度增殖性障碍,特别是选自癌症、特别是免疫抑制性癌症和难治性癌症以及原发性肿瘤转移的障碍。在本发明的优选实施方式中,所述Axl/Mer和CSF1R诱导的障碍与Axl/Mer和CSF1R过表达和/或活跃过度相关,例如与正常组织相比自身磷酸化程度提高。所述过度增殖性障碍可以是癌症,优选为选自乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌、胃癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肾癌、肝细胞癌、甲状腺癌、子宫癌、食道癌、鳞状细胞癌、白血病、骨肉瘤、黑素瘤、成胶质细胞瘤和成神经细胞瘤的癌症。在特别优选实施方式中,所述障碍选自乳腺癌、成胶质细胞瘤、肾癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和黑素瘤。

[0092] 在特别优选实施方式中,所述障碍选自乳腺癌、成胶质细胞瘤、肾癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和黑素瘤。与Axl/Mer和CSF1R机能亢进相关、相伴、由其引起和/或由其诱导的障碍的实例是急性成淋巴细胞性白血病、急性髓系白血病、肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症、艾滋病相关淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、星形细胞瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成髓细胞瘤、髓质上皮瘤、中度分化型松果体实质性肿瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤、大脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、胃肠癌、中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓系白血病、慢性骨髓增殖性障碍、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿、塞扎里综合征、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、感觉神经母细胞瘤、尤文氏肉瘤家族的肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼内黑素瘤、成视网膜细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠间质瘤、胃肠间质细胞瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、组织细胞增生症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾细胞癌、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓系白血病、白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、艾滋病相关淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨的恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、成髓细胞瘤、髓质上皮瘤、黑素瘤、眼内黑素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、原发隐匿性转移性鳞状颈部癌、口腔癌、多发性内分泌肿瘤综合征、

多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、骨髓增生异常综合症、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、髓性白血病、髓系白血病、骨髓瘤(多发性)、骨髓增殖性障碍、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠期和乳腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、移行细胞癌、呼吸道癌症、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤、卡波西肉瘤、子宫肉瘤、非黑素瘤皮肤癌、黑素瘤皮肤癌、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状颈部癌、胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、t细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤、妊娠期癌症、输尿管和肾盂癌、移行细胞癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、华氏巨球蛋白血症和肾母细胞瘤。

[0093] 本发明的化合物是Axl/Mer和CSF1R的高效抑制剂。本发明的化合物适合用作药物活性剂,其适用于治疗与Axl/Mer和CSF1R,特别是其机能亢进相关、相伴、由其引起的障碍。因此,本发明的化合物适用于治疗Axl/Mer和CSF1R诱导的障碍。

[0094] 不希望受到任何理论限制,本发明人相信CSF1这种趋化因子似乎是用于抑制TAM对肿瘤发展的贡献的有希望的靶点。CSF1是一种强效化学吸引剂,并被认为是调控单核细胞向巨噬细胞分化的最重要的生长因子。因此,本发明人相信,在促进肿瘤的TAM中抑制CSF1R信号传导代表了消除或复极化这些细胞的有吸引力的策略,并且对于癌症患者来说可能是新的免疫疗法。

[0095] 同样不希望受到任何理论限制,本发明人相信CSF1/CSF1R的阻断不仅减少TAM的数量,而且重新编程剩余的TAM以在肿瘤微环境内支持抗原呈递并支持T细胞活化。这进而导致免疫抑制降低和干扰素应答升高,从而限制肿瘤进展(Zhu Y等,Cancer Res.2014年9月15日;74(18):5057-69)。

[0096] 总之,CSF1R和Axl/Mer RTK的双重抑制预期将通过使用免疫细胞的不同信号途径,通过免疫调节来提供强大的抗癌功效。本发明提供了具有对CSF1R和Axl/Mer RTK的双重抑制能力的化合物。然后可以将它们用作药物活性剂,尤其是对于通过免疫系统调节进行的癌症疗法具有很高的相关性。

[0097] 当在本文中使用时,术语“任选被取代”意指存在并附连到基团内的成员原子的氢原子或几个这样的氢原子可以被适合的基团代替,所述基团例如包括氟、氯在内的卤素,C_1-C_3烷基,C_1-C_3卤代烷基例如CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3,甲基羟基,羟基,COOMe,C(O)H,COOH,烷氧基,特别是C1-C3烷氧基如OMe或OCF_3。

[0098] 在一个实施方式中,本发明还涉及根据本发明所述的化合物的可药用盐。

[0099] 本发明还涉及根据本发明所述的化合物与另一种抗癌药剂一起的组合。

[0100] 根据本发明所述的化合物与另一种抗癌药剂的组合具有更好的抗癌效果。例如,与其他抗癌药剂的组合可能恢复对其他抗癌药剂已变得有抗性的细胞系的敏感性,并且与其他免疫检查点抑制剂以及放疗的组合也具有协同功效。根据本发明所述的化合物可以与其组合的药剂的实例是细胞毒性药物(放线菌素、全反式视黄酸、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、博来霉素、硼替佐米、卡铂、卡培他滨、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷、柔红霉素、多西他

赛、去氧氟尿苷、多柔比星、表柔比星、埃博霉素、依托泊苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、伊马替尼、伊立替康、氮芥、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、拓扑替康、戊柔比星、威罗菲尼、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨)、靶向药物(贝伐单抗、利妥昔单抗、伊匹单抗、硼替佐米、伊马替尼、seliciclib、ado-曲妥珠单抗、阿法替尼、阿地白介素、阿西替尼、贝利司他、贝伐单抗、硼替佐米、博舒替尼、本妥昔单抗瑞他汀、卡博替尼、康纳单抗、卡非佐米、色瑞替尼、西妥昔单抗、克唑替尼、达拉菲尼、达沙替尼、埃罗替尼、依维莫司、吉非替尼、替伊莫单抗、依鲁替尼、艾代拉里斯、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、尼罗替尼、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、奥拉帕尼、帕博西尼、帕尼单抗、帕比司他、帕唑帕尼、帕妥珠单抗、帕纳替尼、雷莫芦单抗、瑞格非尼、利妥昔单抗、罗米地辛、鲁索替尼、司妥昔单抗、西普鲁塞-T、索拉非尼、西罗莫司脂化物、托珠单抗、托法替尼、托西莫单抗、曲美替尼、曲妥珠单抗、凡德他尼、威罗菲尼、vismodegib、伏立诺他、ziv-阿柏西普)、免疫检查点抑制剂药物(伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、avelumab、贝伐单抗、tremelimumab)。

[0101] 其他组合也可以或代之以包括几种根据本发明所述的化合物在一起。这些组合也被根据本发明所述的组合设想并涵盖。

[0102] 术语“烷基”是指具有规定范围内的碳原子数的单价直链、支链或环状链的饱和脂族烃基。因此,例如,“C_1-C_6烷基”是指已基烷基和戊基烷基异构体以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、环丙基、乙基和甲基中的任一者。

[0103] 术语“链烯基”是指含有一个碳-碳双键并具有规定范围内的碳原子数的单价直链或支链脂族烃基。因此,例如,“C_2-C_6链烯基”是指所有已烯基和戊烯基异构体以及1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基。

[0104] 除非另有限定,否则单独的或与任何其他术语组合的术语“环烷基”是指具有3至8个碳原子的例如任选被取代或未取代的环状烃基。因此,例如,“C_3-C_8环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基和环辛基。

[0105] 术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素取代的本文中所定义的烷基。可用于本发明的直链或支链“卤代烷基”的实例包括但不限于独立地被一个或多个卤素取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。术语“卤代烷基”应该被解释为包括诸如-CHF_2、-CF_3、-CH_2-CH_2-F、-CH_2-CF_3等的取代基。更具体来说,术语“C_1-C_4卤代烷基”意味着包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、氟异丙基、二氟异丙基、三氟异丙基、氟丁基、二氟丁基、三氟丁基,其中“丁基”包括所有丁基异构体,即正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基,和氯代的上述任一者的烷基,以及其中超过一个氢被卤素(F、Cl、Br和/或I)取代的C_1-C_4烷基。

[0106] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子被杂原子例如O、N或S代替的烷基。例如,如果烷基的附连到母体分子的碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替,则得到的杂烷基分别是烷氧基(例如-OCH_3等)、胺(例如-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$等)或硫烷基(例如-SCH_3等)。如果烷基的未附连到母体分子的非末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替,则得到的杂烷基分别是烷基醚(例如-CH_2CH_2-O-CH_3等)、烷基胺(例如-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$等)或烷基硫醚(例如-CH_2-S-CH_3)。

[0107] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0108] 当在本文中使用时,术语“苯基”意指任选被取代或未取代的苯基。

[0109] 当在本文中使用时,术语“苯甲基”意指任选被取代或未取代的苯甲基。

[0110] 术语“杂芳基”是指(i)任选被取代的5-和6-元杂芳香环,和(ii)任选被取代的其中至少一个环是芳香族的9-和10-元双环稠合环系统,其中所述杂芳香环或所述双环稠合环系统含有1至4个独立地选自N、O和S的杂原子,其中每个N任选地采取氧化物形式,并且在不是芳香族的环中的每个S任选为S(O)或$S(O)_2$。适合的5-和6-元杂芳香环包括例如吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。适合的9-和10-元杂双环稠合环系统包括例如苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、萘啶基、异苯并呋喃基、苯并哌啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、色烯基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、异吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、二氢吲哚基、二氢异吲哚基、吲唑基、吲哚啉基、异吲哚啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、2,3-二氢苯并呋喃基和2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己烷基。

[0111] 术语“杂环基”或“杂环烷基”,特别是“C_3-C_{10}杂环烷基”,是指(i)含有至少一个碳原子和1至4个杂原子的任选被取代的3-至10-元饱和或不饱和但非芳香族单环,(ii)含有1至6个杂原子的任选被取代的双环环系统,和(iii)任选被取代的三环环系统,其中(ii)或(iii)中的每个环独立地稠合到另外一个或多个环或与另外一个或多个环桥接,并且每个环是饱和或不饱和但非芳香族的,并且其中(i)、(ii)和(iii)中的每个杂原子独立地选自N、O和S,其中每个N任选地采取氧化物形式,并且每个S任选被氧化成S(O)或$S(O)_2$。适合的3-至10-元饱和杂环烷包括例如氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、六氢嘧啶基、噻嗪烷基、硫代氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、二氧杂环己基和氮杂环辛基。适合的不饱和杂环包括对应于上一句中列出的饱和杂环并且其中单键被双键代替的杂环。应该理解,适用于本发明的具体环和环系统不限于这一段和前面段落中列出的那些。这些环和环系统仅仅是代表性的。

[0112] 药物组合物

[0113] 可药用盐

[0114] 可药用加成盐的实例包括但不限于无毒性无机和有机酸加成盐,例如源自于乙酸的乙酸盐、源自于乌头酸的乌头酸盐、源自于抗坏血酸的抗坏血酸盐、源自于苯磺酸的苯磺酸盐、源自于苯甲酸的苯甲酸盐、源自于肉桂酸的肉桂酸盐、源自于柠檬酸的柠檬酸盐、源自于双羟萘酸的双羟萘酸盐、源自于庚酸的庚酸盐、源自于甲酸的甲酸盐、源自于富马酸的富马酸盐、源自于谷氨酸的谷氨酸盐、源自于乙醇酸的乙醇酸盐、源自于盐酸的盐酸盐、源自于氢溴酸的氢溴酸盐、源自于乳酸的乳酸盐、源自于马来酸的马来酸盐、源自于丙二酸的丙二酸盐、源自于扁桃酸的扁桃酸盐、源自于甲烷磺酸的甲磺酸盐、源自于萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐、源自于硝酸的硝酸盐、源自于高氯酸的高氯酸盐、源自于磷酸的磷酸、源自于邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐、源自于水杨酸的水杨酸盐、源自于山梨酸的山梨酸盐、源自于硬脂酸的硬脂酸盐、源自于琥珀酸的琥珀酸盐、源自于硫酸的硫酸盐、源自于酒石酸的酒石酸盐、源自于对甲苯磺酸的对甲苯磺酸盐等。这些盐可以通过本领域公知和描述的程序来形成。

[0115] 其他酸例如可能不被认为是可药用的草酸,可用于制备在获得本发明的化学化合物及其可药用酸加成盐中可用作中间体的盐。

[0116] 在另一个实施方式中,本发明的化合物以它们相应的游离碱形式根据本发明使用。

[0117] 本发明的化学化合物的金属盐包括碱金属盐,例如含有羧基的本发明的化学化合物的钠盐。

[0118] 本发明的化学化合物可以以非溶剂化形式提供,或者以溶剂化形式与可药用溶剂例如水、乙醇等一起提供。溶剂化形式也可以包括水合物形式,例如单水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。通常,出于本发明的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0119] 给药和剂型

[0120] 根据本发明所述的含有本发明的化合物、其活性代谢物或异构体和盐的药物的生产及其施用,可以按照公知的制药方法来进行。

[0121] 尽管根据本发明可用于疗法中的本发明的化合物可以以原始化学化合物的形式给药,但优选地将所述活性成分任选地以生理上可接受的盐的形式,与一种或多种佐剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其他惯用制药辅料一起引入到药物组合物中。本发明的化合物的这些盐可以是无水的或溶剂化的。

[0122] 在优选实施方式中,本发明提供了药物,其包含可以按照本发明使用的化合物或其可药用盐或衍生物,以及用于它们的一种或多种可药用载体和任选的其他治疗性和/或预防性成分。所述载体在与剂型的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0123] 本发明的药物可以是适用于口服、直肠、支气管、鼻、局部、颊、舌下、透皮、阴道或肠胃外(包括皮肤、皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给药的药物,或采取适合于通过吸入或吹入给药的形式包括粉剂和液体气溶胶给药或通过缓释系统给药的药物。缓释系统的适合实例包括含有本发明的化合物的固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质可以采取定型制品例如薄膜或微胶囊的形式。

[0124] 因此,可以将可根据本发明使用的化合物与常规佐剂、载体或稀释剂一起置于药物形式及其单位剂型中。这些形式包括固体、特别是片剂、填充胶囊、粉末和球丸形式,以及液体、特别是是水性或非水性溶液、悬液、乳液、酏剂和用它们填充的胶囊,以上全部用于口服,用于直肠给药的栓剂和用于肠胃外使用的无菌注射溶液。此类药物及其单位剂型可以包含常规比例的常规成分,并带有或不带有另外的活性化合物或原理,并且此类单位剂型可以含有与打算使用的每日剂量范围相称的任何适合的有效量的所述活性成分。

[0125] 可根据本发明使用的化合物可以在广泛的各种口服和肠胃外剂型中给药。本领域技术人员可以明显看出,下述剂型可以包含可根据本发明使用的化合物或可根据本发明的化合物的可药用盐作为活性组分。

[0126] 为了从可根据本发明使用的化合物制备药物,可药用载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,其可能也充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0127] 在粉剂中,所述载体是与细分的活性成分混合的细分固体。在片剂中,将所述活性组分与具有必需的粘合能力的载体以适合的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”打算包括所述活性化合物与作为提供胶囊的载体的包封材料形成的剂型,在所述胶囊中含有或不含载体的活性成分被载体包围,从而与其缔合,。同样地,包括扁囊剂和含片。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和含片可用作适合于口服给药的固体形式。

[0128] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物融化,并例如通过搅拌将活性成分均匀分散在其中。然后将所述熔融的均匀混合物倾倒在方便尺寸的模具中,允许其冷却并因此固化。适合于阴道给药的组合物可以作为子宫托、卫生棉条、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂存在,其除了所述活性成分之外还含有本领域中已知的合适的载体。液体制剂包括溶液、悬液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以被配制成在水性聚乙二醇溶液中的溶液。

[0129] 因此,根据本发明所述的化学化合物可以被配制成用于肠胃外给药(例如通过注射,例如快速浓注或连续输注),并且可以以单位药剂形式存在于安瓿、预装填注射器、小体积输液中或在带有添加的防腐剂的多药剂容器中。所述组合物可以采取诸如在油性或水性介质中的悬液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,所述活性成分可以采取通过无菌固体的无菌分离或通过从溶液冷冻干燥获得的粉末的形式,用于在使用前用适合的介质例如无菌无热原水重构。

[0130] 适合于口服使用的水性溶液可以通过将所述活性组分溶解在水中并根据需要添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适合于口服使用的水性悬液可以通过将所述细分活性组分分散在具有粘性材料例如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其他公知的悬浮剂的水中来制造。

[0131] 还包括固体形式制剂,其打算在即将使用前被转变成用于口服给药的液体形式制剂。这些液体形式包括溶液、悬液和乳液。这些制剂除了所述活性组分之外,还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0132] 在本发明的一个实施方式中,所述药物局部或系统性或通过两种路线的组合来施用。

[0133] 对于给药来说,在一个实施方式中,本发明的化合物可以在含有以重量计0.001%至70%的所述化合物、优选地以重量计0.01%至70%之间的所述化合物、甚至更优选地以重量计0.1%至70%之间的所述化合物的剂型中给药。在一个实施方式中,给药的化合物的适合的量在0.01mg/kg体重至1g/kg体重的范围内。

[0134] 适合于给药的组合物还包括含片,其包含在调味基料、通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶中的所述活性药剂;锭剂,其包含在队形基料例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的所述活性成分;以及漱口液,其包含在适合的液体载体中的所述活性成分。

[0135] 溶液或悬液通过常规手段例如使用滴管、移液管或喷雾直接施用到鼻腔。所述组合物可以以单剂或多剂形式提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以由患者给药适合的预定体积的所述溶液或悬液来实现。在喷雾的情况下,这可以例如利用计量雾化喷雾泵来实现。

[0136] 向呼吸道给药也可以利用气溶胶剂型来实现,在所述剂型中将所述活性成分与适合的推进剂例如氯氟烃(CFC)如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷或二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合气体一起提供在加压包装中。所述气溶胶也可以方便地含有表面活性剂例如卵磷脂。药物的剂量可以通过装备计量阀来控制。

[0137] 或者,所述活性成分可以以干粉的形式提供,例如所述化合物在适合的粉剂基料例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物例如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。方便的是,所述粉剂载体将在鼻腔中形成凝胶。所述粉剂组合物可以以单位药剂形式存在,例如在例如明胶的胶囊或药筒或泡罩包装中,所述粉剂可以利用吸入器从其给药。

[0138] 在打算给药到呼吸道的组合物、包括鼻内组合物中,所述化合物通常具有小的粒径,例如5微米或更小的量级。这种粒径可以通过本领域中已知的手段例如通过微粉化来获得。

[0139] 在需要时,可以使用被改造以适合于提供所述活性成分的持续释放的组合物。

[0140] 所述药物制剂优选地采取单位剂型。在这种形式中,所述制剂被细分成含有适合量的所述活性组分的单位药剂。所述单位剂型可以是包装的制剂,所述包装含有离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉剂。此外,所述单位剂型也可以是胶囊、片剂、扁囊剂或含片本身,或者它可以是适合数量的采取包装形式的任何这些剂型。优选的组合物是用于口服给药的片剂或胶囊以及用于静脉内给药和连续输注的液体。

[0141] 用于配制和给药的技术的进一步细节可以在最新版的《Remington制药学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Maack Publishing Co.Easton,Pa.)中找到。

[0142] 本发明通过下述图、表和实施例进一步说明,提供它们是为了说明本发明而不是限制它。

[0143] 表

[0144] 现在参考图和表,其中

[0145] 表1示出了所选的本发明化合物在Axl、Mer和CSF1R结合测定法中的活性数据。使用下述符号将抑制表示为Kd:A=Kd小于0.1uM;B=Kd大于0.1uM但小于0.5uM;C=Kd大于0.5uM。"n.d."=未确定。

[0146] 表2示出了所选的本发明化合物的CSF1R结合测定法的活性数据。抑制用百分率数字表示为抑制的百分数("百分数(%)"),并使用下述附加符号将抑制数字分成不同类别("范围"):A=≥80%抑制;80%抑制>B≥50%抑制;50%抑制>C。

[0147] 表3示出了所选的本发明化合物在细胞Axl Elisa测定法(H1299)中的活性数据。使用下述符号将抑制表示为IC_{50}:A=IC_{50}小于0.5uM;B=IC_{50}大于或等于0.5uM但小于1.0uM;C=IC_{50}大于或等于1.0uM。

[0148] 表4示出了所选的本发明化合物在细胞CSF1R Elisa测定法(THP-1)中的活性数据。使用下述符号将抑制表示为IC_{50}:A=IC_{50}小于0.5uM;B=IC_{50}大于或等于0.5uM但小于1.0uM;C=IC_{50}大于或等于1.0uM。

[0149] 表5示出了在细胞M-NFS-60存活力测定法中的CSF1R活性数据;使用下述符号将CSF1R抑制表示为IC_{50}:A:IC_{50}<1.0μM;B:1.0μM≤IC_{50}<10μM;C:IC_{50}≥10μM。

[0150] 表6示出了在细胞BaF_3存活力测定法中的Axl、Mer和CSF1R活性数据;使用下述符号将抑制表示为IC_{50}:A:IC_{50}<1.0μM;B:1.0μM≤IC_{50}<10μM;C:IC_{50}≥10μM。

[0151] 表7示出了所选的本发明化合物(用两个星号**标注)相比于WO2016/166250的所选化合物(用单个星号*标注)在结合活性(Axl和Mer)和细胞活性(Axl H1299 Elisa测定法)方面的比较数据。

[0152] 表8概述了化合物1-179的结构和相应的特征。

[0153] 图1和2示出了在小鼠模型EMT-6和MV4-11中本发明的化合物4(用两个星号**和菱形标注)相比于WO2016/166250的化合物27(用单个星号*和空心正方形标注)的比较数据;EMT-6测量Axl、Mer和CSF1R的三重抑制。MV4-11测量Axl的抑制。

实施例

[0154] 现在将参考下面的实施例进一步描述本发明,所述实施例打算说明但不是限制本发明的范围。

[0155] 实施例1用于Axl和Mer的激酶结合测定法

[0156] 结合测定法原理

[0157] LanthaScreen® Eu激酶结合测定法使用每种指定激酶的制造商的说明书,在Life Technologies进行。

[0158] 简单来说,这种测定法背后的原理是基于Alexa Fluor 647标记的示踪物与感兴趣的激酶的结合和置换。所述示踪物与激酶的结合使用EU标记的抗标签抗体来检测。示踪剂和抗体两者与激酶的同时结合产生FRET信号。抑制剂与激酶的结合竞争与示踪剂的结合,导致FRET信号损失。

[0159] 用于AXL和Mer的结合测定法方案

[0160] 将给定化合物在DMSO中稀释以制造储用化合物溶液。将所述储用化合物溶液在DMSO中连续稀释8步。将每种DMSO中的稀释的化合物溶液在激酶缓冲液中稀释。然后制备四种工作溶液。首先,示踪剂工作溶液由示踪剂236和激酶缓冲液构成。其次,Axl、Mer、Tyro3或Me/抗GST-AB工作溶液含有在激酶缓冲液中的激酶Axl和Mer或抗GST-AB(=抗谷胱甘肽-S-转移酶抗体)之一。第三,使用抗GST-AB和激酶缓冲液制造抗GST-AB工作溶液。最后在DMSO工作溶液中,向激酶缓冲液添加DMSO至终浓度为3%。将四种工作溶液中的每一种分开地添加到测定板,然后在室温温育1h。在温育后,使用EnVision(Perkin Elmer),使用程序LanthaHTRF测定法测量测定板的FRET信号。数据评估在Quattro Workflow软件中进行。相对于介质(DMSO)对照孔计算Kd(平衡解离常数)值。

[0161] 表1概述了为AXL和Mer激酶结合测定法获得的结果。

[0162] 实施例2:用于CSF1R的激酶结合测定法

[0163] 结合测定法原理

[0164] KINOMEscan™是基于定量测量化合物与固定化的针对活性位点的配体竞争的能力的竞争结合测定法。所述测定法通过将三种组分合并来进行:带有DNA标签的激酶;固定化的配体;和测试化合物。所述测试化合物与固定化的配体竞争的能力通过DNA标签的定量PCR来测量。

[0165] 用于CSF1R的结合测定法方案

[0166] 将大肠杆菌生长到对数期,用T7噬菌体感染并在32℃振摇温育直至裂解。将裂解物离心并过滤,以除去细胞碎片。剩余的激酶在HEK-293细胞中生产,随后用DNA进行标签标

记以用于qPCR检测。将链霉亲和素包被的磁珠用生物素化的小分子配体在室温处理30分钟,以产生用于激酶测定法的亲和树脂。将所述带有配体的珠子用过量生物素阻断,并用阻断缓冲液(SeaBlock(Pierce),1%BSA,0.05%Tween 20,1mM DTT)清洗,以除去未结合的配体并减少非特异性结合。通过将激酶、带有配体的亲和珠和测试化合物合并在1x结合缓冲液(20%SeaBlock,0.17X PBS,0.05%Tween 20,6mM DTT)中来组装结合反应。测试化合物被制备成在100%DMSO中的111X储用物。使用11个点的3倍化合物连续稀释液和三个DMSO对照点来确定Kd。将用于Kd测量的所有化合物通过声学转移(非接触分发)分配到100%DMSO中。然后将所述化合物直接稀释在测定法中,使得DMSO的终浓度为0.9%。在抑制的%的情况下,将测试化合物制备成在100%DMSO中的40X储用物,并直接稀释在测定法中。所有反应在聚丙烯384孔板中进行。每个反应的终体积为0.02ml。将测定板在室温振摇温育1小时,并将亲和珠用清洗缓冲液(1x PBS,0.05%Tween 20)清洗。然后将珠子重悬浮在洗脱缓冲液(1x PBS,0.05%Tween 20,0.5μM非生物素化亲和配体)中,在室温下振摇温育30分钟。洗脱液中的激酶浓度通过qPCR来测量。

[0167] 所述CSF1R激酶结合活性结果示出在表1(K_d)和2中(在0.1uM的待测试化合物浓度下抑制的%)。

[0168] 数据分析

[0169] 使用希尔方程,使用标准剂量响应曲线来计算结合常数(Kd):

[0170] $$\text{响应} = \text{背景} \quad 1 + \frac{\text{信号} - \text{背景}}{1 + (\text{Kd}^{\text{希尔斜率}}/\text{剂量}^{\text{希尔斜率}})}$$

[0171] 希尔斜率被设定到-1。

[0172] 使用Levenberg-Marquardt算法,利用非线性最小二乘拟合来拟合曲线。

[0173] 结合抑制的%如下计算:

[0174] $$\text{抑制的\%} = 100 - \left[\frac{\text{测试化合物信号} - \text{阳性对照信号}}{\text{阴性对照信号} - \text{阳性对照信号}}\right] \times 100$$

[0175] 阴性对照=DMSO(100%对照)

[0176] 阳性对照=对照化合物(0%对照)

[0177] 实施例3:细胞Axl抑制测定法

[0178] Axl细胞测定法原理

[0179] Axl在几种恶性癌细胞中表达,特别是H1299细胞内源性表达Axl;并且在用Axl配体Ga6诱导时,可以观察到Axl的磷酸化(p-Axl)增加。

[0180] 使用H1299细胞的酶联免疫吸附测定法(ELISA)

[0181] 所述H1299细胞应该在细胞培养瓶中达到40-80%合生。然后将细胞用DPBS清洗并用胰蛋白酶处理。在离心后,将细胞沉积物用预加温的培养基(RPMI1640,10%FBS)重悬浮,并通过用10ml血清移液管上下吸打6次将细胞分开。将所述细胞悬液稀释到终浓度为1.25×10^5个细胞/ml。然后向板添加80μl/孔的细胞悬液。将细胞板在37℃/5%CO_2下温浴过夜。将化合物用DMSO溶解到10mM,并保持在氮气柜中。制备化合物储用物板,参比化合物的浓度始于0.50mM(5μl+95μl DMSO),测试化合物的浓度始于1.5mM(6μl+34μl DMSO);然后制备3

倍连续稀释(10个剂量)的化合物。然后在中间板中将化合物用培养基稀释(2μl化合物+198μl培养基)。将20μl稀释的化合物从中间板转移到细胞包被的板。将细胞板在37℃/5％CO_2下温育24h。向96孔板添加25μl人类Gas6(1000ng/ml);人类Gas6的终浓度为200ng/ml。将板在37℃/5％CO_2下温育1h。除去培养基,并将细胞用300ul/孔的冰冷的1X PBS清洗一次。然后除去PBS并向96孔板添加100μl/孔的冰冷的1X细胞裂解缓冲液。将所述板在4℃振摇40min。然后将板储存在-20℃。在微孔条板达到室温后,折断所需数目的微孔。将所述微孔置于条板架中。未使用的微孔必须立即重新密封并储存在4℃下。向适合的孔添加60μl细胞裂解物。用胶带密封并紧压在微孔顶上。将板在37℃温育2h。轻柔地除去胶带并将孔用1X清洗缓冲液清洗5次,每次每个孔300μl。向每个孔添加100μl重构的检测抗体(绿色)。用胶带密封并将板在37℃温育1h。重复清洗程序。向每个孔添加100μl重构的HRP偶联的第二抗体。用胶带密封并将板在37℃温育30min。重复清洗程序。向每个孔添加100μl TMB底物。用胶带密封并将板在37℃温育15min。向每个孔添加100μl终止溶液。轻柔振摇几秒。在添加终止溶液后30min内在450nm处读取吸光值。计算和公式:使用XL Fit软件,将下述计算和公式用于数据分析:曲线拟合使用S形剂量响应模型(拟合模型205)做出。数据被报告在表3中(在下文中进一步显示)。

[0182] 实施例4:细胞CSF1R抑制测定法

[0183] CSF1R细胞测定法原理

[0184] 正常的原癌基因c-fms编码巨噬细胞生长因子(M-CSF,也被称为CSF1)受体,其参与单核细胞-巨噬细胞谱系的生长、存活和分化。THP-1细胞充当人类单核细胞的模型。证实了当通过CSF1R配体CSF1诱导时,可以观察到CSF1R磷酸化(p-CSF1R)的提高。M-NFS-60细胞是小鼠髓系细胞系,其显示出CSF1依赖性增殖,即它的生长需要CSF1。

[0185] 使用THP-1细胞的酶联免疫吸附测定法(ELISA)

[0186] THP-1细胞应该以5×10^5至1×10^6个细胞/ml的密度维持在细胞培养瓶中。在离心后,吸出上清液。将细胞沉淀物用预加温的生长培养基(RPMI1640,10％FBS,0.05mM 2-巯基乙醇)重悬浮,并通过用10ml血清移液管上下吸打6次将细胞分开。必须将所述细胞悬液用预加温的生长培养基稀释到终浓度为每80μl 2×10^5个细胞。向板的所有孔添加80μl细胞悬液。将细胞板在37℃/5％CO_2下温育。将化合物溶解在100％DMSO中以制造10mM储用溶液(等分试样储存在氮气柜中)。将10mM化合物溶液在100％DMSO中稀释两倍,得到5mM溶液(10μl+10μl DMSO),然后制造10种剂量的3倍连续稀释液(10μl+20μl DMSO)。对于参比化合物来说,将10mM化合物溶液在100％DMSO中稀释20倍,得到0.5mM溶液(2μl+38μl DMSO),然后制造10种剂量的3倍连续稀释液(10μl+20μl DMSO)。将2μl稀释的化合物转移到198μl培养基中,得到最高点浓度对于化合物来说为50μM并且对于参比化合物来说为5μM的溶液。然后将20μl cpd溶液转移到测定板中(一式两孔)。将所述板在37℃/5％CO_2下温育24h。在所有孔中DMSO的终浓度为0.2％。将人类M-CSF以50μg/ml在无菌水中重构。(等分试样储存在-80℃下)。将人类M-CSF用新鲜培养基1:1000稀释至50ng/ml。在化合物处理24h后,将25μl稀释的人类M-CSF(50ng/ml)按照板图谱转移到细胞板。所有孔中人类M-CSF的终浓度为10ng/ml。将所述板在37℃/5％CO_2下温育5min。在一开始,制备适合量的完全裂解缓冲液(100μL/孔)并储存在冰上。在人类M-CSF刺激5min后,将板用300μL冰冷的PBS清洗一次。然后向每个孔添加100μl裂解缓冲液。将板在4℃振摇40min。现在可以将板储存在-20℃。再将微孔条板

在室温平衡后,折断所需数目的微孔。将所述微孔置于条板架中。未使用的微孔必须立即重新密封并储存在4℃下。向适合的孔添加90μl细胞裂解物。用胶带密封并紧压在微孔顶上。将板在37℃温育2h。轻柔地除去胶带并将孔用1X清洗缓冲液清洗4次,每次每个孔200μl。向每个孔添加100μl重构的检测抗体(绿色)。用胶带密封并将板在37℃温育1h。重复清洗程序。向每个孔添加100μl重构的HRP偶联的第二抗体。用胶带密封并将板在37℃温育30min。重复清洗程序。向每个孔添加100μl TMB底物。用胶带密封并将板在37℃温育10min或在25℃温育30min。计算和公式:使用XL Fit软件,将下述计算和公式用于数据分析:曲线拟合使用S形剂量响应模型(拟合模型205)做出。数据被报告在表4中(在下文中进一步显示)。

[0187] 使用M-NFS-60细胞的Cell Titer-Glo(CTG)测定法

[0188] 将M-NFS-60细胞在含有10%FBS、0.05mM 2-巯基乙醇、青霉素(100U/ml)/链霉素(100mg/ml)并增补有62ng/ml重组人类M-CSF的RPMI-1640培养基中,在37℃/5%CO_2下培养。将所述细胞的等分试样接种在96孔板中(2×10^5个细胞在100μl/孔中),然后在37℃/5%CO_2下温育1h。将化合物溶解在100%DMSO中以制造10mM储用溶液(等分试样储存在氮气柜中)。将10mM化合物溶液在100%DMSO中稀释两倍,得到5mM溶液(10μl+10μl DMSO),然后制造10种剂量的3倍连续稀释液(10μl+20μl DMSO)。对于参比化合物来说,将10mM化合物溶液在100%DMSO中稀释20倍,得到0.5mM溶液(2μl+38μl DMSO),然后制造8种剂量的3倍连续稀释液(10μl+20μl DMSO)。将所述96孔板在室温平衡30min。向每个孔添加50μl CellTiter-Glo®试剂,并在定轨摇床上混合物2min以诱导细胞裂解。将所述96孔板在室温温育10min以使发光信号稳定。通过EnVison读板器在700nm处测量发光。计算和公式:使用XL Fit软件,将下述计算和公式用于数据分析:曲线拟合使用S形剂量响应模型(拟合模型205)做出。数据被报告在表5中(在下文中进一步显示)。

[0189] 实施例5:通过BaF_3存活率测定法测量的细胞Axl、Mer和CSF1R抑制

[0190] 基于BaF3细胞的测定法原理

[0191] 在这个系统中,对IL-3依赖性Ba/F3细胞进行修饰以表达活化的重组激酶(在本发明情况下是Axl、Mer和CSF1R)。在移除IL-3后,所述修饰的细胞的存活和增殖依赖于所述重组激酶的活性。通过测试化合物抑制这些激酶降低了所述细胞的存活和增殖。

[0192] 基于BaF3细胞的测定法方案

[0193] 细胞系被维持在由增补有10%FBS的RPMI 1640构成的生长培养基(GM)中。收获处于对数生长期的细胞,并将5,000个细胞分配到384孔板的每个孔中的50μl GM中。向亲代细胞(或在指定时实验测定法)进一步增补2ng/ml IL-3以支持细胞生长和存活。向适合的孔添加50纳升标明的参比标准品或实验化合物(一式两份),并将细胞在37℃/5%CO_2下培养48h。通过添加10μl Cell Titer Glo并测量发光来确定存活率,其被报告为以每秒的计数度量的相对光单位(RLU)。使用GraphPad Prism软件,将下述计算和公式用于数据分析:曲线拟合使用剂量响应曲线-抑制做出。数据被报告在表6中(在下文中进一步显示)。

[0194] 实施例6:所选的本发明化合物与所选的WO 2016/166250的化合物在结合活性(Axl和Mer)和细胞活性方面的比较

[0195] 表7示出了本发明的化合物4、10、16和92(用**标记)分别与WO 2016/166250的结构相似的化合物27、64、22和48(用*标记)相比,在它们对Axl和Mer的结合活性方面和它们在H1299 Elisa测定法中的细胞活性方面的优越性。数据从表1、2、和3中提取,并在下文中

进一步报告在表7中。

[0196] 实施例7:EMT-6和MV4-11小鼠模型

[0197] a)EMT-6小鼠模型

[0198] 同系模型

[0199] 也已证明,Axl/Mer在多种免疫细胞、特别是树突状细胞(DC)和巨噬细胞上组成性和诱导性表达,其充当负反馈以平衡促炎性信号传导。在CSF1R的情况下,它在肿瘤免疫微环境中介导肿瘤发生,并表达在髓系细胞肿瘤相关巨噬细胞(TAM)上;血清CSF1的升高、肿瘤中TAM数量的增加和组织CSF1和/或CSF1R的高表达与患有各种不同癌症的患者中的不良预后相关。小鼠同系肿瘤模型是证明新的抗癌免疫疗法的活性的广泛使用的工具。EMT-6同系模型含有显著更大量的髓系细胞,并且也含有更高百分率的TAM。因此,EMT-6是通过靶免疫细胞的改变研究免疫肿瘤学药物功效的适合模型。

[0200] EMT-6同系肿瘤模型治疗方案

[0201] 将BALB/c小鼠(6-8周龄雌性,Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co.,Ltd.)在右上胁处用0.1mL PBS中的EMT-6肿瘤细胞(1×10^6)皮下接种,用于肿瘤发生。对于所述研究来说,治疗始于肿瘤接种后第6天,将小鼠用每种测试化合物或介质每天口服给药。肿瘤体积每三天使用数字卡尺来测量,并使用下述公式计算:$V=0.5a\times b^2$,其中a和b分别是以mm为单位的肿瘤的长和短直径。每三天测量体重。所述研究中与动物操作、护理和治疗相关的所有程序均按照WuXi AppTec的动物护理和使用学术委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)(IACUC)批准的指南进行,并遵循实验室动物护理的评估和认证联合会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)(AAALAC)的指导。在日常监测时,每天检查动物的肿瘤生长和治疗对正常行为例如活动性、食物和水的消耗量(仅仅通过观察)、体重增加/减小(体重每周测量3次)、眼/毛发失去光泽的任何影响,以及方案中陈述的任何其他异常影响。在每个亚组内的动物数量的基础上记录死亡和观察到的临床体征。图1中示例性报告了本发明的化合物4相比于WO 2016/166250的结构相似的化合物27的数据,并证明了与其他化合物或介质相比,根据本发明所述的化合物明显更大程度地延迟肿瘤生长。

[0202] b)MV4-11小鼠模型

[0203] 异种移植模型

[0204] 急性髓系白血病(AML)患者中Axl或Gas6的高表达预后不良的存活结果。AML细胞诱导Axl配体Gas6被骨髓来源的基质细胞(BMDSC)的表达和分泌。Gas6进而介导表达Axl的AML细胞的增殖、存活和化学抗性。AML细胞与BMDSC之间的这种Gas6/Axl旁分泌轴建立了一种化学保护性肿瘤细胞生境,其可以通过Axl靶向方法来消除。所述Axl/Gas6轴促进白血病细胞的增殖和化学抗性。

[0205] MV4-11异种移植肿瘤模型治疗方案

[0206] 将BALB/c裸小鼠(6-8周龄雌性,Shanghai SIPPR/BK Laboratory Animal Co.,LTD.)在右上胁处用0.1mL PBS+基质胶(1:1)中的MV4-11肿瘤细胞(1×10^7)皮下接种,用于肿瘤发生。对于所述研究来说,治疗始于肿瘤接种后第10天,将小鼠用每种测试化合物或介质每天口服给药。肿瘤体积每三天使用数字卡尺来测量,并使用下述公式计算:$V=0.5a\times b^2$,其中a和b分别是以mm为单位的肿瘤的长和短直径。每三天测量体重。所述研究中与动物

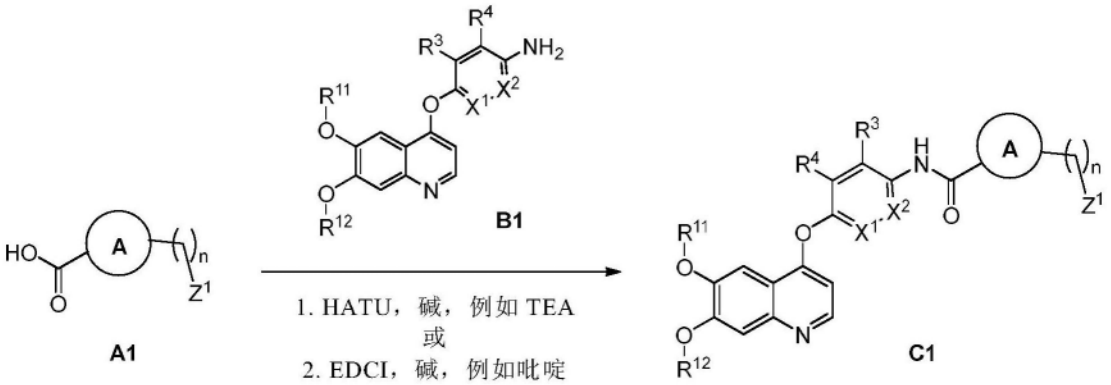
操作、护理和治疗相关的所有程序均按照WuXi AppTec的动物护理和使用学术委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)(IACUC)批准的指南进行,并遵循实验室动物护理的评估和认证联合会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)(AAALAC)的指导。在日常监测时,每天检查动物的肿瘤生长和治疗对正常行为例如活动性、食物和水的消耗量(仅仅通过观察)、体重增加/减小(体重每周测量3次)、眼/毛发失去光泽的任何影响,以及方案中陈述的任何其他异常影响。在每个亚组内的动物数量的基础上记录死亡和观察到的临床体征。图2中示例性报告了本发明的化合物4相比于WO 2016/166250的结构相似的化合物27的数据,并证明了与其他化合物或介质相比,根据本发明所述的化合物明显更大程度地延迟肿瘤生长。

[0207] EMT-6和MV4-11的数据示出在图1(EMT-6同系模型功效研究)和2(MV4-11异种移植模型功效研究)中。

[0208] 实施例8:二甲氧基喹啉通用骨架的衍生

[0209] 提出的化合物按照下文概述的方法(方案1-21)进行衍生。使用上文描述的测定法(实施例1-7)检查得到的衍生物的激酶结合、细胞活性和体内活性,并将结果概述在表1-7和图1和2中。所述合成的化合物1-179示出在下面的表8中。

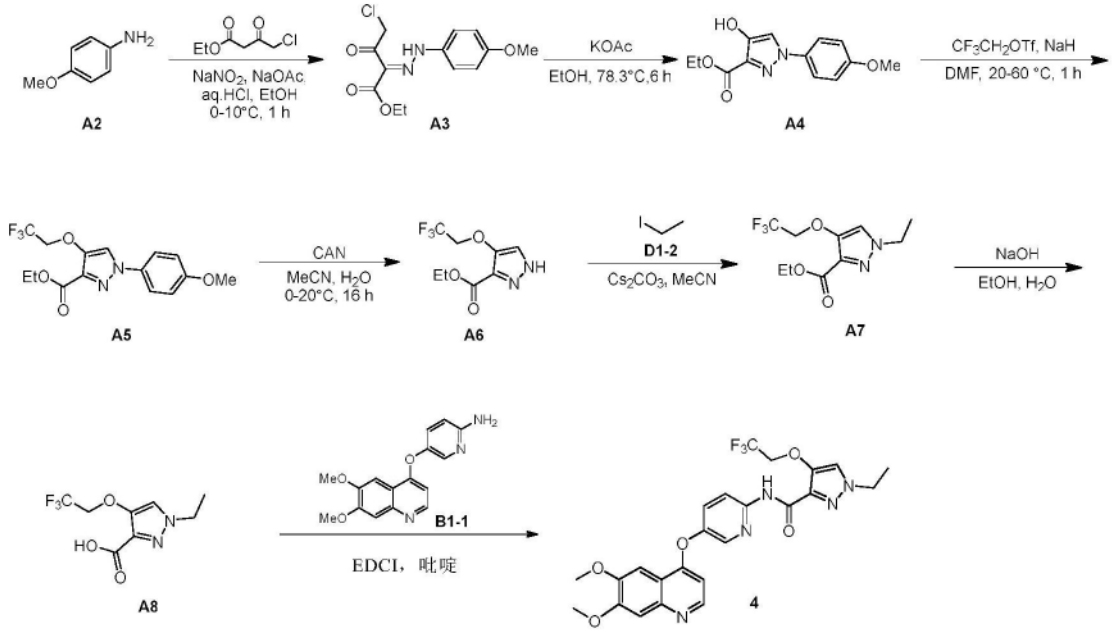
[0210] 方案1-通用合成路线I

[0211] 

[0212] C1的通用合成程序

[0213] 一种制备C1的化合物的方法示出在方案1中。A1和B1的反应在HATU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲)、TEA存在下在DMF中进行,以给出C1。或者,A1和B1的反应在EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)存在下在吡啶中进行,以给出C1。

[0214] 方案2-化合物4的通用合成

[0215] 

[0216] A3的通用合成程序

[0217] 在10℃下向HCl(3M,180mL)缓慢添加化合物A2(20.0g,53.1mmol),然后将所述混合物冷却到0℃,并添加$NaNO_2$(11.8g,55.8mmol)在水(50mL)中的溶液,所述混合物变成棕色溶液(溶液A)。在0-5℃下向4-氯-3-酮基-丁酸乙酯(28.2g,170mmol)和NaOAc(66.1g,812mmol)在H_2O(2000mL)/EtOH(500mL)中的混合物逐滴添加溶液A。然后将所述混合物在10℃搅拌1小时。从所述反应混合物沉淀出黄色粉末。这种现象表明反应进行,并且LCMS显示出80％的所需MS值。将所述混合物过滤,将滤饼用水(500mL)洗涤并在高真空下干燥,给出35.0g作为黄色粉末的化合物A3(得率:72.2％)。

[0218] A4的通用合成程序

[0219] 向化合物A3(35.0g,117.17mmol)在无水EtOH(300mL)中的溶液添加KOAc(23.0g,234mmol)。将所述混合物加热,在78.3℃下回流6小时。所述反应混合物是黄色溶液。LCMS显示出86.7％的所需MS值。将所述混合物冷却至室温。在减压下除去大部分EtOH,将残留物在EtOAc(800mL)和H_2O(800mL)之间分配。将水性相用EtOAc(800mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(900mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出27.0g作为黄色粉末的化合物A4(得率:87.9％)。

[0220] A5的通用合成程序

[0221] 在0℃下向化合物A4(10.0g,38.1mmol)在DMF(100mL)中的溶液添加NaH(3.05g,76.3mmol,在矿物油中的60％分散系),然后将所述混合物在20℃搅拌30分钟,然后向混合物添加CF_3CH_2OTf(17.7g,76.3mmol),并将反应混合物升温至60℃2.5小时。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物冷却至室温,用水(1000mL)稀释,用EtOAc(1000mL x 3)萃取。将合并的萃取物用盐水(1500mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并过滤,然后在减压下浓缩,给出46.0g(粗品,含有少量DMF)作为黄色胶状物的化合物A5。

[0222] A6的通用合成程序

[0223] 在0℃下向化合物A5(40.0g,116mmol)在MeCN(400mL)中的混合物添加H_2O(200mL)中的CAN(191g,349mmol),然后允许所述混合物升温至20℃并在20℃搅拌17小时。TLC(PE/

EtOAc＝1/2)显示所述反应完成。将所述混合物用EtOAc(500mL x 3)萃取,将合并的萃取物用饱和水性$NaHCO_3$(800mL x 3)洗涤,将有机相在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc＝4/1至2/1),给出7.60g(得率:27.5%)作为黄色固体的化合物A6。

[0224] A7的通用合成程序

[0225] 向化合物A6(9.15g,38.4mmol)、D1-2(7.18g,42.3mmol)在MeCN(100mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(31.3g,96.1mmol)。将所述反应在25℃搅拌17小时,给出黄色悬液。LCMS显示所述反应完成。将反应混合物过滤。将滤饼用EtOAc(300mL)洗涤。将滤液用EtOAc(300mL)和水(400mL)分配。将有机相用盐水(400mL x 2)洗涤并在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗品残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc＝1:0至3:1),给出4.3g作为黄色油状物的不想要的异构体(得率:40%)(极性较低)和4.9g作为黄色胶状物的化合物A7(得率:46%)(极性较高)。

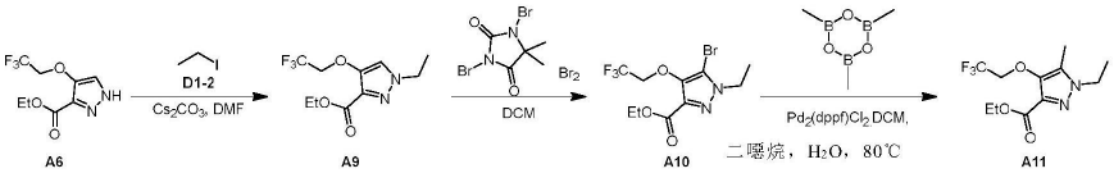
[0226] A8的通用合成程序

[0227] 向化合物A7(4.9g,17.5mmol)在MeOH(33mL)中的溶液添加H_2O(8mL)中的NaOH(2.10g,52.5mmol)。将所述反应在20℃搅拌2小时,给出黄色溶液。TLC显示所述反应完成。在减压下除去大部分MeOH。使用HCl水溶液(1M)将反应混合物调整到pH＝4。将所述混合物用DCM(110mL x 3)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出4.41g作为黄色胶状物的化合物A8(得率:100%)。

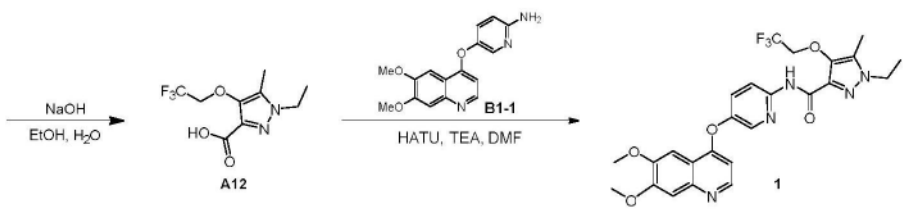
[0228] 4的通用合成程序

[0229] 向化合物A8(4.41g,17.5mmol)、EDCI(5.03g,26.2mmol)在吡啶(40mL)中的溶液添加化合物B1-1(5.30g,17.8mmol)。将所述反应在25℃搅拌17小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物在DCM(400mL)和H_2O(300mL)之间分配。将有机层用H_2O(200mL x 2)、盐水(200mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出黄色胶状物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(EtOAc:PE＝0:1至1:0),并将洗脱液在减压下浓缩,给出灰白色胶状物。将产物溶解在MeCN(30mL)和H_2O(33mL)中并冷冻干燥,给出5.23g作为白色粉末的化合物7(得率:55%,纯度:98.5%)。

[0230] 方案3-化合物1的通用合成



[0231]



[0232] A9的通用合成程序

[0233] 向化合物A6(1.00g,4.20mmol)、Cs_2CO_3(3.42g,10.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物

添加D1-2(524mg,3.36mmol)。将所述混合物在15℃搅拌2小时,给出黄色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物在EtOAc(50mL)和H_2O(50mL)之间分配。将水性相用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE:EA=1:0至3:1),给出作为黄色胶状物的A9(240mg,21.5%得率,极性更高,所需产物)。LCMS(Rt=1.080min)显示出所需MS值。

[0234] A10的通用合成程序

[0235] 向A9(240mg,0.902mmol)在DCM(3mL)中的混合物添加1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(155mg,0.541mmol)。将所述混合物在15℃搅拌12小时,LCMS显示起始原料剩余,并添加Br_2(200uL),在15℃搅拌12小时,给出黄色混合物。TLC显示所述反应完成。将所述混合物在DCM(50mL)与饱和碳酸氢钠(30mL)之间分配,在无水Na_2SO_4上干燥并过滤,然后在减压下浓缩,给出作为黄色粉末的A10(300mg,96.4%得率)。LCMS(Rt=1.243min)显示出所需MS值。

[0236] A11的通用合成程序

[0237] 向A10(300mg,0.869mmol)、Cs_2CO_3(708mg,2.17mmol)在二噁烷(3mL)和H_2O(1mL)中的混合物添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(327mg,2.61mmol)、Pd(dppf)$Cl_2.CH_2Cl_2$(71mg,0.0869mmol)。将所述反应混合物在N_2气氛下在80℃搅拌12小时,给出黑色混合物。LCMS(Rt=1.186min)显示所述反应完成。将所述混合物冷却至室温并在DCM(30mL)和水(20mL)之间分配。将水性相用DCM(30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL x 2)洗涤,在减压下浓缩,给出作为棕色油状物的粗产物,将其通过Combi flash进行纯化(PE/EA=1/0至3/1),给出作为黄色油状物的A11(53mg,21.8%得率)。

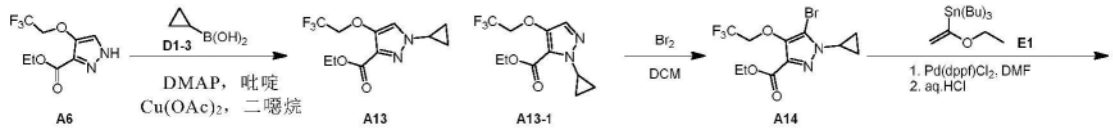
[0238] A12的通用合成程序

[0239] 向A11(50mg,0.178mmol)在EtOH(1mL)中的混合物添加NaOH(7.14mg,0.178mmol)在H_2O(1mL)中的溶液。将所述混合物在15℃搅拌2小时,给出棕色悬液。TLC显示所述反应完成。将所述混合物在减压下浓缩以除去EtOH。将水性相用水(30mL)稀释,用HCl(3M)酸化至pH=4-5并冷冻干燥,给出作为黄色胶状物的A12(46mg,粗品),其被用于下一步骤。

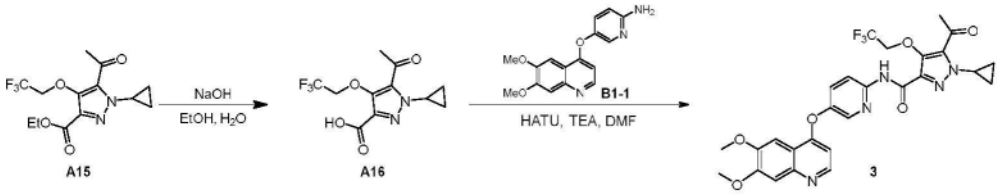
[0240] 1的通用合成程序

[0241] 在N_2气氛下向A12(45mg,178mmol)、HATU(92.5mg,0.243mmol)在DMF(1mL)中的混合物添加B1-1(48.2mg,0.162mmol)、TEA(45uL)。将所述混合物在60℃搅拌12小时,给出黄色混合物。LCMS显示所述反应完成。将混合物冷却至室温并倾倒在水(10mL)中。从所述混合物沉淀出黄色固体。将所述混合物过滤,并将滤饼用水(5mL)洗涤,给出作为棕色固体的粗产物,将其通过制备TLC进行纯化(DCM/MeOH=10/1)并冷冻干燥,给出作为黄色粉末的1(42.9mg,49.3%得率,99.1%纯度)。

[0242] 方案4-化合物3的通用合成



[0243]



[0244] A13的通用合成程序

[0245] 第一批次：

[0246] 向A6(200mg,0.840mmol)、D1-3(216mg,2.52mmol)、吡啶(79.7mg,1.01mmol)和DMAP(308mg,2.52mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液添加$Cu(OAc)_2$(229mg,1.26mmol)，将所述混合物在空气中在100℃搅拌17小时。粗品LCMS(Rt:1.490min,1.636min)显示所述反应完成。

[0247] 第二批次：

[0248] 向A6(500mg,2.10mmol)、D1-3(541mg,6.30mmol)、吡啶(199mg,2.52mmol)和DMAP(770mg,6.30mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液添加$Cu(OAc)_2$(572mg,3.15mmol)，将所述混合物在空气中在100℃搅拌17小时。粗品LCMS和TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示所述反应完成。

[0249] 将每个批次的混合物合并并倾倒在水(100mL)中，用EA(50mL x 3)萃取，将合并的萃取物用水性$NH_3.H_20$(50mL x 3,14％)和盐水(100mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化，给出510mg作为黄色胶状物的A13(总得率:20％)和320mg作为白色粉末的A13-1。

[0250] A14的通用合成程序

[0251] 第一批次：

[0252] 向A13(100mg,0.359mmol,1eq)在DCM(5mL)中的溶液添加Br_2(57mg,0.36mmol,1eq)，将所述混合物在15℃搅拌17小时，给出棕色溶液。粗品LCMS(RT:0.977min)显示出反应未完成，然后在上述混合物中添加另外的Br_2(104mg)，将得到的混合物在15℃搅拌24小时，给出棕色溶液。TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示反应完成。第二批次：

[0253] 向A13(410mg,1.47mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加Br_2(236mg,1.47mmol)，将所述混合物在15℃搅拌17小时，给出棕色溶液。TLC(板1,PE/EtOAc＝3/1)显示出反应未完成，然后在上述混合物中添加Br_2(500mg)，将混合物在30℃搅拌1小时，TLC(板2,PE/EtOAc＝3/1)显示出反应完成。

[0254] 将两个合并批次的混合物倾倒在DCM(50mL)中并用饱和水性$NaHCO_3$(50mL x3)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，给出残留物，将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc＝10/1至2/1)，给出450mg(得率:86％)作为白色粉末的A14。

[0255] A15的通用合成程序

[0256] 向A14(450mg,1.26mmol)、E1(1.37g,3.78mmol)和LiCl(53mg,1.3mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加$Pd(dppf)Cl_2$(184mg,0.252mmol)，将所述混合物用N_2吹扫三次并在100℃搅拌17小时，给出棕色悬液。粗品LCMS(Rt:1.233min)和TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示出反应

完成,然后将所述混合物用HCl(10mL,1M)处理,给出棕色悬液,TLC(PE/EtOAc=3/1)和LCMS显示所述反应完成。用饱和水性$NaHCO_3$将所述混合物的pH值调整到8,用EtOAc(30mL x 3)萃取,将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_3上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc=10/1),给出100mg(得率:26%)作为黄色粉末的A15。

[0257] A16的通用合成程序

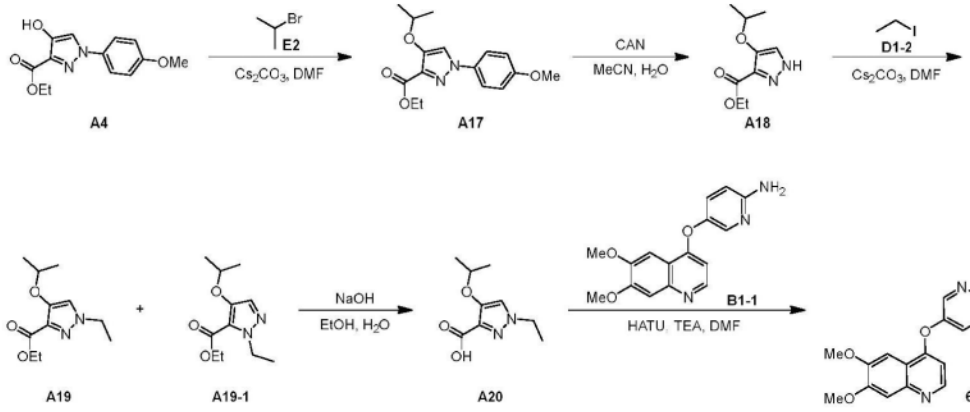
[0258] 向A15(100mg,0.327mmol)在EtOH(3mL)中的溶液添加H_2O(1mL)中的NaOH(26mg,0.65mmol),将所述混合物在15℃搅拌3小时,给出黄色粉末。TLC(EtOAc)显示所述反应完成。将所述混合物的pH值调整到5,将混合物在减压下浓缩,给出残留物,将所述残留物在真空中干燥。然后将粗品化合物用水性NaOH(1M,20mL)处理以形成Na盐,然后用EtOAc(10mL x 2)萃取以除去杂质,用水性HCl(3M)将水相的pH值调整到5,用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,给出60mg(得率:63%)作为白色粉末的A16。

[0259] 3的通用合成程序

[0260] 向A16(60mg,0.21mmol)、B1-1(61mg,0.21mmol)和TEA(104mg,1.03mmol)在DMF(1mL)中的溶液添加HATU(156mg,0.411mmol),将所述混合物在15℃搅拌17小时,给出悬液。粗品LCMS和HPLC显示反应进行良好。将所述混合物过滤,将滤饼用MeCN(2mL)洗涤,给出产物(约60mg,HNMR:含有DMF(7%))。将所述产物冷冻干燥,给出36mg(得率:31%)作为白色粉末的3。

[0261] 方案5-化合物6的通用合成

[0262]



[0263] A17的通用合成程序

[0264] 将A4(10.0g,38.0mmol)和Cs_2CO_3(24.8g,76.3mmol)在DMF(20mL)中的混合物在25℃搅拌30分钟。向所述得到的混合物添加E2(9.38g,76.3mmol,7.2mL)。将所述混合物在25℃搅拌16小时,以形成棕色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物在EtOAc(200mL)和H_2O(200mL)之间分配。将水性相用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(500mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为棕色固体的A17(10.50g,得率:90.5%)。

[0265] A18的通用合成程序

[0266] 在0℃下向A17(10.5g,34.5mmol)在MeCN(100mL)中的溶液添加CAN(56.7g,104mmol)在H_2O(100mL)中的溶液。将所述混合物在25℃搅拌16小时,以形成棕色溶液。LCMS显示所述反应完成。向所述混合物添加EtOAc(500mL)和饱和$NaHCO_3$(500mL)。将所述混合物

过滤。将滤液分离。将水性相用EtOAc(500mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(800mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物,将其通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc=1/0至4/1),给出作为暗黄色油状物的A18(2.40g,得率:22.2%,LCMS:63.2%)。

[0267] A19的通用合成程序

[0268] 向A18(1.00g,5.04mmol)和Cs_2CO_3(3.29g,10.1mmol)在DMF(10mL)中的混合物添加D1-2(944mg,6.05mmol,0.48mL)。将所述混合物在20℃搅拌4小时,以形成棕色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物冷却至室温。将所述混合物在EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)之间分配。将水性相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(80mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物,将其通过Combi flash进行纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=3/1),给出作为黄色油状物的A19(300mg,得率:26.4%更高极性)和A19-1(450mg,得率:39.4%,更低极性)。

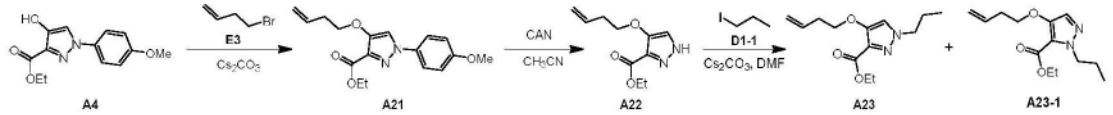
[0269] A20的通用合成程序

[0270] 向A19(300mg,1.33mmol)在EtOH(8mL)和H_2O(4mL)中的混合物添加NaOH(159mg,3.98mmol)。将所述混合物在15℃搅拌2小时。LCMS显示化合物2剩余。将混合物继续搅拌1小时,以形成黄色溶液。TLC(洗脱剂:EtOAc)显示所述反应完成。在减压下除去大部分EtOH。将所述水性溶液用H_2O(5mL)稀释并用HCl(2M,水性)调整到pH=3-4,然后用DCM(10mL x 3)萃取。将有机萃取物在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为黄色胶状物的A20(230mg,得率:87.5%)。

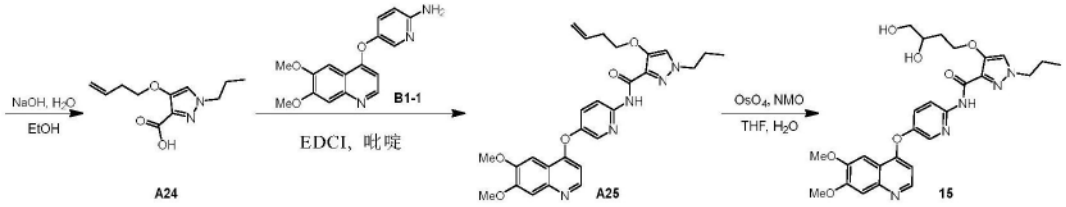
[0271] 6的通用合成程序

[0272] 向A20(240mg,1.21mmol)和B1-1(300mg,1.01mmol)在DMF(6mL)中的混合物添加HATU(575mg,1.51mmol)和TEA(306mg,3.03mmol,0.42mL)。将所述混合物在15℃搅拌17小时。LCMS显示反应未完成。将所述混合物升温至60℃并继续搅拌3小时。LCMS显示反应未完成。将所述混合物在60℃继续搅拌17小时,以形成棕色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物在EtOAc(20mL)和H_2O(20mL)之间分配。将水性相用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL x 3)洗涤,在无水Na2SO4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物,将其通过Combi flash进行纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=1/至7/3)并冷冻干燥,给出不纯产物。将所述不纯产物通过制备TLC进一步纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=1/9),给出50mg产物,从LCMS发现其仍含有杂质。H NMR显示为纯的。然后将所述样品通过制备HPLC进一步纯化(0.05%NH4HCO3)。通过冷冻干燥除去大部分MeCN,给出作为白色粉末的6(25.4mg,得率:5.3%,LCMS:100%)。

[0273] 方案6-化合物15的通用合成



[0274]



[0275] A21的通用合成程序

[0276] 向A4(25g,95.3mmol)在DMF(150mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(77.7g,238mmol)、E3(25g,185mmol,18.8mL)。将所述混合物在25℃搅拌17小时,给出棕色混合物。LCMS显示出反应未完成,并在上述混合物中添加新的10g E3,将所述混合物在25℃搅拌3小时。LCMS(Rt=1.622min)显示所述反应完成。将混合物过滤,将滤饼用EtOAc(500mL)洗涤,将滤液用水(400mL)洗涤,将水性相用EtOAc(150mL x2)萃取,将合并的萃取物用水(500mL x 3)、盐水(500mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为棕色油状物的A21(18g,40.9mmol)。所述粗产物不需纯化用于下一步骤。

[0277] A22的通用合成程序

[0278] 在0-5℃下向A21(18g,56.9mmol)在MeCN(150mL)中的混合物添加H_2O(150mL)中的CAN(93.6g,170mmol,85.1mL)。将所述混合物在25℃搅拌17小时,给出棕色混合物。LCMS(Rt=1.244min)显示所述反应完成。将所述混合物在EtOAc(300mL)和水(300mL)之间分配,将水性相用EtOAc(150mL x2)萃取,将合并的萃取物用饱和$NaHCO_3$(500mL x 3)、盐水(500mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗产物,将其通过Combi flash进行纯化(PE/EA=10:1至2:1),给出作为棕色胶状物的A22(1.4g,粗品)。

[0279] A23的通用合成程序

[0280] 向A22(1.2g,5.71mmol)、D1-1(1.46g,8.56mmol)在DMF(15mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(3.72g,11.4mmol)。将所述反应在N2气氛下在20℃搅拌17小时,给出黄色悬液。LCMS(Rt=1.526min)显示所述反应完成。将反应混合物在EtOAc(300mL)和H_2O(500mL)之间分配。将分离的水性相用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(200mL x 2)、盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1),给出310mg(得率:19.4%,纯度:90%,更高极性)作为黄棕色油状物的A23和430mg(得率:29.8%,纯度:99.7%,更低极性)作为黄色油状物的A23-1。

[0281] A24的通用合成程序

[0282] 向A23(310mg,1.23mmol)在MeOH(3mL)中的溶液添加NaOH(147mg,3.69mmol)在H_2O(4mL)中的溶液。将所述反应在20℃搅拌2小时,给出黄色溶液。TLC显示所述反应完成。用HCl水溶液(1M)将所述反应混合物调整到pH=5。将混合物用EtOAc(100mL x 2)萃取。将有机层用盐水(60mL)洗涤,在无水Na2SO4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出300mg(粗品)作为黄色油状物的A24。

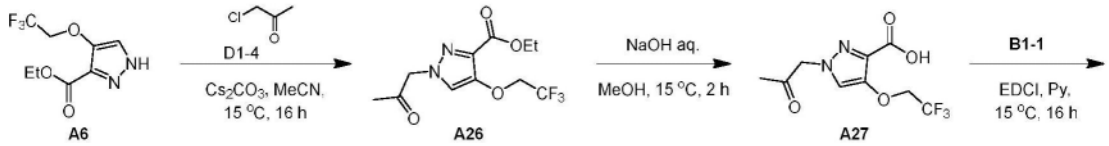
[0283] A25的通用合成程序

[0284] 在N_2气氛下向A24(150mg,0.669mmol)、B1-1(199mg,0.669mmol)在吡啶(3mL)中的溶液添加EDCI(192mg,1.00mmol)。将所述反应在N_2气氛下在20℃搅拌17小时,给出黄色混合物。LCMS(Rt=1.459min)显示所述反应完成。将所述反应混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将水性相用EtOAc(60mL x 3)萃取。将合并的萃取物用0.5MNaOH水溶液(70mL)、H_2O(70mL)、0.5M HCl水溶液(70mL)、H_2O(70mL)、盐水(60mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出170mg(得率:50.5%)作为黄色胶状物的A25。

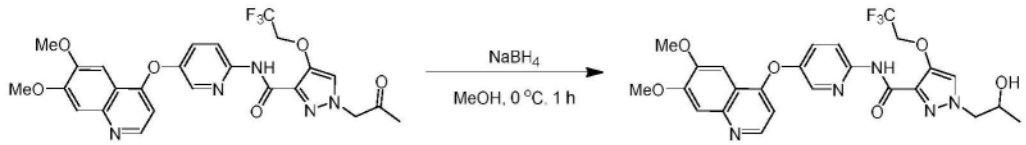
[0285] 15的通用合成程序

[0286] 向A25(170mg,0.338mmol)在THF(3mL)中的溶液添加H_2O(2mL)中的NMO(79mg,0.675mmol)、OsO_4(26mg,0.101mmol)。将所述反应在20℃搅拌17小时,给出黄色混合物。LCMS显示所述反应完成。向所述反应混合物添加Na_2SO_3(400mg)在H_2O(4mL)中的溶液,并在25℃搅拌20分钟。在过滤后,将滤液在EtOAc(100mL)和H_2O(20mL)之间分配。将水性层用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用H_2O(40mL x 2)、盐水(40mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。在制备HPLC($0.01\%NH_4HCO_3$)纯化后,将洗脱液冷冻干燥,给出47.9mg(得率:26.4%,纯度:100%)作为白色粉末的15。

[0287] 方案7-化合物17和19的通用合成



[0288]



[0289] A26的通用合成程序

[0290] 向A6(0.4g,1.68mmol,1eq)在CH3CN(20mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(821mg,2.52mmol,1.5eq)和D1-4(186mg,2.02mmol,1.2eq)。将得到的混合物在15℃搅拌16小时,给出黄色悬液。LCMS和TLC(PE/EtOAc=1/1)显示所述反应完成。通过添加H_2O(50mL)将所述反应混合物淬灭,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE/EtOAc=1/1),得到作为白色固体的A26(184mg,37.2%得率)。

[0291] A27的通用合成程序

[0292] 向A26(184mg,0.625mmol,1eq)在MeOH(12mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加NaOH(75mg,1.88mmol,3eq)。将得到的混合物在15℃搅拌2小时,给出黄色溶液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物,然后用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。用0.5M HCl(5mL)将水层调整到pH=4,然后在减压下浓缩,给出作为白色固体的A27(300mg,粗品,含有许多NaCl盐)。所述产物不需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0293] 19的通用合成程序

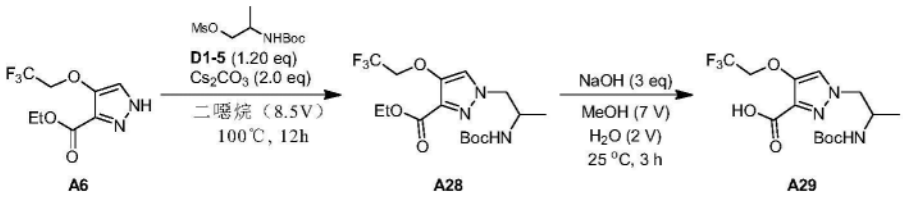
[0294] 向B1-1(160mg,0.538mmol,1eq)在吡啶(3mL)中的溶液添加A27(158mg,0.592mmol,1.1eq)和EDCI(155mg,0.807mmol,1.5eq)。将得到的混合物在15℃搅拌16小时,

给出黄色溶液。LCMS显示反应完成并形成所需产物。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。向所述残留物添加H_2O(20mL)并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物,将其通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE/EtOAc=0/1),得到作为白色固体的19(185mg,63%得率)。

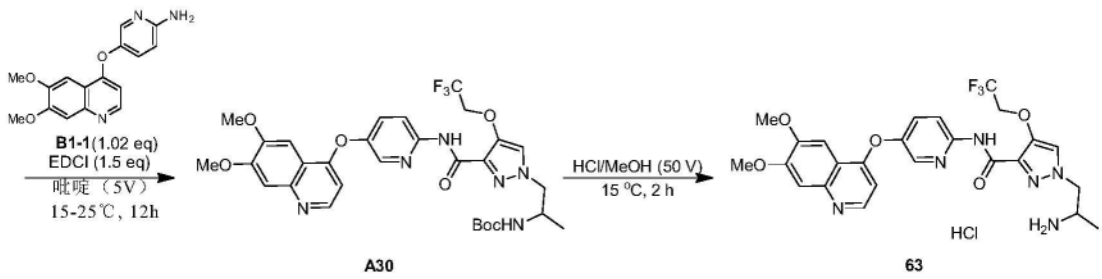
[0295] 17的通用合成程序

[0296] 向19(185mg,0.339mmol,1eq)在MeOH(5mL)中的溶液一次性添加$NaBH_4$(25.7mg,0.678mmol,2eq),将所述得到的混合物在0℃搅拌1小时,给出无色溶液。LCMS显示所述反应完成。通过添加H_2O(1mL)将所述反应混合物淬灭并在减压下浓缩,给出残留物。然后将所述残留物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物溶解在CH_3CN(2mL)和H_2O(5mL)中,然后冷冻干燥,得到产物。HNMR和HPLC显示所述产物含有杂质,然后将所述不纯的产物通过制备HPLC进一步纯化(柱:Waters Xbridge 150*255流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-ACN];B%:40%-75%,7min)。将级分浓缩并冷冻干燥,给出作为白色固体的17(89.9mg,48.4%得率,100%纯度)。

[0297] 方案8-化合物63的通用合成



[0298]



[0299] A28的通用合成程序

[0300] 将D1-5(2.55g,10.1mmol,564uL,1.20eq)、A6(2.00g,8.40mmol,1.00eq)和Cs_2CO_3(5.47g,16.80mmol,2.00eq)在二噁烷(17.0mL)中的混合物加热到100℃12h。LCMS(A28:RT=1.24min)显示化合物A6被完全消耗,并且检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述混合物浓缩,并将滤液浓缩。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1 to 1/1)(TLC:石油醚/乙酸乙酯=1/1,A28:Rf=0.35)。获得作为黄色固体的A28(1.8g,4.55mmol,54.2%得率)。

[0301] A29的通用合成程序

[0302] 在15~25℃下向化合物A28(1.80g,4.55mmol,1eq)在MeOH(12.6mL)中的溶液逐滴添加NaOH(364mg,9.11mmol,2.0eq)在H_2O(3.60mL)中的溶液。将所述混合物在15~25℃搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1,A28:Rf=0.35,A29:Rf=0.01)显示化合物A28被完全消耗。将所述混合物浓缩。用4M HCl(15.0mL)将所述残留物的pH值调整到5~6。将所述混合

物用DCM和IPA的溶液(3/1,20mL x 4)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。获得作为黄色固体的化合物A29(1.39g,3.78mmol,83.1%得率)。

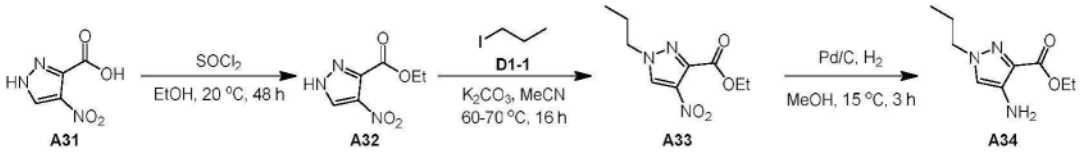
[0303] A30的通用合成程序

[0304] 向化合物A29(200mg,544umol,1.00eq)和化合物B1-1(165mg,555umol,1.02eq)在吡啶(5V)中的溶液添加EDCI(156mg,816umol,1.50eq)。将所述混合物在N_2下在15~25℃搅拌12h。LCMS(A30:RT=1.04min)显示化合物A29被完全消耗并检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述反应混合物浓缩。获得作为棕色油状物的化合物A30(200mg,309umol,56.8%得率)。

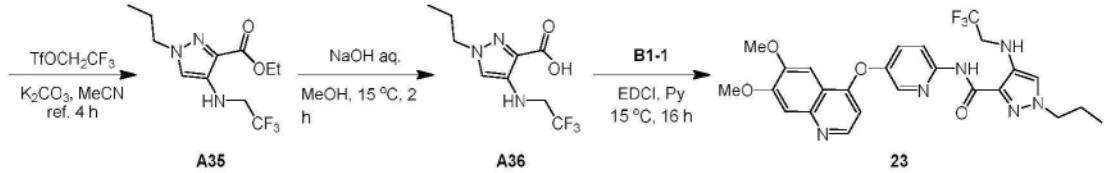
[0305] 63的通用合成程序

[0306] 将式A30(1.00eq)在HCl/MeOH(50mL)中的溶液在15℃搅拌2h。LCMS显示化合物A30被完全消耗并检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述粗产物通过反相HPLC进行纯化(0.1%HCl条件)(HPLC)。获得作为黄色固体的化合物63(168mg,92.4%得率,99.2%纯度)。

[0307] 方案9-化合物23的通用合成



[0308]



[0309] A32的通用合成程序

[0310] 在20℃(r.t.)下向A31(10g,63.7mmol,1eq)在EtOH(150mL)中的混合物缓慢添加$SOCl_2$(8.33g,70.0mmol,5.08mL,1.1eq),并将得到的混合物在20℃搅拌48小时,得到无色溶液。所述反应未通过TLC或LCMS检测,因为它是普通反应。将所述混合物直接浓缩,然后与100mL甲苯重新蒸发,得到作为白色固体的A32(12.4g,粗品)。

[0311] A33的通用合成程序

[0312] 向化合物A32(12.4g,66.9mmol,1eq)和K_2CO_3(23.1g,167mmol,2.5eq)在MeCN(120mL)中的混合物条件D1-1(28.5g,167mmol,16.4mL,2.5eq),并将得到的混合物加热到60-70℃16小时,得到白色混合物。TLC显示出两个新的斑点。将所述混合物在EtOAc(100mL)和H_2O(100mL)之间分配。将水性相用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗产物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(PE/EtOAc=1/0至4/1至3/1,得到作为黄色油状物的化合物A33(9.5g,62.4%得率)。

[0313] A34的通用合成程序

[0314] 在N_2气氛下向A33(2g,8.8mmol,1eq)在MeOH(20mL)中的溶液添加湿Pd/C(200mg,10%纯度)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在H_2(15psi)下在15℃搅拌3小时,给出黑色悬液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在硅藻土垫上过滤

并将滤液浓缩,得到作为黄色油状物的A34(1.55g,88.8%得率,99.4%纯度)。

[0315] A35的通用合成程序

[0316] 向A34(200mg,1.01mmol,1eq)在CH_3CN(10mL)中的溶液添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(353mg,1.52mmol,1.5eq)、K_2CO_3(308mg,2.23mmol,2.2eq)和Et_3N(154mg,1.52mmol,0.2mL,1.5eq)。将得到的混合物在90℃(油浴)加热并搅拌4小时,给出黄色悬液。LCMS显示反应完成,TLC(PE:EtOAc=3:1)显示部分起始原料剩余,形成一个新的斑点。通过添加H_2O(30mL)将所述反应混合物淬灭,并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE:EtOAc=3:1),给出作为白色固体的化合物A35(110mg,38.9%得率)。

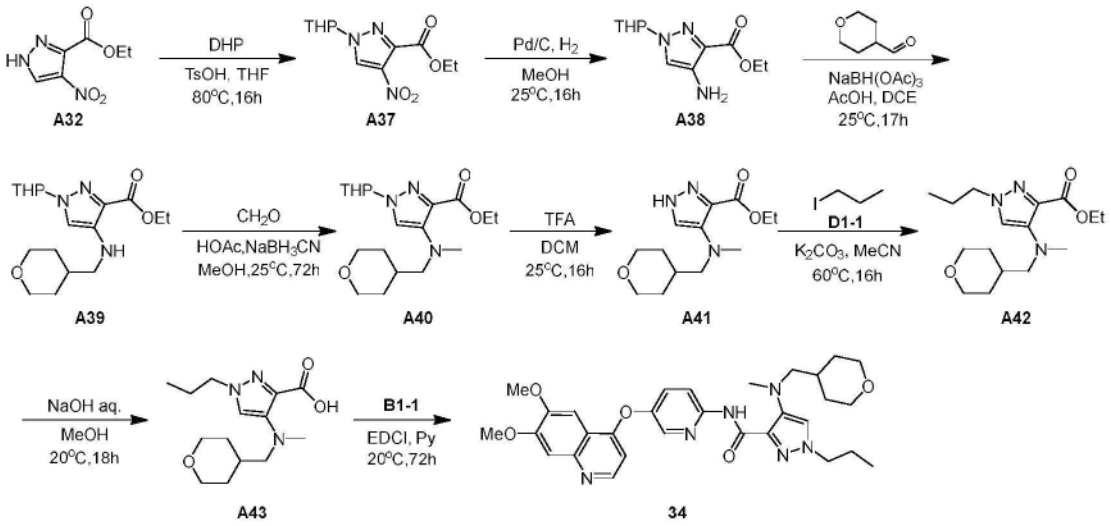
[0317] A36的通用合成程序

[0318] 向A35(110mg,0.394mmol,1eq)在MeOH(8mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加NaOH(78.8mg,1.97mmol,5eq)。将得到的混合物在15℃搅拌2小时,给出无色溶液。LCMS显示所述反应完成。用0.5M HCl将所述反应混合物调整到pH~4并搅拌30min,然后在减压下浓缩,给出作为白色固体的A36(121mg,粗品)。

[0319] 23的通用合成程序

[0320] 向B1-1(95mg,0.32mmol,1eq)和A36(88.3mg,0.35mmol,1.1eq)在吡啶(2mL)中的溶液添加EDCI(92mg,0.48mmol,1.5eq)。将得到的混合物在15℃搅拌16小时,给出黄色悬液。LCMS显示大部分起始原料被消耗并形成所需产物。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物,然后用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE:EtOAc=1:1),给出产物,将其溶解在CH_3CN(2mL)和H_2O(3mL)中并冷冻干燥,给出作为白色粉末的23(56.5mg,33.3%得率,100%纯度)。

[0321] 方案10-化合物34的通用合成

[0322] 

[0323] A37的通用合成程序

[0324] 向A32(5.45g,29.4mmol,1eq)和3,4-二氢-2H-吡喃(7.43g,88.3mmol,8.07mL,3eq)在THF(40mL)中的混合物添加TsOH(507mg,2.94mmol,0.1eq)。将得到的混合物在80℃搅拌16小时,给出黄色溶液。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示所述反应完成。将所述反应混合物用

H_2O(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过硅胶柱层析进行纯化(SiO_2,PE/EtOAc=3:1),给出7.01g(得率:88.4%)作为黄色油状物的A37。

[0325] A38的通用合成程序

[0326] 在N_2下向A37(7.01g,26.0mmol,1eq)在MeOH(70mL)中的溶液添加湿Pd/C(1.5g,10%纯度,50%,在水中)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在H_2(15psi)下在25℃搅拌16小时,给出黑色悬液。TLC(PE/EtOAc=2/1)显示所述反应完成。将所述反应混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液浓缩,给出5.84g(得率:93.7%)作为紫色油状物的A38。

[0327] A39的通用合成程序

[0328] 向A38(4.20g,17.6mmol,1eq)在DCE(25mL)中的混合物添加四氢吡喃-4-甲醛(2.20g,19.3mmol,1.1eq)、$NaBH(OAc)_3$(9.30g,43.9mmol,2.5eq)和HOAc(1.05g,17.6mmol,1.0mL,1eq)。将得到的混合物在25℃搅拌17小时,给出紫色悬液。TLC(PE/EtOAc=2/1)显示所述反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,给出5.53g(粗品)作为紫色油状物的A39。

[0329] A40的通用合成程序

[0330] 向A39(5.53g,16.4mmol,1eq)在MeOH(50mL)中的溶液添加聚甲醛(2.46g,16.39mmol)、HOAc(984mg,16.4mmol,937uL,1eq)和$NaBH_3CN$(1.03g,16.4mmol,1eq)。将得到的混合物在25℃搅拌72小时,给出浅红色溶液。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物溶解在EtOAc(50mL)中。向所述溶液添加饱和Na_2CO_3(40mL)。将水性层用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出5.38g(粗品)作为棕色油状物的A40。

[0331] A41的通用合成程序

[0332] 向A40(5.38g,15.3mmol,1eq)在DCM(90mL)中的溶液添加TFA(46.2g,405mmol,30mL,26.5eq)。将得到的混合物在25℃搅拌16小时,给出棕色混合物。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示仍剩余商量起始原料。LCMS(Rt=0.665min)显示83%的所需化合物MS。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物溶解在EtOAc(50mL)中。向所述溶液添加饱和Na_2CO_3(100mL)。将水性相用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc=1/1),给出1.98g(得率:48.4%)作为棕色胶状物的A41。

[0333] A42的通用合成程序

[0334] 在25℃下向A41(520mg,1.95mmol,1eq)和D1-1(827mg,4.86mmol,475uL,2.5eq)在MeCN(10mL)中的溶液添加K_2CO_3(672mg,4.86mmol,2.5eq),然后将所述混合物在60℃搅拌16小时,给出灰白色悬液。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示出两个新斑点。LCMS(Rt=0.711min)显示所述反应完成。将所述混合物真空浓缩,并将残留物用水(30mL)淬灭。将得到的溶液用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combi flash进行纯化(PE/EtOAc=3/1至2/1至1/1),给出280mg(得率:46.5%)作为黄色油状物的A42。

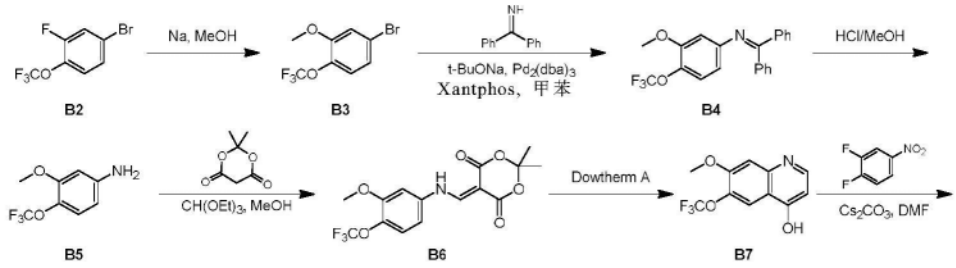
[0335] A43的通用合成程序

[0336] 向A42(280mg,0.905mmol,1eq)在MeOH(4mL)中的溶液添加H_2O(0.6mL)中的NaOH(3M,603uL,2eq),并将所述混合物在20℃搅拌18小时,给出无色混合物。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示出新斑点。LCMS(Rt=0.518min)显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。通过添加H_2O(10mL)将所述残留物淬灭,然后用EtOAc(20mL)萃取。然后向该水性相添加2N盐酸,以通过aq.HCl调节pH=1。将所述水性相用DCM(10mL x 8)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩,给出90mg(粗品)作为浅黄色固体的A43。LCMS显示纯度为81%。从LCMS看出所述水性相仍含有产物。然后向所述水性相添加甲苯(10mL x 5)。将所述水性相在减压下浓缩,给出130mg(粗品,含有NaCl盐)作为白色固体的A43。LCMS显示出98%的所需MS值。

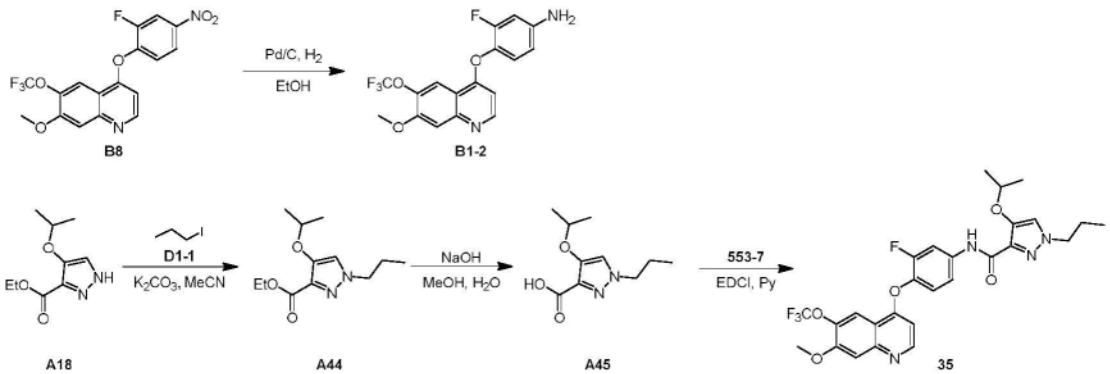
[0337] 34的通用合成程序

[0338] 向A43(130mg,0.457mmol,3eq)和B1-1(45mg,0.15mmol,1eq)在吡啶(1.5mL)中的溶液添加EDCI(44mg,0.23mmol,1.5eq)。将得到的混合物在20℃搅拌16小时,给出黄色混合物。TLC(EtOAc)显示出新斑点。LCMS显示4.9%的所需化合物MS。将所述混合物在20℃继续搅拌8小时。然后添加另外的EDCI(44mg,0.23mmol,1.5eq)。将所述混合物在20℃搅拌48小时。LCMS(Rt=0.773min)显示7.2%的所需化合物MS。将所述混合物在DCM(50mL)和水(30mL)之间分配。将水性相用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的萃取物用饱和盐水(10mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过制备TLC进行纯化[(PE/EtOAc=1/1)/(DCM/MeOH=10/1)=1/1],给出作为白色粉末的34(3.7mg,得率:4.2%,纯度:97.5%)。

[0339] 方案11-化合物35的通用合成



[0340]



[0341] B3的通用合成程序

[0342] 将Na(2.66g,116mmol,3eq)在MeOH(40mL)中的悬液在25℃搅拌30min。然后将B2(10g,38.6mmol,1eq)添加在上述混合物中。将所述反应在80℃搅拌17小时,给出黄色悬液。TLC显示起始原料未被完全消耗。将所述混合物冷却至室温。通过HCl水溶液(4M)将所述混合物的pH调整到1-2,用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(200mL x 2)洗涤,

在无水Na_2SO_4上干燥并过滤,然后在减压下浓缩,给出作为黄色油状物的B3(8.3g,得率:79%)。

[0343] B4的通用合成程序

[0344] 在N_2下向B3(7.1g,26.2mmol,1eq)和二苯甲酮亚胺(5.7g,31.4mmol,1.2eq)在甲苯(150mL)中的溶液添加$Pd_2(dba)_3$(599mg,0.655mmol,0.025eq)、BINAP(1.22g,1.96mmol,0.075eq)和t-BuONa(3.52g,36.7mmol,1.4eq)。将得到的混合物在90℃加热并搅拌12小时,给出红色溶液。TLC显示形成所需产物。通过添加H_2O(150mL)将所述反应混合物淬灭,并用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE/EtOAc=20:1),得到6g粗产物,将其用PE/EtOAc=40mL/2mL研磨,给出4.65g作为浅黄色固体的B4。

[0345] B5的通用合成程序

[0346] 将B4(5.4g,14.5mmol,1eq)在HCl/MeOH(4M)(20mL)中的溶液在20℃搅拌30min,给出白色悬液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。然后用H_2O(50mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH=~9,用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,PE/EtOAc=3/1),给出作为黄色油状物的B5(2.5g,得率:83%)。

[0347] B6的通用合成程序

[0348] 将2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.83g,12.7mmol,1.05eq)和二乙氧基甲氧基乙烷(1.97g,13.3mmol,1.1eq)的混合物在50℃加热并搅拌1.5小时。然后向所述混合物添加B5(2.5g,12.1mmol,1eq)在MeOH(10mL)中的溶液。将所述混合物在50℃搅拌1小时,给出黄色悬液。将所述混合物冷却至室温并添加EtOH(20mL)。将得到的混合物在0℃搅拌30min。观察到白色粉末。将混合物过滤。将滤饼用EtOH(20mL)洗涤并在高真空下干燥,给出1.3g白色固体,然而LCMS和H NMR显示它不是所需产物。将滤液用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过硅胶柱进行纯化(PE/EtOAc=3/1),得到作为黄色固体的B6(550mg,粗品)。H NMR显示出所需化合物与B5的混合物。

[0349] B7的通用合成程序

[0350] 在N_2下将B6(550mg,1.00mmol,1eq)在Dowtherm A(4mL)中的溶液在210℃加热并搅拌1小时,给出棕色溶液。TLC显示所述反应完成。将所述反应冷却到室温,通过添加H_2O(20mL)进行淬灭并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO2,DCM:MeOH=10:1),给出作为黄色固体的B7(30mg,得率:11%,纯度:98%)。

[0351] B8的通用合成程序

[0352] 向B7(30mg,0.116mmol,1eq)和1,2-二氟-4-硝基苯(18.4mg,0.116mmol,1eq)在DMF(1mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(56.6mg,0.174mmol,1.5eq)。将得到的混合物在40℃加热并搅拌2hrs,给出红色溶液。LCMS显示所述反应完成。通过添加H_2O(20mL)将所述反应淬灭,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过制备TLC进行纯化(PE:EtOAc=1:1),给出作为黄色固体的B8(30mg,得率:65%)。

[0353] B1-2的通用合成程序

[0354] 在N_2下向B8(30mg,0.075mmol,1eq)在EtOH(5mL)中的溶液添加50％水中的Pd/C(湿)(20mg,10％纯度)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌12小时,给出黑色悬液。LCMS和TLC显示剩余一部分起始原料并形成一个新斑点。将所述反应混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过制备TLC进行纯化(PE:EtOAc＝1:1),给出作为灰白色固体的B1-2(20mg,得率:72％,纯度:100％)。

[0355] A44的通用合成程序

[0356] 在25℃下向A18(1.43g,7.21mmol,1eq)、K_2CO_3(2.49g,18mmol,2.5eq)在MeCN(143mL)中的悬液添加D1-1(3.07g,18mmol,2.5eq)。将所述反应在60℃搅拌17小时,给出黄色悬液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在与来自于100mg A18的试验反应合并后整理。将所述反应混合物在EtOAc(200mL)和H_2O(200mL)之间分配。将有机层用盐水(200mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出黑色油状物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(EtOAc:PE＝0:1至1:4),给出作为黄色油状物的A44(0.8g,得率:43％,纯度:95％)。

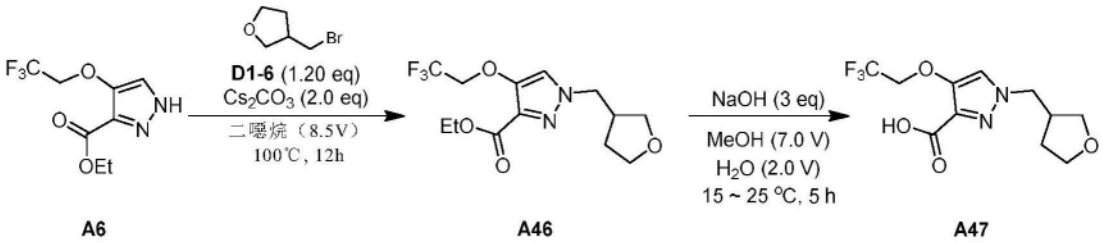
[0357] A45的通用合成程序

[0358] 向A44(0.8g,3.33mmol,1eq)在MeOH(10mL)中的溶液添加H_2O(3mL)中的NaOH(400mg,9.99mmol,3eq)。将所述反应在25℃搅拌1.5小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述反应在25℃搅拌17小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料被完全消耗。将所述反应调整到pH＝4并用EtOAc(200mL)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为黄色油状物的A45(710mg,粗品)。

[0359] 35的通用合成程序

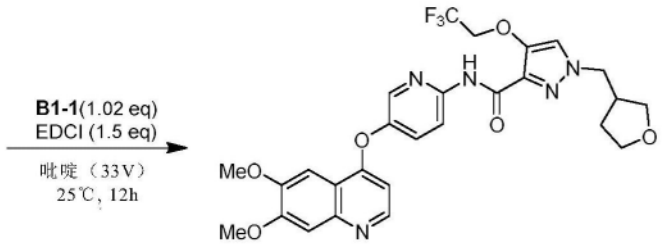
[0360] 向B1-2(20mg,1eq)和A45(17.3mg,0.081mmol,1.5eq)在吡啶(0.5mL)中的溶液添加EDCI(15.6mg,0.081mmol,1.5eq)。将得到的混合物在20℃搅拌12hrs,给出黄色溶液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过制备HPLC进行纯化(柱:Waters Xbridge 150*50 10u;流动相:[水(0.05％氢氧化铵v/v)-ACN];B％:55％-85％,7.8min),然后浓缩并冷冻干燥,给出作为白色粉末的35(11.8mg,得率:38％,纯度:100％)。

[0361] 方案12-化合物44的通用合成



A6 A46 A47

[0362]



44

[0363] A46的通用合成程序

[0364] 将D1-6(831.50mg,5.04mmol,1.20eq)、A6(1.00g,4.20mmol,1.00eq)和Cs_2CO_3(2.74g,8.40mmol,2.00eq)在二噁烷(8.5mL)中的混合物加热到80℃12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1/1,A6:Rf＝0.42,A46:Rf＝0.36)显示A6被消耗。将所述混合物浓缩,并将滤液浓缩。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝3/1to 1/1)(TLC:石油醚/乙酸乙酯＝1/1,A46:Rf＝0.36)。获得作为黄色油状物的A46(0.82g,2.54mmol,60.60％得率)。

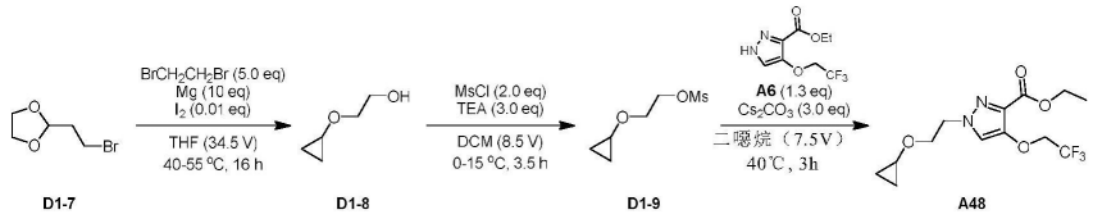
[0365] A47的通用合成程序

[0366] 在15～25℃下向A46(0.82g,2.54mmol,1.00eq)在MeOH(5.7mL)中的溶液逐滴添加NaOH(305mg,7.63mmol,3.00eq)在H_20(1.64mL)中的溶液。将所述混合物在15～25℃搅拌5h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1/1,A46:Rf＝0.34,A47:Rf＝0.01)显示A46被完全消耗。将所述混合物浓缩。用4M HCl(15.0mL)将残留物的pH值调整到5～6。将所述混合物用DCM和IPA的溶液(3/1,20mL x4)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。得到作为黄色油状物的A47(0.68g,2.31mmol,90.83％得率)。

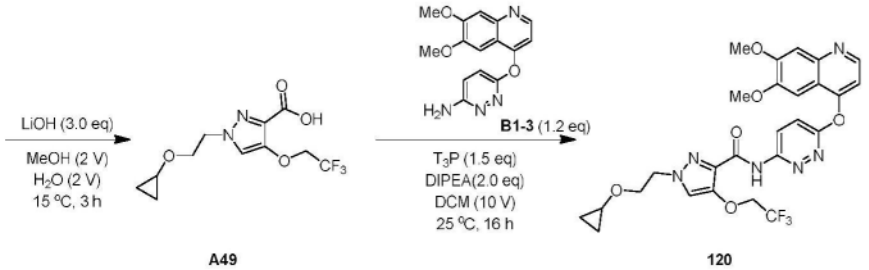
[0367] 44的通用合成程序

[0368] 向A47(0.15g,510umol,1.00eq)在吡啶(5mL)中的溶液添加EDCI(147mg,765umol,1.50eq),搅拌15min。向所述混合物添加B1-1(155mg,520umol,1.02eq)。将混合物在25℃搅拌12h。LC-MS(44:RT＝0.84min)显示A47被完全消耗并检测到一个具有所需质量的主峰。HPLC(ET24988-44-P1A,化合物44:RT＝2.55min)显示检测到一个主峰。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过反相HPLC进行纯化(0.1％HCl条件)。得到作为黄色固体的44(0.08g,134umol,26.3％得率,96.2％纯度)。

[0369] 方案13-化合物120的通用合成



[0370]



[0371] D1-8的通用合成程序

[0372] 向Mg(67.1g,2.76mol,10eq)和I_2(701mg,2.76mmol,0.01eq)在THF(350mL)中的悬液缓慢添加THF(1L)中的1,2-二溴乙烷(259g,1.38mol,5.0eq),其速率使得将内部温度保持在40-55℃之间。在所述添加后,逐滴添加D1-7(50g,276mmol,1eq)在THF(375mL)中的溶液。将所述反应混合物在40-55℃保持16h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝2/1,D1-8:Rf＝0.27)表明D1-7被完全消耗并形成许多新斑点。将所述反应在0℃下用饱和NH_4Cl(3L)缓慢淬灭。将混合物萃取,并将水性相用DCM/i-PrOH(v/v＝10/1,2.5L和1L)萃取。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1至3/1)。得到作为黄色油状物的D1-8(14g,137mmol,49.6％得率),其不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0373] D1-9的通用合成程序

[0374] 在0℃下向D1-8(7g,68.5mmol,1.0eq)和TEA(20.8g,206mmol,3.0eq)在DCM(60mL)中的溶液缓慢逐滴添加MsCl(15.7g,137.1mmol,2.0eq)0.5h。将所述混合物在25℃搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝2/1,PMA,D1-8:Rf＝0.27)显示D1-8被完全消耗。通过添加水性NH_4Cl(5mL)将所述反应混合物淬灭,用CH_2Cl_2(30mL,15mL)萃取。将有机相合并,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝20/至1/1)。得到作为红色油状物的D1-9(11.5g,粗品),其不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0375] A48的通用合成程序

[0376] 在15℃下向D1-9(21.3g,89.43mmol,1.0eq)和Cs_2CO_3(87.42g,268.30mmol,3.0eq)在二噁烷(150mL)中的溶液添加A6(20.95g,116.26mmol,1.3eq)。将所述混合物在40℃搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝1/1,A47:Rf＝0.3)显示D1-9被完全消耗。向所述反应混合物添加水(5mL)并用EtOAc(5mL)萃取。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝20/1至3/1)。得到作为红色油状物的A48(15.2g,粗品),其不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0377] A49的通用合成程序

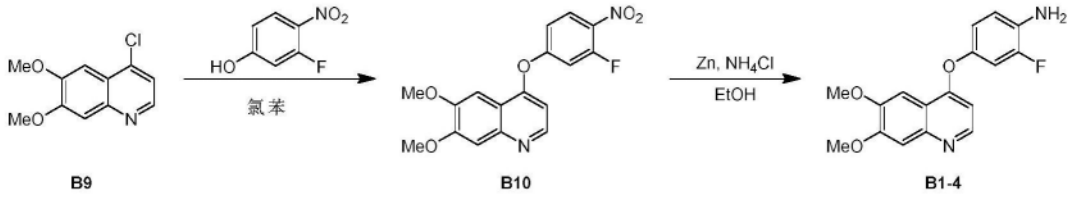
[0378] 在15℃下向A48(15.5g,48.1mmol,1.0eq)在MeOH(30mL)和H_2O(30mL)中的溶液添加$LiOH.H_2O$(6.05g,144mmol,3eq)。将所述混合物在15℃搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯＝

1/1,A47:Rf＝0.3)显示A47被完全消耗。将所述反应混合物浓缩以除去MeOH。用HCl溶液(1M,18mL)将pH值调整到2～3。将所述混合物用DCM(100mL)萃取。将有机相在Na_2SO_4上干燥。将所述混合物过滤,并将滤液浓缩以得到产物。得到作为浅红色固体的A49(14g,47.6mmol,98.9%得率),其不需进一步纯化用于下一步骤中。

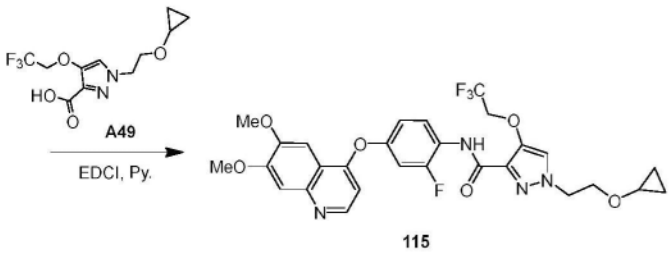
[0379] 120的通用合成程序

[0380] 在25℃下向A49(200mg,679umol,1eq)在DCM(2mL)中的溶液添加B1-3(243mg,815umol,1.2eq)和DIPEA(175mg,1.36mmol,2.0eq)。在15℃下向所述混合物添加T3P(648mg,1.02mmol,50%纯度,在EtOAc溶液中,1.5eq)。将所述混合物在25℃搅拌16h。LCMS(120:RT＝1.01min)显示检测到12.9%的120。将所述混合物用水(2mL)洗涤。将有机相浓缩以得到残留物。将所述残留物通过制备HPLC进行纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:30%-50%,8min)。得到作为灰白色固体的120(40mg,68.7umol,10.1%得率,98.6%纯度)。

[0381] 方案14-化合物115的通用合成



[0382]



[0383] B10的通用合成程序

[0384] 将B9(500mg,2.24mmol,1eq)和3-氟-4-硝基苯酚(703mg,4.47mmol,2eq)在氯苯(10mL)中的混合物在131℃搅拌12小时,给出灰白色悬液。LCMS(Rt＝1.045-1.107min)显示出～25%的545-1和～75%的所需MS值。将所述反应混合物过滤,将滤饼用甲苯(10mL)洗涤并在真空下干燥,给出粗品化合物。将所述粗品化合物用10%aq.NaOH碱化,并将所述悬液在室温搅拌1小时。将所述混合物过滤,将滤饼在高真空中干燥,给出作为黄色固体的B10(300mg,37.6%得率,96.5%纯度)。

[0385] B1-4的通用合成程序

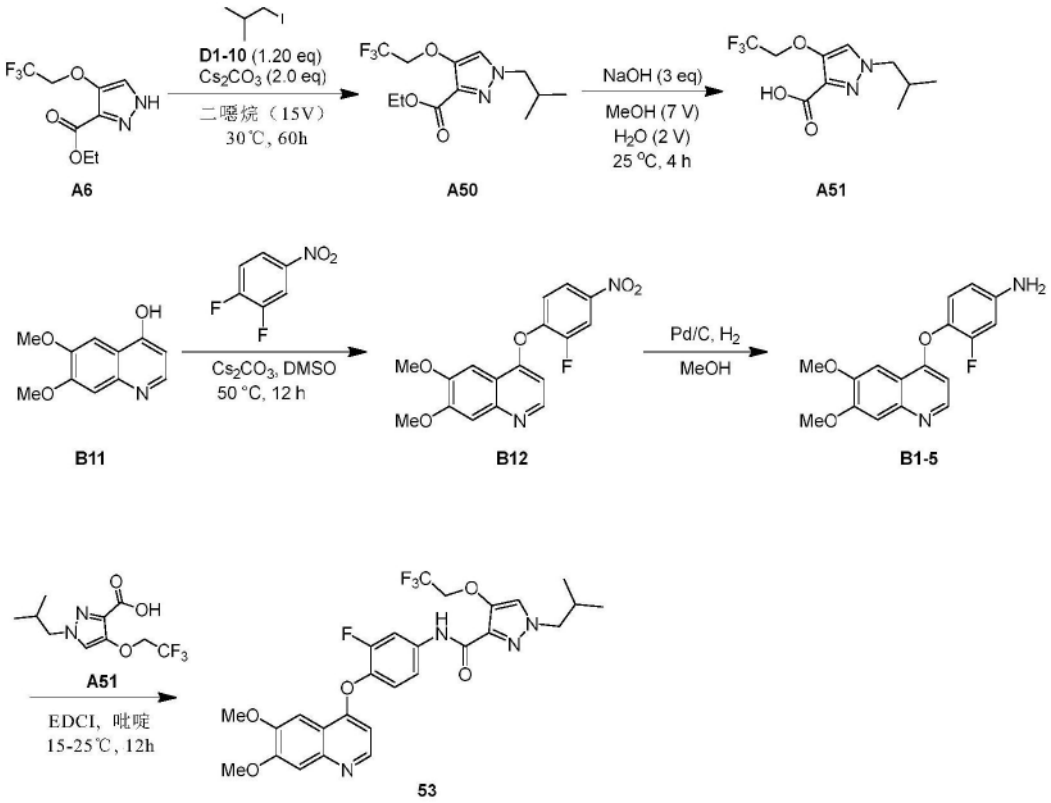
[0386] 向B10(300mg,0.871mmol,1eq)和NH_4Cl(466mg,8.71mmol,10eq)在EtOH(10mL)中的混合物添加Zn(570mg,8.71mmol,10eq)。将反应混合物在20℃搅拌12小时,给出黑色混合物。LCMS(Rt＝0.997min)显示所述反应完成。将所述混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,给出作为黄色固体的B1-4(270mg,99%得率)。所述粗产物不需进一步纯化用于下一步骤。

[0387] 115的通用合成程序

[0388] 在N_2下,在15～25℃向化合物A49(1.00eq)和B1-4(1.02eq)在吡啶(5V)中的溶液添加EDCI(1.50eq)。在N_2下将所述混合物在15～25℃搅拌12h。LCMS显示A49被完全消耗并

检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述粗产物通过反相HPLC进行纯化。得到作为白色固体的115(128mg,60.7%得率,95.6%纯度)。

[0389] 方案15-化合物53的通用合成

[0390] 

[0391] A50的通用合成程序

[0392] 将化合物A6(3.00g,12.6mmol,1.00eq)、D1-10(2.78g,15.1mmol,1.74mL,1.20eq)和Cs_2CO_3(8.21g,25.2mmol,2.00eq)在二噁烷(45mL)中的混合物加热到30℃60h。LCMS(A49:RT=1.16min)显示A6被完全消耗并检测到所需MS。将所述混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过柱层析进行纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)(TLC:石油醚/乙酸乙酯=1/1,A49:Rf=0.50)。得到作为黄色固体的A50(2.5g,8.50mmol,67.4%得率)。

[0393] A51的通用合成程序

[0394] 向A49(2.5g,8.50mmol,1eq)在MeOH(17.5mL)和H_2O(5mL)中的溶液添加NaOH(1.02g,25.5mmol,3eq)。将所述混合物在25℃搅拌4hr。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1,A49:Rf=0.30,A50:Rf=0.00)表明A49被完全消耗,并检测到一个具有更大极性的主要新斑点。向所述反应混合物添加乙酸乙酯(20mL)和H_2O(10mL),在15~25℃搅拌10min。将所述混合物分离。用4M HCl(10.0mL)将水性层的pH值调整到5~6。将所述混合物用DCM和IPA的溶液(3/1,30mL x 4)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。得到作为浅黄色油状物的A51(2g,7.51mmol,88.4%得率)。

[0395] B12的通用合成程序

[0396] 向B11(1g,4.87mmol,1eq)和1,2-二氟-4-硝基苯(1.55g,9.75mmol,1.08mL,2eq)在DMSO(10mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(3.18g,9.75mmol,2eq)。将所述反应混合物在50℃搅拌12小时,给出棕色混合物。LCMS显示所述反应完成。允许所述混合物升温到20℃,用EtOAc(100mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(80mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩,给出

粗品化合物。将所述粗品化合物通过快速硅胶层析进行纯化(ISCO®;20gSepaFlash®硅胶快速柱,洗脱剂为10%～50%～100%乙酸乙酯/石油醚梯度@30mL/min),得到作为黄色固体的B12(1g,59%得率,98.9%纯度)。

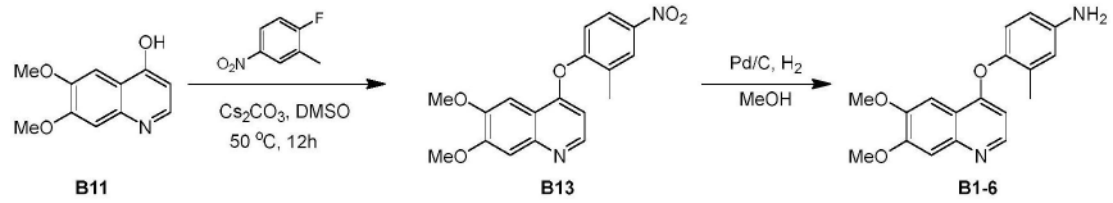
[0397] B1-5的通用合成程序

[0398] 在N_2下向B12(1g,2.90mmol,1eq)在MeOH(20mL)中的混合物添加Pd/C(200mg,10%纯度,50%H_2O)。将所述悬液在真空下脱气并用H2吹扫两次。将所述混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌12小时,给出黑色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,给出作为灰白色固体的B1-5(560mg,61.3%得率)。所述产物不需进一步纯化用于下一步骤。

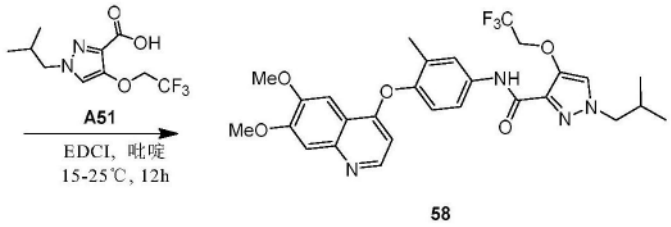
[0399] 53的通用合成程序

[0400] 在N_2下,在15～25℃向A50(1.00eq)和B1-5(1.02eq)在吡啶(7V)中的溶液添加EDCI(1.50eq)。在N_2下将所述混合物在15～25℃搅拌12h。LCMS显示A51被完全消耗,并检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述粗产物通过反相HPLC进行纯化。得到作为黄色固体的53(199mg,61.7%得率,98.3%纯度)。

[0401] 方案16-化合物58的通用合成



[0402]



[0403] B13的通用合成程序

[0404] 向B11(500mg,2.44mmol,1eq)和1-氟-2-甲基-4-硝基苯(756mg,4.87mmol,2eq)在DMSO(5mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(1.59g,4.87mmol,2eq)。将所述反应混合物在50℃搅拌12小时,给出黑色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤,在减压下浓缩,给出粗品化合物。将所述粗品化合物通过快速硅胶层析进行纯化(ISCO®;12gSepaFlash®硅胶快速柱,洗脱剂为5～70%乙酸乙酯/石油醚梯度@30mL/min),得到作为黄色固体的B13(190mg,22.4%得率,98%纯度)。

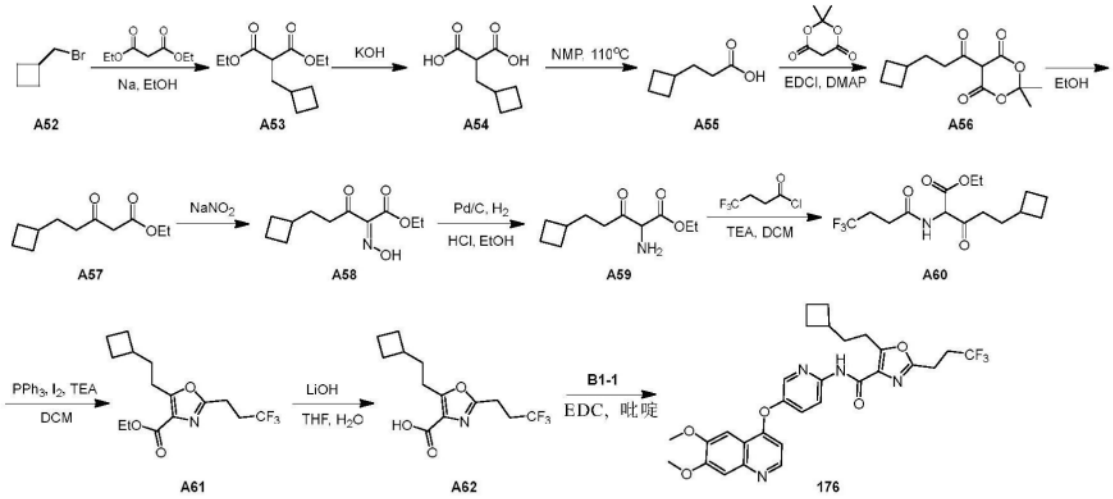
[0405] B1-6的通用合成程序

[0406] 在N_2下向B13(190mg,558.28umol,1eq)在MeOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(38mg,10%纯度,50%H_2O)。将所述悬液在真空下脱气并用H2吹扫两次。将所述混合物在H_2(15psi)下在20℃搅拌12小时,给出黑色混合物。LCMS(Rt＝0.670min)显示所述反应完成。将所述反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,给出作为黄色油状物的B1-6(150mg,粗品)。所述粗品化合物不需进一步纯化用于下一步骤。

[0407] 58的通用合成程序

[0408] 在N_2下,在15～25℃向A51(1.00eq)和B1-6(1.02eq)在吡啶(7V)中的溶液添加EDCI(1.50eq)。在N_2下将所述混合物在15～25℃搅拌12h。LCMS显示A51被完全消耗,并检测到一个具有所需m/z的主峰。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述粗产物通过反相HPLC进行纯化。得到作为白色固体的58(168mg,52.4%得率,98.2%纯度)。

[0409] 方案17-化合物176的通用合成

[0410] 

[0411] A53的通用合成程序

[0412] 向EtOH(25mL)添加Na(339.38mg,14.76mmol,349.88uL,1.1eq),在Na小时后,在上述混合物中添加丙二酸二乙酯(3.01g,18.79mmol,2.84mL,1.4eq),并将混合物在100℃搅拌30min。在10min内向所述反应混合物逐滴添加A52(2.00g,13.42mmol,1.50mL,1eq)在EtOH(10mL)中的溶液,然后将所述混合物搅拌17hr。TLC表明检测到一个具有较低极性的主要新斑点。将所述反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残留物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用HCl(1N)(25mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过快速硅胶层析进行纯化(洗脱剂为0～2%乙酸乙酯/石油醚梯度),给出2.6g(得率:84.87%)作为无色油状物的A53。

[0413] A54的通用合成程序

[0414] 向A53(2.6g,11.39mmol,1eq)在H_2O(10mL)和EtOH(10mL)中的溶液添加KOH(2.56g,45.56mmol,4eq),并将所述混合物在15℃搅拌1.5hr。TLC表明所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残留物用水(20mL)稀释,并用HCl(1N)将pH调整到3～5,然后将它用EtOAc(20mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(20mL*3)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出1.7g(得率:86.69%)作为白色固体的A54。

[0415] A55的通用合成程序

[0416] 将A54(1.7g,9.87mmol,1eq)在NMP(2mL)中的溶液在110℃搅拌2hr。TLC表明原料有剩余,并检测到一个具有较低极性的主要新斑点。然后将所述混合物加热到120℃17hr,TLC表明原料仍有剩余。将所述反应混合物用水(30mL)稀释,并将它用EtOAc(30mL*2)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(30mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出1.01g(得率:79.81%)作为白色固体的A55。

[0417] A56的通用合成程序

[0418] 向A55(1.01g,7.88mmol,1eq)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.25g,8.67mmol,1.1eq)在DCM(15mL)中的溶液添加DMAP(1.44g,11.82mmol,1.5eq),在将所述混合物冷却到0℃后,添加EDCI(2.11g,11.03mmol,1.4eq)。将所述混合物在15℃搅拌17hr。TLC表明所述反应完成,并检测到一个具有较低极性的主要新斑点。将所述混合物用50ml水处理,并将所述混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用1N HCl(20mL×2)洗涤,在硫酸镁上干燥并在减压下浓缩,给出1.9g(得率:94.82%)作为黄色油状物的A56。

[0419] A57的通用合成程序

[0420] 将A56(1.9g,7.47mmol,1eq)在EtOH(40mL)中的溶液在80℃搅拌4hr。TLC表明所述反应完成。将反应混合物在减压下浓缩,给出1.47g(得率:99.23%)作为黄色油状物的A57。

[0421] A58的通用合成程序

[0422] 在0℃下将$NaNO_2$(767.36mg,11.12mmol,1.5eq)在H_2O(12mL)中的溶液逐滴添加到A57(1.47g,7.41mmol,1eq)在CH_3COOH(4mL)和H_2O(12mL)中的溶液。将所述搅拌的混合物在0℃维持2h,然后在15℃维持2.5h。然后添加水(10mL)并将所述混合物搅拌17hr。TLC表明所述反应完成。将所述反应混合物用水(10mL)稀释并将它用EtOAc(30mL*2)萃取。将合并的有机层用sat.aq.$NaHCO_3$(15mL*2)、盐水(15mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出1.42g(得率:84.27%)作为黄色油状物的A58。

[0423] A59的通用合成程序

[0424] 向A58(3.1g,13.64mmol,1eq)在EtOH(50mL)中的溶液添加湿Pd/C(0.4g)和conc.HCl(227.82mg,6.25mmol,223.36uL)。将所述悬液脱气并用H_2吹扫3次。将所述混合物在H_2(15Psi)下在40℃搅拌17hr。TLC表明所述反应完成。将所述悬液通过硅藻土垫过滤,并将垫用EtOH(10mL×3)洗涤。将合并的滤液浓缩至干,得到3.3g(得率:96.87%,HCl)作为白色固体的A59。

[0425] A60的通用合成程序

[0426] 向A59(1.00g,4.00mmol,1eq,HCl)在DCM(5mL)中的溶液添加TEA(1.22g,12.01mmol,1.67mL,3eq),然后在0℃下逐滴添加4,4,4-三氟丁酰氯(1.29g,8.01mmol,2eq)。在添加后,将所述混合物在20℃搅拌1hr,给出黄色混合物。TLC表明所述反应完成。将所述反应混合物用水(50mL)稀释并将它用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用sat.aq.$NaHCO_3$(20mL*2)、NaCl(20mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过快速硅胶层析进行纯化(洗脱剂为0~20%乙酸乙酯/石油醚),得到0.32g(得率:23.69%)作为黄色油状物的A60。

[0427] A61的通用合成程序

[0428] 向A60(0.32g,948.62umol,1eq)在DCM(10mL)中的溶液添加PPh_3(497.62mg,1.90mmol,2eq)、I_2(481.53mg,1.90mmol,382.17uL,2eq)和TEA(383.96mg,3.79mmol,528.15uL,4eq)。将所述混合物在20℃搅拌2hr。TLC表明所述反应完成。将所述反应混合物用水(20mL)稀释并将它用EtOAc(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL*3)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过快速硅胶层析进行纯化(硅胶快速柱,洗脱剂为0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度),得到0.22g(得率:72.63%)作为黄色油状物的A61。

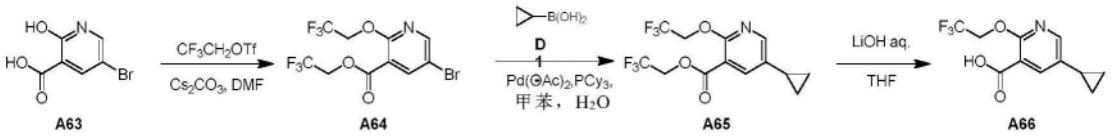
[0429] A62的通用合成程序

[0430] 向化合物A61(0.29g,908.18umol,1eq)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加$LiOH.H_2O$(57.17mg,1.36mmol,1.5eq),并将所述混合物在20℃搅拌17hr,给出黄色混合物。然后将所述混合物在50℃继续搅拌6hr。LCMS显示所述反应完成。将残留物用水(20mL)稀释,然后冷冻干燥,得到0.325g(粗品)作为白色固体的A62。

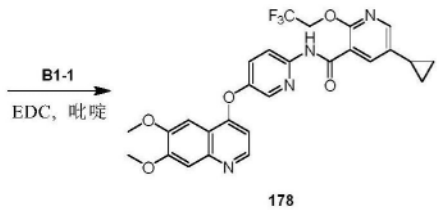
[0431] 176的通用合成程序

[0432] 向A62(0.15g,粗品)在吡啶(2mL)中的溶液添加B1-1(153.11mg,514.99umol,1eq)和EDCI(148.09mg,772.49umol,1.5eq)。将所述混合物在15℃搅拌17hr,给出黄色混合物。LCMS显示检测到7%的所需产物。将所述反应混合物用水(30mL)稀释并将它用EtOAc(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL*3)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过制备TLC进行纯化(DCM:MeOH=20:1),得到5mg(得率:1.46%)作为白色固体的176。

[0433] 方案18-化合物178的通用合成



[0434]



[0435] A64的通用合成程序

[0436] 在0℃下向A63(2g,9.17mmol,1eq)在DMF(20mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(7.47g,22.9mmol,2.5eq)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(4.26g,18.3mmol,2eq),将所述混合物在15℃搅拌1小时,给出苍白色混合物。LCMS显示观察到所需产物。将所述混合物倾倒在冰水(30mL)中。将水性相用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 5)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(PE/EtOAc=1/0至3/1),得到作为白色固体的A63(1.49g,42.5%得率)。

[0437] A65的通用合成程序

[0438] 向A64(1.49g,3.90mmol,1eq)和D1-3(1.00g,11.70mmol,3eq)在H_2O(2mL)和甲苯(20mL)中的混合物添加K_3PO_4(2.07g,9.75mmol,2.5eq)、PCy_3(109mg,390umol,126uL,0.1eq)和$Pd(OAc)_2$(87.5mg,390umol,0.1eq),并将所述混合物在N_2保护下在80℃搅拌5小时,给出黄色混合物。LCMS显示观察到所需产物。将所述混合物在EtOAc(15mL)和水(10mL)之间分配。将水性相用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗产物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(PE/EtOAc=1/0至5/1至3/1),得到作为黄色固体的A65(150mg,11.2%得率)。

[0439] A66的通用合成程序

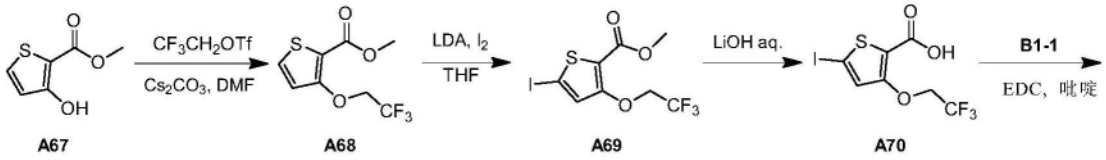
[0440] 向A65(150mg,437umol,1eq)在THF(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物添加$LiOH.H_2O$(36.6mg,874umol,2eq),并将所述混合物在15℃搅拌1小时,给出黄色混合物。LCMS显示反

应物被消耗。将所述混合物用1N HCl酸化至pH＝4-5,然后将它在DCM(15mL)和水(10mL)之间分配。将水性相用DCM(10mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤,在减压下浓缩,得到作为黄色胶状物的A66(70mg,61.3%得率)。

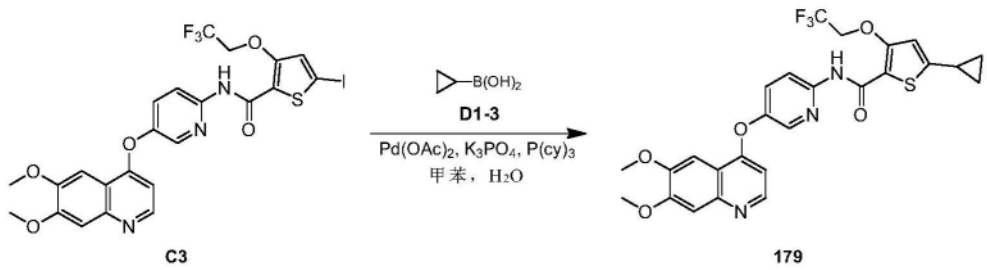
[0441] 178的通用合成程序

[0442] 向A66(70mg,268umol,1eq)和B1-1(71.7mg,241umol,0.9eq)在吡啶(2mL)中的混合物添加EDCI(102mg,535umol,2eq),并将所述混合物在15℃搅拌16小时,给出黄色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,给出粗产物。将所述粗产物通过制备HPLC进行纯化(Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-ACN];B%:45%-75%,9.5min),得到作为白色粉末的178(35.1mg,24.2%得率)。

[0443] 方案19-化合物179的通用合成



[0444]



[0445] A68的通用合成程序

[0446] 向A67(4g,25.3mmol,1eq)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(6.46g,27.8mmol,1.1eq)在DMF(30mL)中的悬液添加Cs_2CO_3(12.4g,37.9mmol,1.5eq)。将所述反应在60-70℃搅拌16小时,给出浅黄色悬液。TLC显示所述反应完成。将所述混合物在水(100mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机层用盐水(100mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为白色粉末的A68(6.1g,粗品)。

[0447] A69的通用合成程序

[0448] 在N2下,在-78℃向A68(1g,4.16mmol,1eq)在THF(5mL)中的溶液添加LDA(2M,2.29mL,1.1eq)。将所述反应混合物搅拌5min,并添加I_2(1.16g,4.58mmol,1.1eq)在THF(5mL)中的溶液。将所述反应在-78℃继续搅拌30min,然后升温至20℃17小时,给出黄色混合物。LCMS显示大部分起始原料仍然剩余。将所述混合物用水(5mL)淬灭,添加1N HCl(1mL)。将所述混合物在EtOAc(80mL)和H_2O(80mL)之间分配。将有机层用饱和盐水(80mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过Combiflash进行纯化(PE/EtOAc＝1/0至10/1),给出作为黄色胶状物的A69(70mg,4.6%得率)。

[0449] A70的通用合成程序

[0450] 向A69(170mg,0.464mmol,1eq)在THF(3mL)中的溶液添加H_2O(1mL)中的LiOH(22mg,0.928mmol,2eq)。将所述反应在20℃搅拌1.5小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。添加LiOH(20mg)。将所述反应在20℃搅拌17小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。添加LiOH(20mg)。将所述反应在40℃搅拌5小时,给出黄

色混合物。TLC显示所述反应完成。在0-10℃下用1N HCl将所述反应调整到pH＝4,用DCM(30mL x 3)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为黄色胶状物的A70(130mg,79.5％得率)。

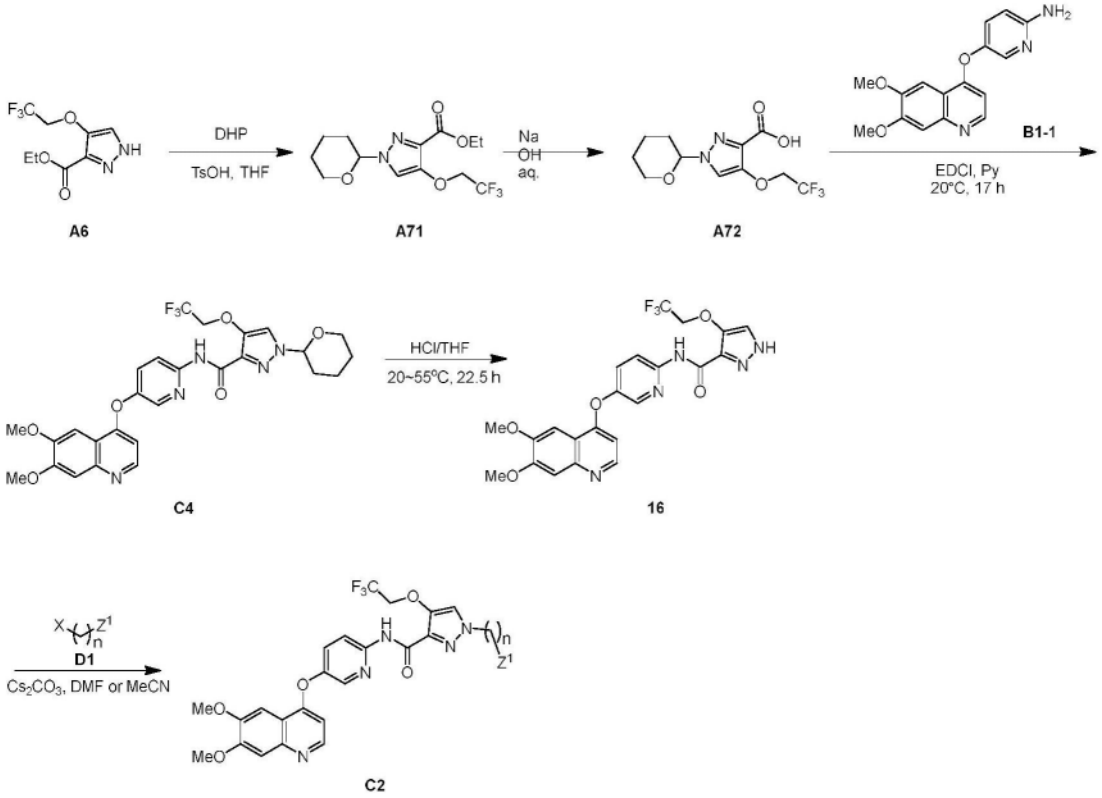
[0451] C3的通用合成程序

[0452] 向A70(120mg,0.341mmol,1eq)和B1-1(101mg,0.341mmol,1eq)在吡啶(2mL)中的混合物添加EDCI(131mg,0.682mmol,2eq)。将所述反应在20℃搅拌17小时,给出黄色混合物。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物在EtOAc(20mL)和H_2O(20mL)之间分配。将水性层用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出黄色胶状物。将所述粗产物通过制备TLC进行纯化(首先EtOAc/PE＝1/3,然后DCM/MeOH＝30:1),给出作为灰白色粉末的C3(150mg,69.7％得率,100％纯度)。

[0453] 179的通用合成程序

[0454] 向C3(130mg,0.206mmol,1eq)、D1-3(28mg,0.329mmol,1.6eq)、$P(cy)_3$(8mg,0.021mmol,0.1eq)和K_3PO_4(153mg,0.721mmol,3.5eq)在甲苯(2mL)和H_2O(0.2mL)中的混合物添加$Pd(OAc)_2$(5mg,0.021mmol,0.1eq)。将所述反应在N_2下在100℃搅拌2小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述反应在N_2下在100℃搅拌2小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。在所述反应混合物中添加环丙基硼酸(30mg)和K_3PO_4(150mg)。将所述反应在N_2下在100℃搅拌1小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述混合物在EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)之间分配。将水性层用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述粗产物通过制备TLC进行纯化(DCM/MeOH＝40/1),给出黄色胶状物。LCMS显示不纯。将所述黄色胶状物通过制备HPLC进行纯化(柱:Waters Xbridge C18 150*50mm*10um;流动相:[水(0.04％NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B％:50％-80％,11min)。LCMS显示不纯。将洗脱液在减压下浓缩,给出黄色油状物。将所述油状物通过制备TLC进行纯化(EtOAc/PE＝1/2),给出黄色胶状物。LCMS显示不纯。将所述黄色胶状物通过制备HPLC进行纯化(柱:Welch Xtimate C18 100*25mm*3um;流动相:[水(0.05％氢氧化铵v/v)-ACN];B％:64％-64％,12min)。将洗脱液在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物在MeCN(5mL)和H_2O(5mL)之间分配并冷冻干燥,给出作为白色粉末的179(12.2mg,10.9％得率,100％纯度)。

[0455] 方案20-通用合成路线II

[0456] 

[0457] A71的通用合成程序

[0458] 向A6(10g,42.0mmol,1eq)和3,4-二氢-2H-吡喃(10.6g,126mmol,11.5mL,3eq)在THF(100mL)中的溶液添加p-TsOH(723mg,4.20mmol,0.1eq)。将得到的混合物在80℃搅拌3hrs,给出黄色溶液。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。然后用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化(SiO2,PE:EtOAc=3:1),给出作为黄色油状物的A71(13g,94.6%得率,98.5%纯度)。

[0459] A72的通用合成程序

[0460] 向A71(13g,40.3mmol,1eq)在MeOH(60mL)和THF(60mL)中的溶液添加NaOH(3M,40.3mL,3eq)。将得到的混合物在60℃加热并搅拌1hr,给出红色溶液。LCMS显示所述反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。然后用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将水性层调整到pH~5并用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(30mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为黄色固体的A72(9.9g,83.4%得率,100%纯度)。

[0461] C4的通用合成程序

[0462] 向化合物A72(8.28g,28.2mmol,1.5eq)、化合物B1-1(5.58g,18.8mmol,1eq)在吡啶(15mL)中的混合物添加EDCI(7.20g,37.5mmol,2eq)。将所述反应在20℃搅拌17小时,给出黄色混合物。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述反应混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物在EtOAc(200mL)和H_2O(200mL)之间分配。将有机层用H_2O(200mL x 2)、盐水(200mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出黄色胶状物。将所述粗产物通过Combi Flash进行纯化(EtOAc/PE=0/1至7/2),给出作为黄色胶状物的C4(6.29g,

得率:57%,纯度:98%)。

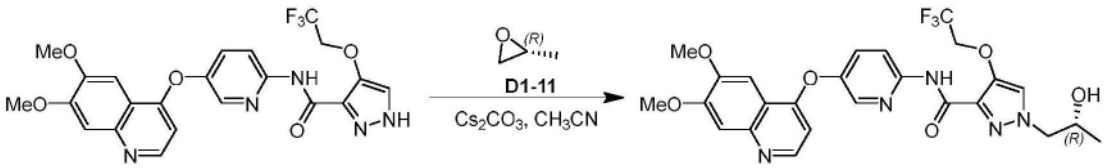
[0463] 16的通用合成程序

[0464] 在0℃下向C4(6.29g,11mmol,1eq)在DCM(20mL)中的溶液添加TFA(10mL,135mmol,12.3eq)。将所述反应在20℃搅拌17小时,给出黄色溶液。LCMS显示出起始原料未被完全消耗。将所述混合物在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物溶解在THF(20mL)中。添加HCl(2M,11mL,2eq)。将所述反应在20℃搅拌2小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料未被完全消耗。添加HCl(2M,11mL,2eq)。将所述反应在20℃搅拌2小时,给出黄色溶液。TLC显示起始原料未被完全消耗。添加THF(25mL)和HCl(2M,25mL)。将所述反应在50℃搅拌17小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料未被完全消耗。将所述反应在55℃搅拌1.5小时,给出黄色溶液。LCMS显示起始原料未被完全消耗。在过滤后,将滤饼用H_2O(10mL x 2)洗涤,在$NaHCO_3$(300mL)、DCM(300mL)、MeOH(50mL)之间分配。将水性层用DCM(300mL)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出黄色粉末。将所述粗产物用EtOAc/PE(1/1,40mL)研磨,给出作为白色粉末的16(4.26g,得率:79%,纯度:100%)。

[0465] C2的通用合成程序

[0466] 制备C2的化合物的方法示出在方案8中。16和D1的反应在Cs_2CO_3存在下在溶剂例如DMF或MeCN中进行,给出C2。此外,许多D1烷基试剂是可商购的。

[0467] 方案21-化合物29的通用合成

[0468] 

16 29

[0469] 向16(20mg,0.409mmol,1eq)和D1-11(2.37mg,0.409mmol,2.86uL,1eq)在CH_3CN(2mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(20mg,0.613mmol,1.5eq)。将得到的混合物在20℃搅拌16小时,给出黄色溶液。TLC(PE:EtOAc=0:1)显示剩余的起始原料很少并形成所需产物。通过添加H_2O(5mL)将所述反应混合物淬灭并用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出残留物。将所述残留物通过TLC(PE:EtOAc=0:1)进行纯化,然后溶解在CH_3CN(1mL)和H_2O(1mL)中,冷冻干燥,得到作为白色粉末的29(14mg,62.6%得率,100%纯度)。

[0470] 参考文献

[0471] TAM家族受体在免疫细胞功能中的作用:对癌症疗法的意义(The Role of TAM Family Receptors in Immune Cell Function:Implications for Cancer Therapy),Paolino M,Penninger JM.,Cancers(Basel).2016年10月21日;8(10).pii:E97.

[0472] TAM受体酪氨酸激酶功能的多样化(Diversification of TAM receptor tyrosine kinase function),Zagórska A,Través PG,Lew ED,Dransfield I,Lemke G.,Nat Immunol.2014年10月;15(10):920-8.

[0473] TAM受体酪氨酸激酶作为用于癌症疗法的先天免疫检查点阻断的新兴靶点(TAM receptor tyrosine kinases as emerging targets of innate immune checkpoint blockade for cancer therapy),Akalu YT,Rothlin CV,Ghosh S.,Immunol Rev.2017年3

月;276(1):165-177.

[0474] TAM家族受体的配体激活——对肿瘤生物学和治疗响应的暗示(Ligand Activation of TAM Family Receptors-Implications for Tumor Biology and Therapeutic Response),Davra V,Kimani SG,Calianese D,Birge RB.,Cancers(Basel).2016年11月29日;8(12).pii:E107.

[0475] 单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞的发育(Development of monocytes, macrophages,and dendritic cells),Geissmann F,Manz mg,Jung S,Sieweke MH,Merad M,Ley K.,Science.2010年2月5日;327(5966):656-61.

[0476] CSF1/CSF1R阻断将肿瘤浸润性巨噬细胞重编程并在胰腺癌模型中提高对T-细胞检查点免疫疗法的响应(CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models),Zhu Y,Knolhoff BL,Meyer MA,Nywening TM,West BL,Luo J,Wang-Gillam A,Goedegebuure SP,Linehan DC,DeNardo DG.,Cancer Res.2014年9月15日;74(18):5057-69.

[0477] 现在,通过表1-7进一步示例性描述本发明,所述表示出了所选化合物在实施例1-2的结合测定法中(表1-2)、在实施例3-4的细胞ELISA测定法中(表3和4)、在实施例4和5的细胞存活率测定法中(表5和6)的活性数据和实施例6-7(表7)和实施例8(图1和2)的比较数据;并且化合物1-179的结构包括^{1}H-NMR数据示出在表8中。

[0478] **表 1. Axl、Mer 和 CSF1R 激酶结合活性**

[0479]

化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
1	A	A	A
2	A	A	B
3	A	A	B
4	A	A	A
5	A	A	A
6	A	A	A
7	A	A	A
8	A	A	A
9	A	A	A
10	A	A	A
11	A	A	A
12	A	A	A
13	A	A	A
14	A	A	A
15	A	A	n.d.
16	A	A	n.d.
17	A	A	n.d.
18	A	A	n.d.
19	A	A	n.d.
20	A	A	n.d.
21	A	A	n.d.
22	A	A	n.d.
23	A	A	n.d.
24	A	A	n.d.
25	A	A	n.d.
26	A	A	n.d.
27	A	A	n.d.
28	A	A	n.d.
29	A	A	n.d.

[0480]

30	A	A	n.d.
31	A	A	n.d.
32	A	A	n.d.
33	A	A	n.d.
34	C	B	n.d.
35	C	C	n.d.

活性范围：A 指示< 0.1 uM，B 指示 0.1 ≤ Kd < 0.5 uM，C 指示≥ 0.5 uM；n.d. = 未确定

[0481]

表 1. Axl、Mer 和 CSF1R 激酶结合活性（续）

化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
36	A	A	n.d.
37	B	A	n.d.
38	A	A	n.d.
39	A	A	n.d.
40	A	A	n.d.
41	A	A	n.d.
42	A	A	n.d.
43	A	A	n.d.
44	A	A	n.d.
45	A	A	n.d.
46	A	A	n.d.
47	A	A	n.d.
48	A	A	n.d.
49	A	A	n.d.
50	A	A	n.d.
51	A	A	n.d.
52	A	A	n.d.
53	A	A	n.d.

[0482]

54	A	A	n.d.
55	A	A	n.d.
56	B	A	n.d.
57	A	A	n.d.
58	A	A	n.d.
59	A	A	n.d.
60	A	A	n.d.
61	A	A	n.d.
62	A	A	n.d.
63	A	A	n.d.
64	A	A	n.d.
65	A	A	n.d.
66	A	A	n.d.
67	A	A	n.d.
68	A	A	n.d.
69	A	A	n.d.
70	A	A	n.d.
71	A	A	n.d.
活性范围：A 指示< 0.1 uM，B 指示 0.1 ≤ Kd < 0.5 uM，C 指示≥ 0.5 uM；n.d. = 未确定			

[0483]

表 1. Axl、Mer 和 CSF1R 激酶结合活性（续）

化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
72	A	A	n.d.
73	B	B	n.d.
74	B	B	n.d.
75	B	B	n.d.
76	A	A	n.d.
77	A	A	n.d.

[0484]

78	A	B	n.d.
79	A	A	n.d.
80	A	A	n.d.
81	C	B	n.d.
82	C	B	n.d.
83	A	A	n.d.
84	A	A	n.d.
85	A	A	n.d.
86	B	B	n.d.
87	A	A	n.d.
88	B	B	n.d.
89	A	A	n.d.
90	A	A	n.d.
91	A	A	n.d.
92	A	A	n.d.
93	A	A	n.d.
94	A	A	n.d.
95	A	A	n.d.
96	A	A	n.d.
97	A	A	n.d.
98	B	A	n.d.
99	A	A	n.d.
100	A	A	n.d.
101	A	A	n.d.
102	A	A	n.d.
103	A	A	n.d.
104	A	A	n.d.
105	A	A	n.d.
106	A	A	n.d.
107	A	A	n.d.

[0485] 活性范围：A 指示< 0.1 uM，B 指示 0.1 ≤ Kd < 0.5 uM，C 指示≥ 0.5 uM；n.d. = 未确定

[0486]

表 1. Axl、Mer 和 CSF1R 激酶结合活性（续）

化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
108	A	A	n.d.
109	A	A	n.d.
110	A	A	n.d.
111	A	A	n.d.
112	A	A	n.d.
113	A	A	n.d.
114	A	A	n.d.
115	A	A	n.d.
116	A	A	n.d.
117	A	A	n.d.
118	A	A	n.d.
119	B	B	n.d.
120	A	A	n.d.
121	A	A	n.d.
122	B	B	n.d.
123	A	A	n.d.
124	A	A	n.d.
125	C	C	n.d.
126	A	A	n.d.
127	C	C	n.d.
128	A	A	n.d.
129	B	B	n.d.
130	A	A	n.d.
131	A	A	n.d.

[0487]

132	C	C	n.d.
133	B	B	n.d.
134	A	A	n.d.
135	C	C	n.d.
136	A	A	n.d.
137	C	C	n.d.
138	A	A	n.d.
139	A	A	n.d.
140	C	B	n.d.
141	C	C	n.d.
142	A	A	n.d.
143	A	A	n.d.
活性范围：A 指示< 0.1 uM，B 指示 0.1 ≤ Kd < 0.5 uM，C 指示≥ 0.5 uM；n.d. = 未确定			

[0488]

表 1. Axl、Mer 和 CSF1R 激酶结合活性（续）

化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
144	B	B	n.d.
145	A	A	n.d.
146	A	A	n.d.
147	A	A	n.d.
148	A	A	n.d.
149	A	A	n.d.
150	A	A	n.d.
151	A	A	n.d.
152	A	A	n.d.
153	A	A	n.d.
154	A	A	n.d.
155	A	B	n.d.

[0489]

156	B	B	n.d.
157	B	B	n.d.
158	A	A	n.d.
159	C	C	n.d.
160	C	C	n.d.
161	A	A	n.d.
162	A	A	n.d.
163	A	A	n.d.
164	A	A	n.d.
165	B	C	n.d.
166	A	A	n.d.
167	A	A	n.d.
168	A	A	n.d.
169	A	A	n.d.
170	A	A	n.d.
171	A	B	n.d.
172	C	C	n.d.
173	A	A	n.d.
174	C	C	n.d.
175	A	A	n.d.
176	B	B	n.d.
177	A	B	n.d.
178	A	A	n.d.
179	B	B	n.d.
活性范围：A 指示< 0.1 uM，B 指示 0.1 ≤ Kd < 0.5 uM，C 指示≥ 0.5 uM；n.d. = 未确定			

[0490]

表 2. CSF1R 激酶结合活性（%，@ 0.1 uM）

化合物编号	范围	百分数（%）	化合物编号	范围	百分数（%）

[0491]

1	A	96	38	A	87
2	A	89	39	A	97
3	B	71	40	A	94
4	A	98	41	A	97
5	A	97	42	A	95
6	A	97	43	A	94
7	A	97	44	A	82
8	A	94	45	A	93
9	A	92	46	A	96
10	A	98	47	A	91
11	A	88	48	A	82
12	A	98	49	B	66
13	A	98	50	B	80
14	A	98	51	A	82
15	A	87	52	B	71
16	A	99	53	B	71
17	A	97	54	A	81
18	A	97	55	B	60
19	A	97	56	C	0
20	A	99	57	A	97
21	A	95	58	B	76
22	A	93	59	A	82
23	A	94	60	B	75
24	A	96	61	B	76
25	A	87	62	B	54
26	A	94	63	A	96
27	B	58	64	A	95
28	A	90	65	A	96
29	A	99	66	A	96
30	A	99	67	A	96

[0492]

31	A	95	68	A	98
32	A	95	69	A	89
33	A	98	70	B	79
35	C	6	71	A	88
36	A	95	72	A	96
37	A	97	73	A	97
活性范围：A 指示≥ 80%，B 指示 80 >%抑制≥ 50%，C 指示< 50%					

[0493]

表 2. CSF1R 激酶结合活性（%，@ 0.1 uM）（续）

化合物编号	范围	百分数（%）	化合物编号	范围	百分数（%）
74	C	39	110	A	98
75	B	57	111	A	89
76	A	94	112	A	97
77	B	76	113	A	82
78	C	11	114	C	27
79	C	12	115	A	94
80	B	64	116	A	93
81	C	46	117	A	94
82	C	35	118	A	93
83	A	97	119	C	9
84	A	97	120	A	95
85	B	78	121	A	98
86	C	11	122	C	19
87	B	71	123	B	72
88	C	21	124	A	95
89	B	56	125	C	38
90	A	95	126	B	78
91	A	99	127	C	38
92	A	100	128	A	94

[0494]

93	A	89	129	C	24
94	B	65	130	C	41
95	B	61	131	C	21
96	B	57	132	C	16
97	B	56	133	C	9
98	B	60	134	C	18
99	A	94	135	C	4
100	C	36	136	C	23
101	C	45	137	C	6
102	A	87	138	C	9
103	C	29	139	C	37
104	C	46	140	C	38
105	A	91	141	C	23
106	A	95	142	A	92
107	A	90	143	A	95
108	A	96	144	B	73
109	A	98	145	A	94
活性范围：A 指示≥ 80%，B 指示 80 >%抑制≥ 50%，C 指示< 50%					

[0495]

表 2. CSF1R 激酶结合活性（%，@ 0.1 uM）（续）

化合物编号	范围	百分数（%）	化合物编号	范围	百分数（%）
146	C	43	162	A	91
147	A	85	163	A	93
148	B	60	164	B	73
149	B	76	165	C	5
150	B	74	166	A	84
151	A	97	167	C	0
152	A	96	168	A	95
153	A	95	169	A	93

[0496]

154	C	47	170	A	90
155	C	22	171	B	60
156	C	49	172	C	36
157	A	81	173	B	69
158	A	91	174	C	25
159	B	64	175	A	97
160	C	25	176	C	40
161	C	14			
活性范围：A 指示≥ 80%，B 指示 80 >%抑制≥ 50%,，C 指示< 50%					

[0497]

表 3. 通过 H1299 Elisa 确定的细胞 Axl 活性

化合物编号	Axl	化合物编号	Axl
1	A	37	C
2	A	38	A
3	A	39	A
4	A	40	A
5	A	41	A
6	A	42	A
7	A	43	A
8	A	44	A
9	A	45	B
10	A	46	A
11	A	47	A
12	A	48	A
13	A	49	A
14	A	50	A
15	C	51	A
16	A	52	A
17	A	53	A

[0498]

18	A	54	A
19	A	55	A
20	A	56	C
21	A	57	A
22	A	58	A
23	A	59	A
24	A	60	A
25	A	61	A
26	A	62	A
27	A	63	A
28	A	64	A
29	A	65	A
30	A	66	A
31	A	67	A
32	A	68	A
33	A	69	A
34	C	70	A
35	C	71	A
36	A	72	C
活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM			

[0499]

表 3. 通过 H1299 Elisa 确定的细胞 Axl 活性（续）

化合物编号	Axl	化合物编号	Axl
73	C	109	A
74	A	110	A
75	A	111	A
76	A	112	A
77	A	113	A
78	A	114	A

[0500]

79	A	115	A
80	A	116	A
81	C	117	B
82	C	118	A
83	A	119	C
84	A	120	B
85	A	121	A
86	A	122	C
87	A	123	A
88	B	124	A
89	A	125	C
90	A	126	A
91	A	127	C
92	A	128	A
93	A	129	C
94	A	130	C
95	A	131	A
96	A	132	C
97	A	133	C
98	C	134	A
99	A	135	C
100	B	136	C
101	A	137	C
102	C	138	A
103	A	139	A
104	B	140	C
105	A	141	C
106	A	142	A
107	A	143	A
108	A	144	C

[0501]

活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM

[0502]

表 3. 通过 H1299 Elisa 确定的细胞 Axl 活性（续）			
化合物编号	Axl	化合物编号	Axl
145	A	163	A
146	A	164	A
147	A	165	A
148	A	166	A
149	A	167	A
150	A	168	A
151	A	169	C
152	B	170	A
153	A	171	A
154	B	172	C
155	A	173	A
156	C	174	C
157	C	175	A
158	A	176	A
159	C	177	A
160	C	178	A
161	A	179	A
162	A		
活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM			

[0503]

表 4. 通过 THP-1 Elisa 测定法确定的细胞 CSF1R 活性			
化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
1	A	37	A
2	A	38	B
3	A	39	A

[0504]

4	A	40	A
5	A	41	A
6	A	42	A
7	A	43	A
8	A	44	A
9	A	45	A
10	A	46	B
11	B	47	B
12	A	48	B
13	A	49	C
14	A	50	B
15	C	51	A
16	A	52	C
17	A	53	B
18	A	54	C
19	A	55	C
20	A	56	A
21	A	57	B
22	A	58	C
23	A	59	A
24	A	60	B
25	B	61	C
26	A	62	C
27	C	63	B
28	B	64	A
29	A	65	A
30	A	66	A
31	A	67	A
32	A	68	A
33	A	69	A

[0505]

34	C	70	B
35	C	71	A
36	A	72	A
活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM			

[0506]

表 4. 通过 THP-1 Elisa 测定法确定的细胞 CSF1R 活性（续）

化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
73	A	109	A
74	C	110	A
75	C	111	B
76	C	112	B
77	C	113	A
78	C	114	C
79	C	115	B
80	C	116	B
81	C	117	A
82	C	118	B
83	A	119	C
84	B	120	B
85	B	121	A
86	C	122	C
87	B	123	C
88	C	124	B
89	B	125	C
90	A	126	C
91	A	127	C
92	A	128	A
93	A	129	C
94	C	130	C

95	C	131	C
96	C	132	C
97	C	133	C
98	C	134	C
99	B	135	C
100	C	136	C
101	C	137	C
102	A	138	C
103	C	139	C
104	C	140	C
105	A	141	C
106	A	142	A
107	A	143	A
108	A	144	C
活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM			

[0507]

表 4. 通过 THP-1 Elisa 测定法确定的细胞 CSF1R 活性（续）

化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
145	A	163	B
146	C	164	C
147	B	165	C
148	C	166	C
149	C	167	C
150	C	168	A
151	A	169	A
152	A	170	A
153	A	171	C
154	C	172	C
155	C	173	C

[0508]

[0509]

156	C	174	C
157	B	175	A
158	A	176	C
159	C	177	C
160	C	178	A
161	C	179	A
162	A		
活性范围：A 指示< 0.5 uM，B 指示 0.5≤ IC50 < 1 uM，C 指示≥1 uM			

[0510]

表 5. 通过 M-NFS-60 存活力测定法确定的细胞 CSF1R 活性

化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
1	A	36	A
2	A	37	A
3	C	38	A
4	A	39	A
5	A	40	A
6	A	41	A
7	A	42	A
8	A	43	A
9	A	44	A
10	A	45	B
11	A	46	B
12	A	47	A
13	A	48	A
14	A	49	B
15	B	50	B
16	A	51	A
17	A	52	A
18	A	53	A

[0511]

19	A	54	A
20	A	55	B
21	A	56	A
22	A	57	A
23	A	58	B
24	A	59	A
25	B	60	B
26	B	61	B
27	B	62	B
28	B	63	B
29	A	64	B
30	A	65	B
31	A	66	B
32	B	67	B
33	A	68	B
34	B	69	B
35	B	70	B
活性范围：A 指示< 1.0 uM，B 指示 1.0 ≤ IC50 < 10 uM，C 指示≥ 10 uM			

[0512]

表 5. 通过 M-NFS-60 存活力测定法确定的细胞 CSF1R 活性（续）

化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
71	B	107	B
72	B	108	A
73	B	109	A
74	B	110	A
75	B	111	B
76	B	112	B
77	B	113	B

[0513]

78	B	114	B
79	B	115	B
80	B	116	B
81	B	117	A
82	B	118	B
83	B	119	B
84	B	120	B
85	B	121	A
86	B	122	B
87	B	123	B
88	B	124	B
89	B	125	C
90	A	126	B
91	A	127	C
92	A	128	B
93	A	129	C
94	B	130	B
95	B	131	B
96	B	132	C
97	B	133	B
98	B	134	C
99	B	135	C
100	B	136	B
101	B	137	B
102	B	138	B
103	B	139	B
104	C	140	B
105	A	141	C
106	A	142	B
活性范围：A 指示< 1.0 uM，B 指示 1.0 ≤ IC50 < 10 uM，C 指示≥ 10			

[0514]

uM

[0515]

表 5. 通过 M-NFS-60 存活力测定法确定的细胞 CSF1R 活性（续）			
化合物编号	CSF1R	化合物编号	CSF1R
143	B	162	B
144	C	163	B
145	A	164	C
146	B	165	B
147	B	166	B
148	B	167	B
149	B	168	A
150	B	169	A
151	A	170	A
152	A	171	C
153	A	172	C
154	B	173	B
155	B	174	C
156	B	175	A
157	B	176	B
158	B	177	B
159	C	178	A
160	C	179	A
161	B		
活性范围：A 指示< 1.0 uM，B 指示 1.0 ≤ IC50 < 10 uM，C 指示≥ 10 uM			

[0516]

表 6. 通过 Ba/F3 测定法确定的细胞 Axl 和 Mer 活性			
化合物编号	Axl	Mer	CSF1R
4	A	A	A

[0517]

5	A	A	A
7	A	A	A
10	A	A	A
12	A	A	A
15	A	B	B
16	A	A	A
17	A	A	A
18	A	A	A
29	A	A	A
30	A	A	A
35	C	C	B
活性范围：A 指示< 1.0 uM，B 指示 1.0 ≤ IC50 < 10 uM，C 指示≥ 10 uM			

[0518]

表 7. 通过结合和细胞测定法获得的比较数据

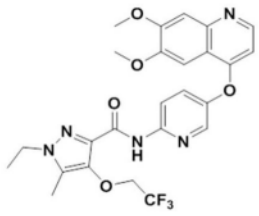
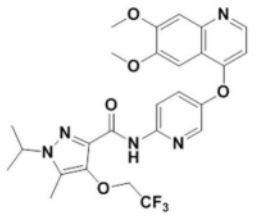
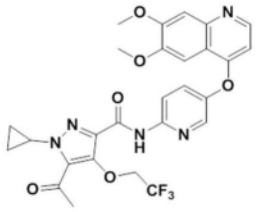
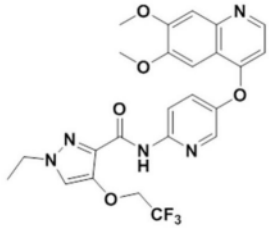
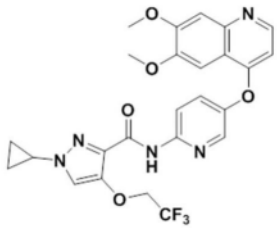
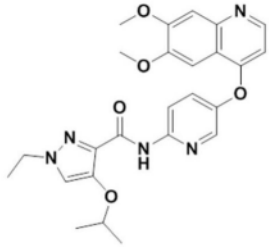
化合物编号	结合活性		细胞活性
	Axl (Kd, nM)	Mer (Kd, nM)	Axl (H1299) (IC50, nM)
化合物 22*	104	73	>3000
化合物 16**	19	12	44
化合物 27*	64	11	190
化合物 4**	1.1	1.6	3.4
化合物 48*	19	3.7	183
化合物 92**	1.4	1.3	3.9
化合物 64*	60	3.2	337
化合物 10**	3.2	0.2	5.2

[0519] *:WO2016/166250的化合物

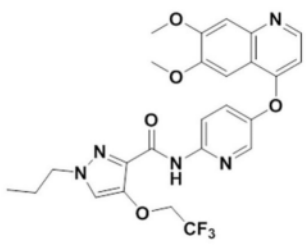
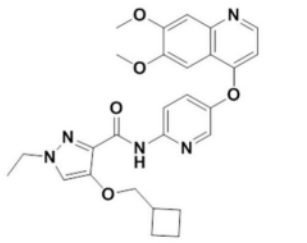
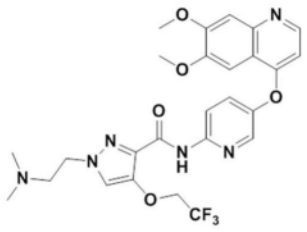
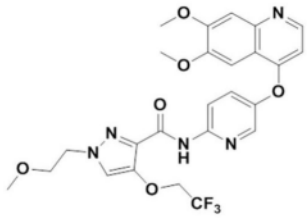
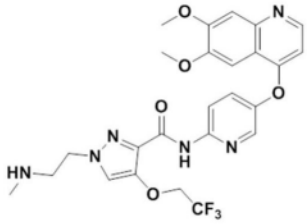
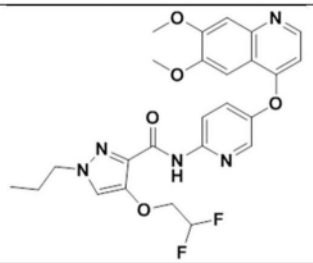
[0520] **:本发明的化合物

[0521]

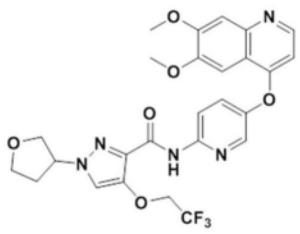
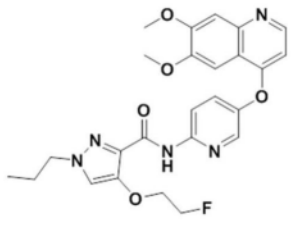
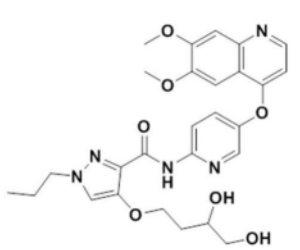
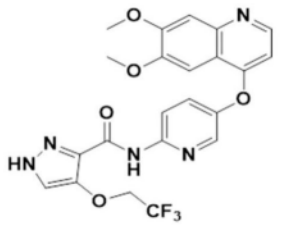
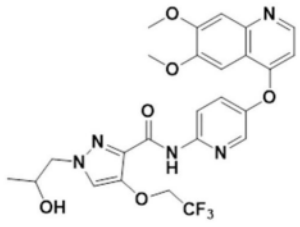
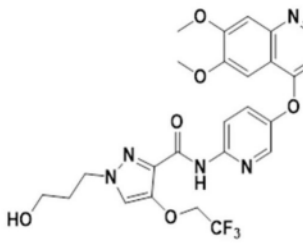
表 8. 化合物 1-179 在其结构和相应特征方面的概述

化合物号	结构	特征性数据
1		黄色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.59 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.73 (2H, q, J = 9.2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 532.1[M + H]+.
2		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.60 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.73 (2H, q, J = 9.2 Hz), 4.54-4.65 (1H, M), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.43 (6H, d, J = 6.4 Hz); LCMS: 96.9%, MS (ESI): m/z 546.1[M + H]+.
3		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.25 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.40 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.99 (2H, q, J = 9.2 Hz), 4.30-4.45 (1H, M), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.30 – 1.40 (2H, M), 0.90-1.10 (2H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 572.1 [M + H]+
4		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.53 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s) 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.78 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 3.95 (6H, s), 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 518.1 [M + H]+.
5		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.58 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.76 (2H, q, J = 8.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.78-3.87 (1H, M), 1.11 - 1.18 (2H, M), 0.99 - 1.07 (2H, M); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 530.1 [M + H]+.
6		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.58 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 - 7.89 (2H, M), 7.54 (1 H, s), 7.41 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.35-4.46 (1H, M), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.36 (6 H, d, J = 6.0 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 478.1 [M + H]+.

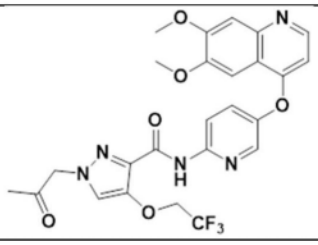
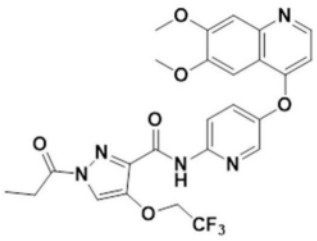
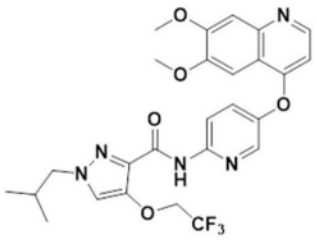
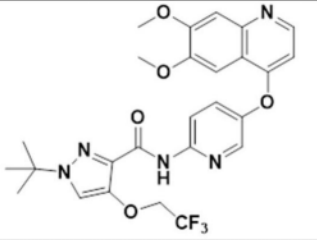
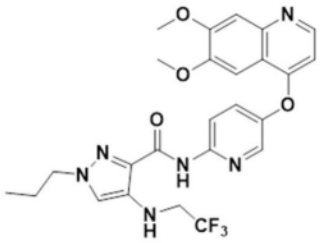
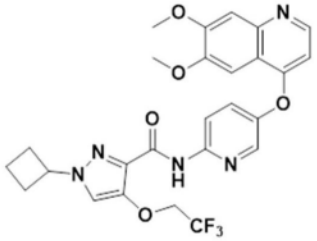
[0522]

7		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.51 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s) 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.78 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 1.81-1.86 (2H, M), 0.86 (3H, t, J = 7.6 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 532.1 [M + H]+.
8		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.59 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34-8.39 (2H, M), 7.83-7.88 (2H, M), 7.53 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.03 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.72-2.84 (1H, M), 2.05-2.11 (2H, M), 1.87-1.98 (4H, M), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 504.1[M+ H]+.
9		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.56 (1H, brs), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.40 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.75 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.20-4.35 (2H, M), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 2.65-2.90 (2H, M), 2.10-2.35 (6H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 583.1 [M + Na]+.
10		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz): 9.54 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.56 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.79 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.75 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.26 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 548.1 [M+ H]+.
11		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.57 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.76 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.0 Hz),3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.90 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.29 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 569.1 [M + Na]+
12		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.48 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.20-6.70 (2H, M), 4.25-4.44 (2H, M), 4.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 1.75-1.90 (2H, M), 0.85 (2H, t, J = 7.6 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 514.1 [M + H]+.

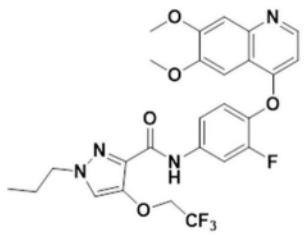
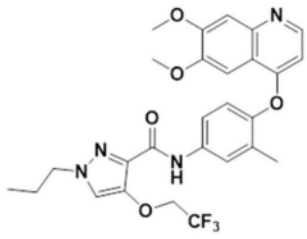
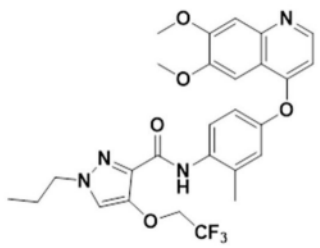
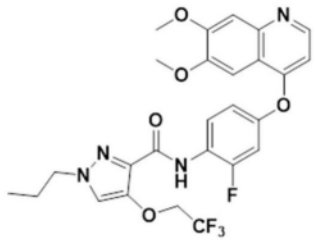
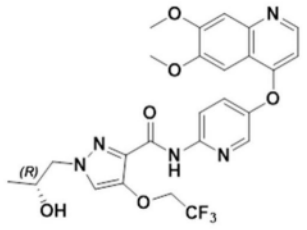
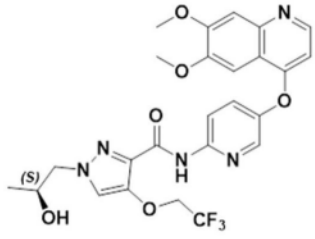
[0523]

13		白色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.02 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.56 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.02-5.08 (1H, M), 4.79 (2H, q, J = 8.8 Hz), 3.90-4.05 (9H, M), 3.81-3.83 (1H, M), 2.30-2.38 (2H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 560.1[M + H]+.
14		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.52 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.84-7.89 (2H, M), 7.54 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.69-4.85 (2H, M), 4.25-4.36 (2H, M), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.95 (6H, d, J = 2.8 Hz), 1.79-1.88 (2H, M), 0.86 (3H, t, J = 7.6 Hz); LCMS: 96.7%, MS (ESI): m/z 496.1 [M + H]+ .
15		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.55 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.31-8.41 (2H, M), 7.80-7.90 (2H, M), 7.54 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.64-3.73 (1H, M), 3.35-3.44 (2H, M), 1.95-2.07 (1H, M), 1.79-1.89 (2H, M), 1.64-1.77 (1H, M), 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 538.2 [M + H]+ .
16		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13.84 (1H, brs), 13.40 (1H, brs), 9.61 (1H, brs), 9.29 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.40 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2 Hz), 5.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.77 (1H, q, J=8.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 490.0 [M + H]+ .
17		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.30 (1H, s), 8.48-8.53 (2H, M), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.62 (1H, dd, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.49 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.28-4.34 (1H, M), 4.16-4.20 (1H, M), 4.07 (6H, s), 3.88-4.04 (1H, M), 1.29 (3H, d, J= 6.4 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 548.1 [M + H]+.
18		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.54 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.77 (2H, q, J = 9.2 Hz), 4.67 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.42 (2H, q, J = 5.6 Hz), 1.92-2.05 (2H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 548.1 [M + H]+.

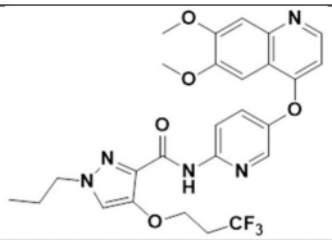
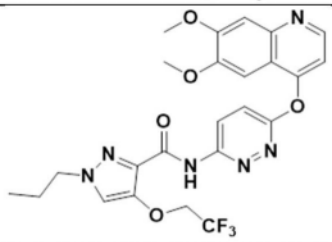
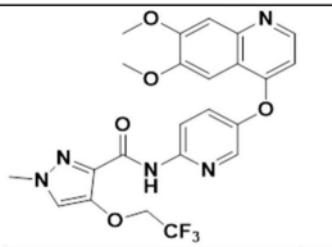
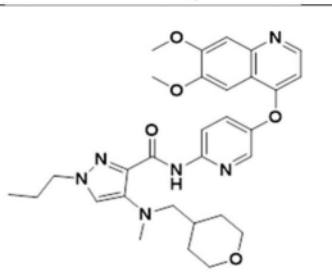
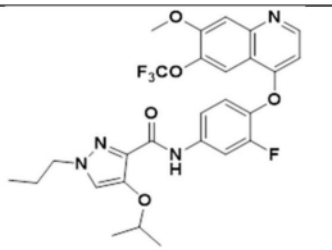
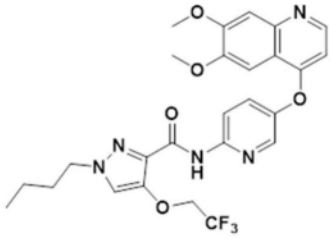
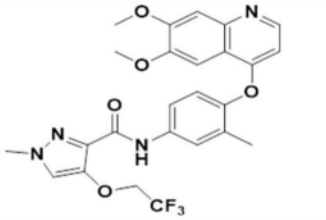
[0524]

19		微黄色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.29 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.94 (2H, s), 4.57 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.07 (6H, s), 2.25 (3H, s); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 546.0 [M + H]+ .
20		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.33 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.89 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.19-1.21 (3H, M); LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 546.1 [M + H]+ .
21		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.36 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J= 8.8, 2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.31 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.56 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.07 (6H, s), 3.90 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.21-2.27 (1H, M), 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 546.1 [M + H]+.
22		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.50-8.53 (2H, M), 8.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.45-7.46 (2H, M), 6.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.56 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.07-4.08 (6H, M), 1.62 (6H, s); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 546.1 [M + H]+.
23		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.24 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.72 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.07-4.08 (6H, M), 4.03 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.62-3.68 (2H, M), 1.87-1.94 (2H, M), 0.95 (2H, t, J = 7.6 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 531.1 [M + H]+.
24		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) : δ 9.58 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.82-4.91 (1H, M), 4.78 (2H, q, J = 8.8 Hz), 3.95 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.31-2.47 (4H, M), 1.75-1.89 (2H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 544.1 [M + H] +.

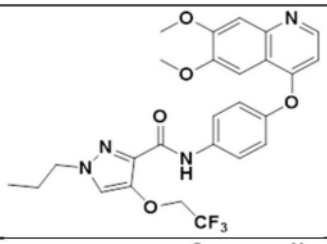
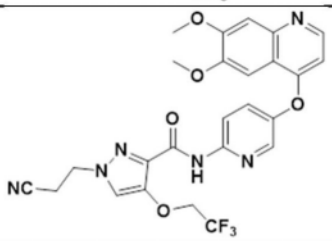
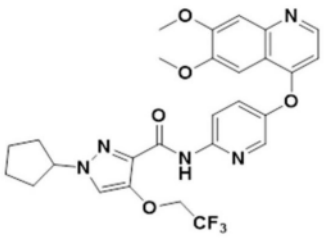
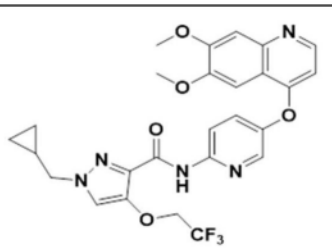
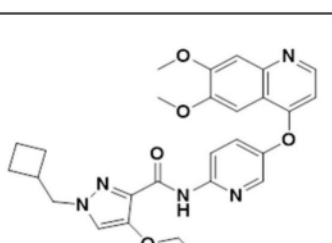
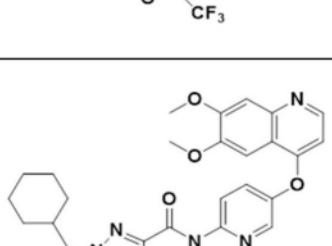
[0525]

25		白色泡沫；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.24 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 13.6, 2.0 Hz), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.47-7.40 (2H, M), 6.46 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.70 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.95 (6H, s), 1.89-1.80 (2H, M), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 549.1 [M + H]+ .
26		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.89 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.70 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.95 (6H, s), 2.1 (3H, s), 1.89-1.80 (2H, M), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 545.1 [M + H]+.
27		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.21 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.92 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (2H, q, J = 9.2 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 2.8 (3H, s), 1.89-1.78 (2H, M), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 545.1 [M + H] +.
28		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.4 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.05 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.94 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.42-7.35 (2H, M), 7.14 (2H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 1.9-1.76 (2H, M), 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 549.1 [M + H] +.
29		(R)，白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.30 (1H, s), 8.49-8.51 (2H, M), 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.52 (1H, q, J = 8.0 Hz), 4.19-4.20 (1H, M), 4.17-4.19 (1H, M), 4.07 (6H, s), 4.01-4.04 (1H, M), 1.28 (3H, d, J = 6.4 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 548.1 [M + H]+ .
30		(S)，白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 9.30 (1H, s), 8.49-8.51 (2H, M), 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.51 (1H, q, J = 8.4 Hz), 4.19-4.20 (1H, M), 4.17-4.19 (1H, M), 4.07 (6H, s), 4.02-4.04 (1H, M), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 548.1 [M + H]+ .

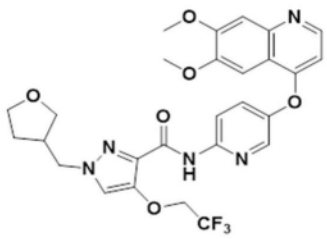
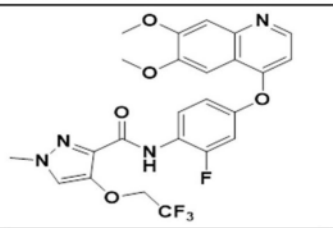
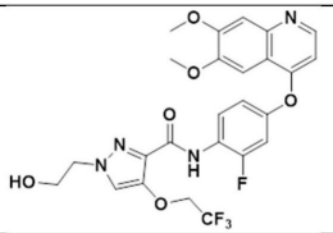
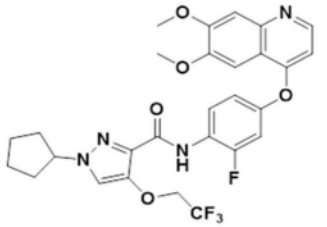
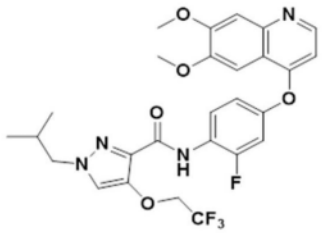
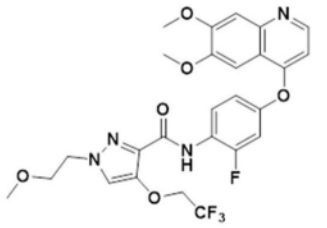
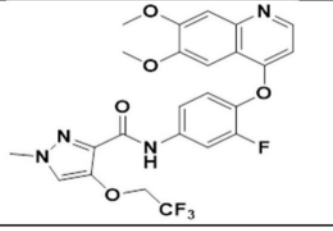
[0526]

31		黄色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.34 (1H, s), 8.49-8.55 (2H, M), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54-7.61 (2H, M), 7.46 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.03-4.11 (8H, M), 2.74 (2H, M), 1.93 (2H, M), 0.95 (3H, t, J = 7.6 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 546.1 [M + H] +.
32		黄色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.69 (s, 1H), 8.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.51 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00-4.10 (m, 8H), 1.89-1.96 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 533.1 [M + H] +.
33		白色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.51 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.77 (2H, q, J = 8.8 Hz), 3.94-3.97 (6H, M), 3.90 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 504.0[M+H]+.
34		白色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 10.83 (1H, s), 8.47-8.63 (2H, M), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53-7.62 (2H, M), 7.45 (1H, s), 7.33 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (3H, s), 4.06 (3H, s), 3.92-4.03 (2H, M), 3.31-3.41 (2H, M), 2.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.78 (3H, s), 1.91-1.99 (2H, M), 1.82-1.91 (1H, M), 1.73-1.82 (3H, M), 1.33-1.41 (2H, M), 0.95 (2H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 561.2 [M + H]+.
35		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.46-7.50 (2H, M), 7.36-7.40 (1H, M), 7.18 (1H, s), 6.34-6.36 (2H, M), 4.35-4.42 (1H, M), 4.11 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.74 (3H, s), 1.89-1.99 (2H, M), 1.47 (6H, d, J = 6.0 Hz), 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 563.1[M+H]+.
36		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (br.s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 1.77-1.85 (m,2H), 1.24-1.33 (m,2H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 546.1[M+H]+.
37		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.4. 8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 517.2[M+H]+.

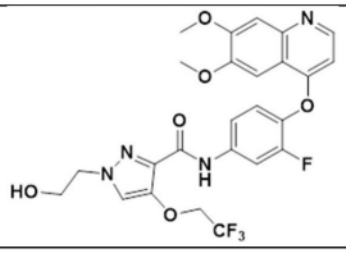
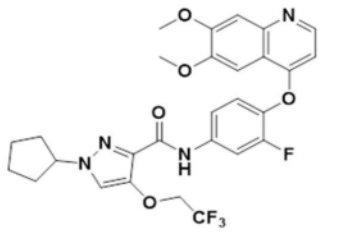
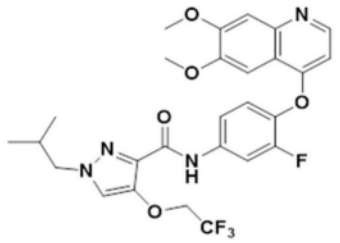
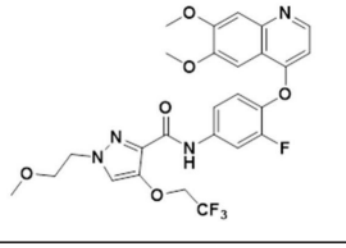
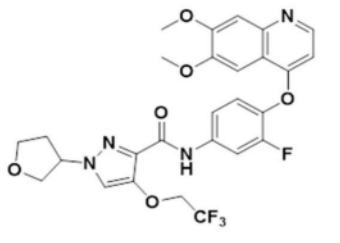
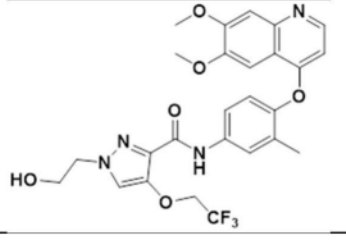
[0527]

38		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07-4.10 (m, 8H), 1.91-1.97 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 95.7%, MS (ESI): m/z 531.1[M+H]+.
39		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 8.48-8.54 (m, 2H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H); LCMS: 94.1%, MS (ESI): m/z 543.2[M+H]+.
40		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H); LCMS: 96.4%, MS (ESI): m/z 558.2[M+H]+.
41		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.51 (s, 1H), 8.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28-1.35 (m, 1H), 0.73-0.78 (m, 2H), 0.44-0.48 (m, 2H); LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z 544.3[M+H]+.
42		灰白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 4H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 558.3[M+H]+.
43		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz 1H), 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.94 (m, 1H), 1.75-1.80 (m, 3H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.21-1.30 (m, 3H), 0.99-1.02 (m, 2H); LCMS: 96.3%, MS (ESI): m/z 586.3[M+H]+.

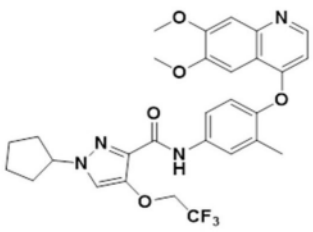
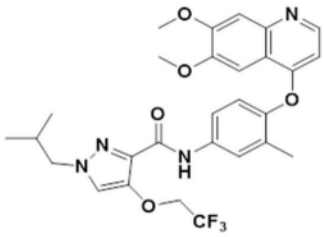
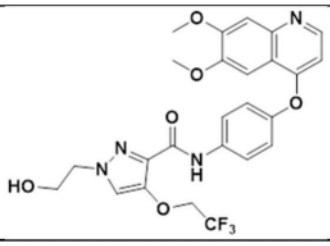
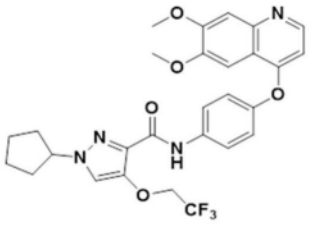
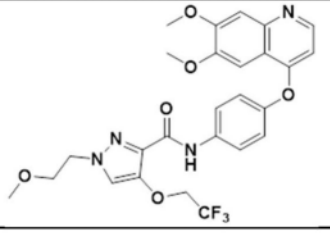
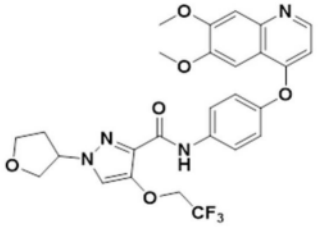
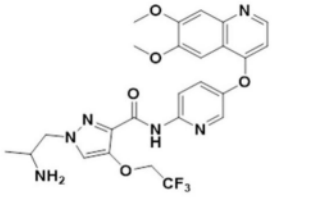
[0528]

44		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.92-3.99 (s, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H); LCMS: 96.2%, MS (ESI): m/z 574.2[M+H]+.
45		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.68-6.69 (m, 1H), 4.42-4.48 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 521.2[M+H]+.
46		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 8.00 Hz, 2H), 4.31-4.34 (m, 2H) 4.20 (s, 3H) 4.12-4.13 (m, 5H), 2.41 (s, 1H); LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 551.2[M+H]+.
47		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.00 (br s, 1H), 8.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.16 – 2.25 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H); LCMS: 96.2%, MS (ESI): m/z 575.2[M+H]+.
48		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 563.2[M+H]+.
49		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 565.3[M+H]+.
50		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 521.2[M+H]+.

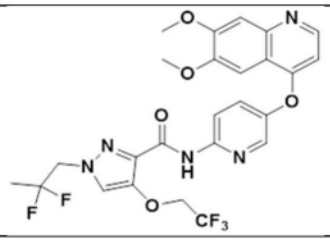
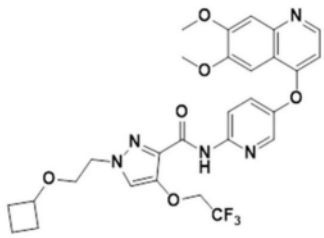
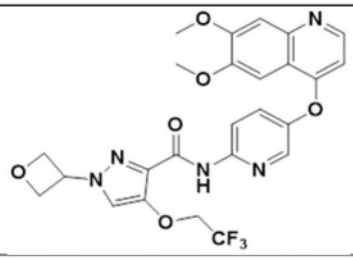
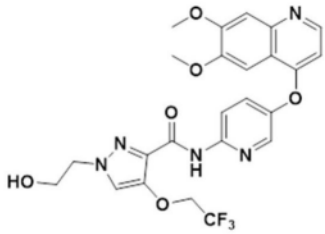
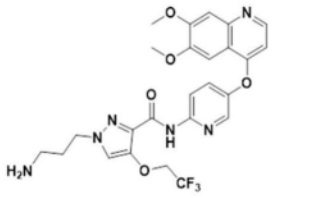
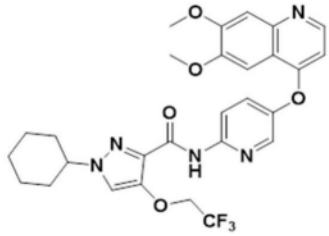
[0529]

51		灰色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 12.10, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.00-4.02 (m, 5H); LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 551.2[M+H]+.
52		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.79 (s, 1H), 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H); LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 575.2[M+H]+.
53		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.40-8.48 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.22 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 563.2[M+H]+.
54		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4,12.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H); LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 565.2[M+H]+.
55		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16-4.22 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H); LCMS: 94.1%, MS (ESI): m/z 577.2[M+H]+.
56		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4. 14-4.19 (m, 3H), 4.09-4.12 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 547.2[M+H]+.

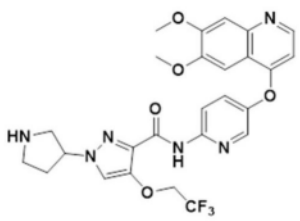
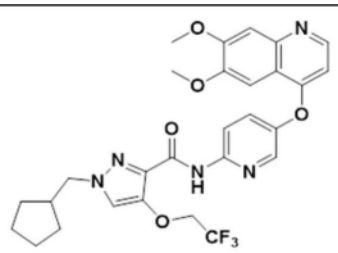
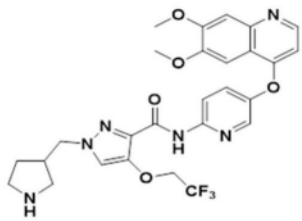
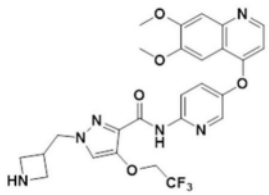
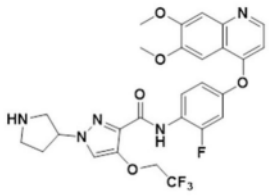
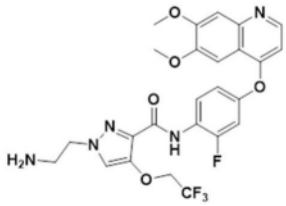
[0530]

57		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.37 (s,1H) 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (q, J =6.8 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 5H), 2.04-2.05 (m, 2H), 1.91-1.92 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 2H); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 571.2[M+H]+.
58		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.22 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 559.3[M+H]+.
59		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.40-8.50 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10-4.12 (m, 5H), 1.26 (s, 1H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 533.2[M+H]+.
60		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.76 (s, 1H), 8.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2 H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H); LCMS: 95.0%, MS (ESI): m/z 557.2[M+H]+.
61		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 547.2[M+H]+.
62		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.67 (s, 1H), 8.38-8.47 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.48 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 5H), 4.04 (s, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H); LCMS: 94.4%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
63		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40-4.56 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 547.2[M+H]+.

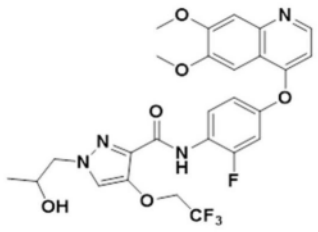
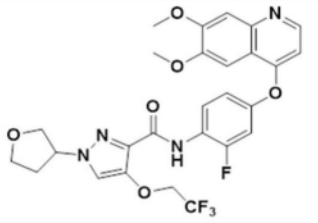
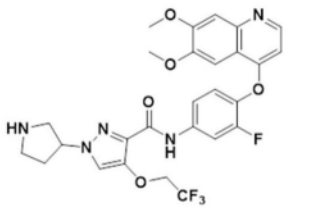
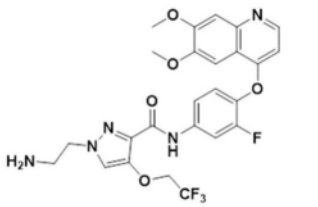
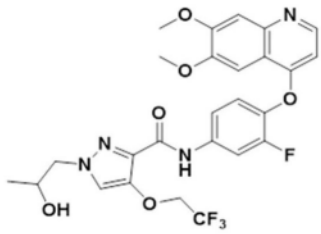
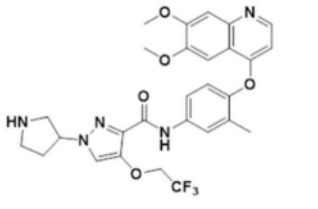
[0531]

64		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.40-8.59 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63-4.70 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 1.67 (t, J = 18.8 Hz, 3H); LCMS: 96.9%, MS (ESI): m/z 568.3[M+H]+.
65		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.34 (s, 1H), 8.49-8.54 (m, 2H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 588.3[M+H]+.
66		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.43-8.46 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 4H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H); LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 546.1[M+H]+.
67		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (t, J = 4.2 Hz, 2H); LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 534.2[M+H]+.
68		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.01-8.04 (m, 2H), 7.77 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.04 (s, 6H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 547.1[M+H]+.
69		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 1H); LCMS: 96.7%, MS (ESI): m/z 572.2[M+H]+.

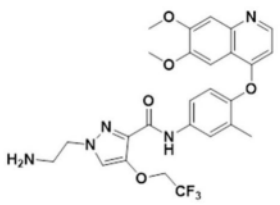
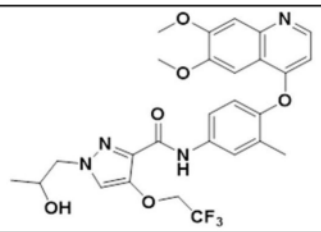
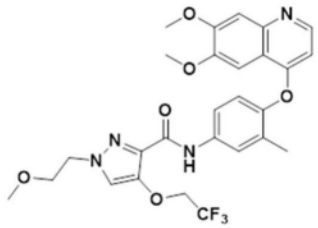
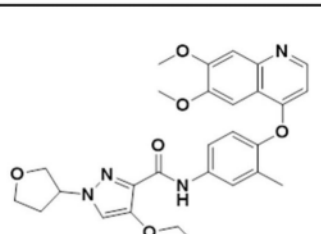
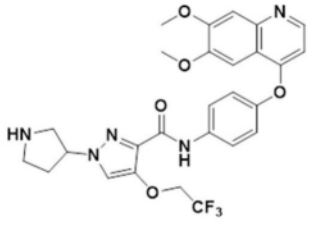
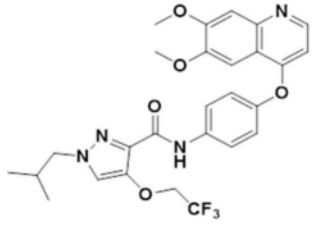
[0532]

70		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.34 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H); LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
71		灰白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 1.61-1.77 (m, 6H), 1.26-1.29 (m, 2H).; LCMS: 97.5%, MS (ESI): m/z 572.2[M+H]+.
72		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 3.06-3.08 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 573.2[M+H]+.
73		HCl 盐，白色固体；1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.73 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 8H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H); LCMS: 99.0%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
74		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.53-3.76 (m, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H); LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 576.2[M+H]+.
75		HCl 盐，灰白色固体；^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS: 99.0%, MS (ESI): m/z 550.2[M+H]+.

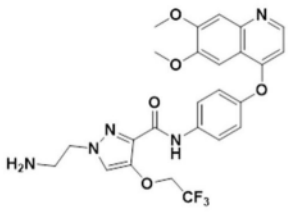
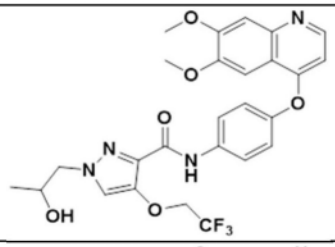
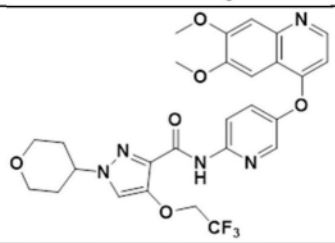
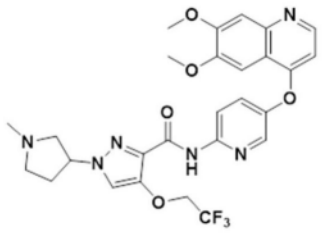
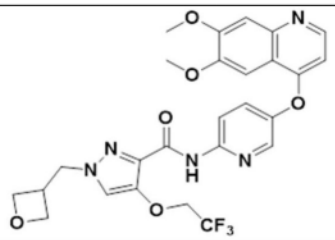
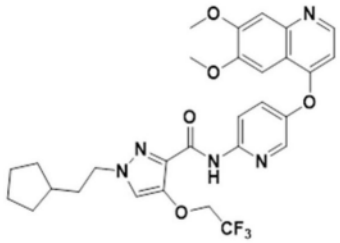
[0533]

76		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 565.2[M+H]+.
77		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.98-5.06 (m,1H), 4.52 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07-4.21 (m, 8H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H),2.31-2.35 (m, 1H); LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 577.2[M+H]+.
78		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.64-4.87 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 1 H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.40-2.41 (m, 1H); LCMS: 95.7%, MS (ESI): m/z 576.2[M+H]+.
79		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.71 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 3H, NH2.HCl), 8.21 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H); LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 550.2[M+H]+.
80		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 565.2[M+H]+.
81		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, 3H), 7.85 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.25 (s, 3H); LCMS: 98.5%, MS (ESI): m/z 572.2[M+H]+.

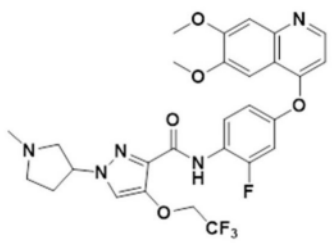
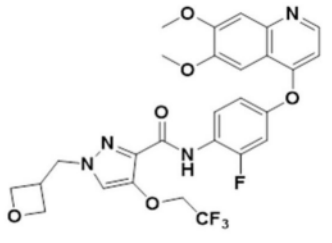
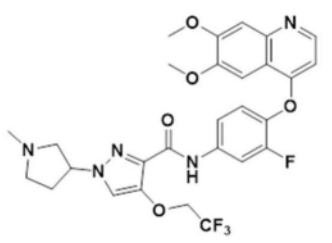
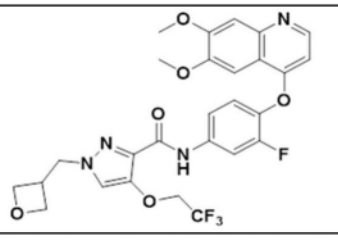
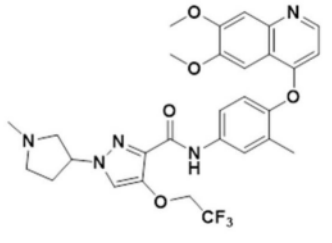
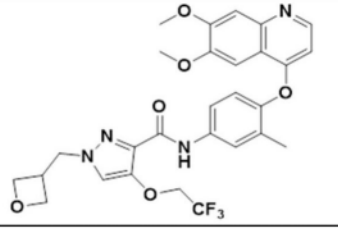
[0534]

82		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.33 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 3H, NH2.HCl), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.49 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 546.2[M+H]+.
83		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43 (q, J = 8.4 Hz,, 2H), 4.24 (br.s., 1H), 4.09-4.14 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 561.2[M+H]+.
84		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 561.2[M+H]+.
85		黄色固体；1H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 4.48 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12-4.13 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.10 (s, 3H); LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 573.3[M+H]+.
86		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.00 (m, J = 9.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H); LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 558.2[M+H]+.
87		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); LCMS: 99.6%, MS (ESI): m/z 545.3[M+H]+.

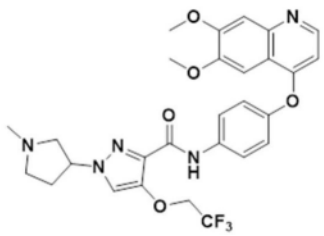
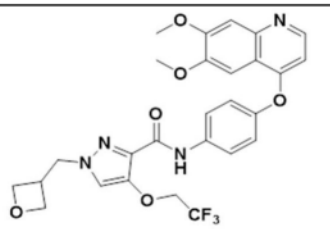
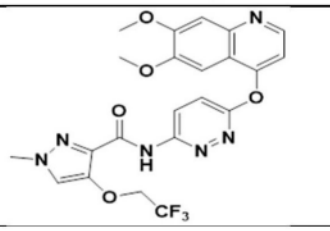
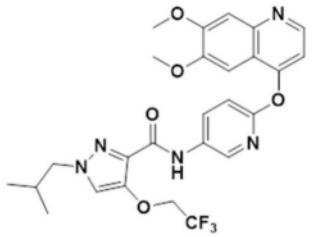
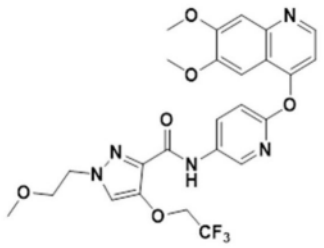
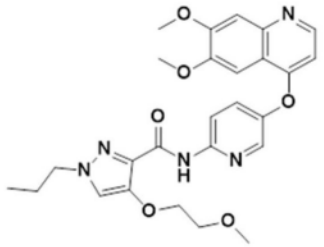
[0535]

88		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.41 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H, NH2.HCl), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 6H), 3.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 532.2[M+H]+.
89		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.03-4.08 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 547.2[M+H]+.
90		白色固体；1H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.43-8.46 (m, 2H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.0-4.50 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.55-3.62 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 4H); LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 574.2[M+H]+.
91		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07-4.08 (m, 6H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.62 (s, 2H); LCMS: 95.2%, MS (ESI): m/z 573.3[M+H]+.
92		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.41-8.48 (m, 2H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H),4.00 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H); LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 560.1[M+H]+.
93		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 1.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.13-1.25 (m, 2H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 586.3[M+H]+.

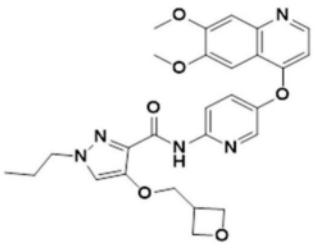
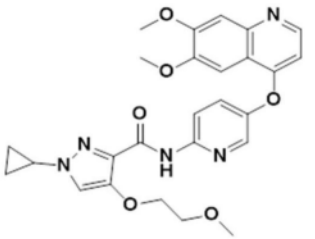
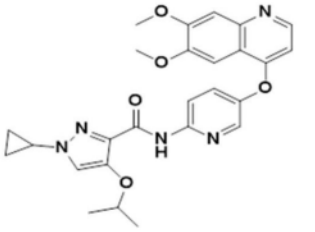
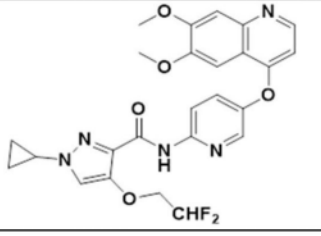
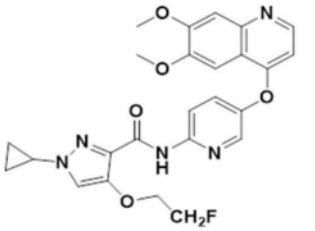
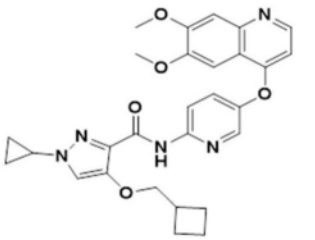
[0536]

94		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.89 (s, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.89-4.93 (m, 1H), 4.54 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 5H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H); LCMS: 95.5%, MS (ESI): m/z 590.3[M+H]+.
95		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 1H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 577.1[M+H]+.
96		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 5H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.55-1.73 (m, 2H); LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 590.3[M+H]+.
97		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.54-4.65 (m, 4H), 4.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.50-3.63 (m, 1H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 577.2[M+H]+.
98		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.55 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 4H); LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 586.3[M+H]+.
99		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.55-4.66 (m, 4H), 4.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.50-3.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 573.2[M+H]+.

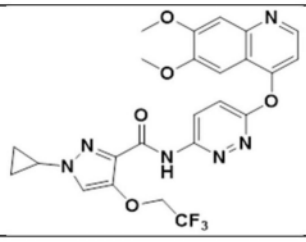
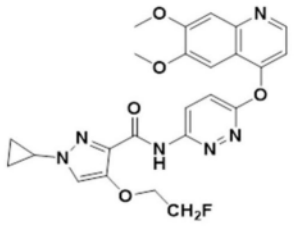
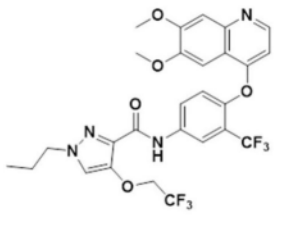
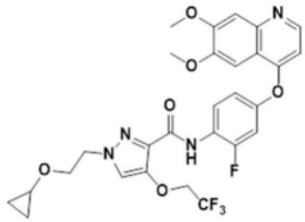
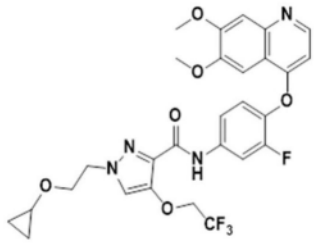
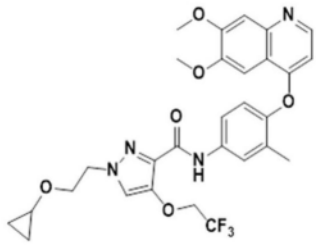
[0537]

100		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.56 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 6H), 2.97-3.03 (m, 2H), 2.76-2.78 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 5H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H); LCMS: 97.9%, MS (ESI): m/z 572.3[M+H]+.
101		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.55-4.65 (m, 4H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (br s, 3H), 4.00 (br s, 3H), 3.50-3.63 (m, 1H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
102		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.79 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.58-7.61 (m 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 4.53 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 505.2[M+H]+.
103		白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.32 (s,1H), 8.75-8.76 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 546.3[M+H]+.
104		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.49-8.53 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 6.88-6.89 (m, 2H), 4.59 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.40 (d, J = 3.6 Hz , 3H), 3.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.78-3.80 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 548.2[M+H]+.
105		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.15-4.16 (m, 5H), 4.10 (s, 3H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 508.2[M+H]+.

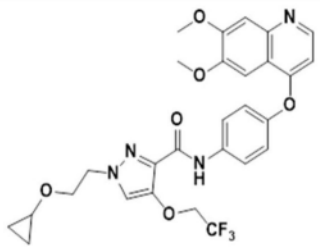
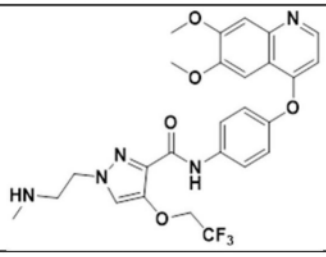
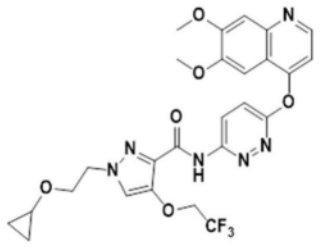
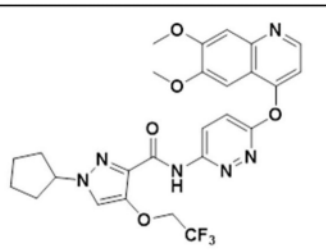
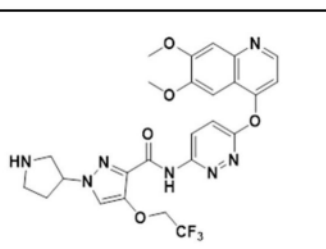
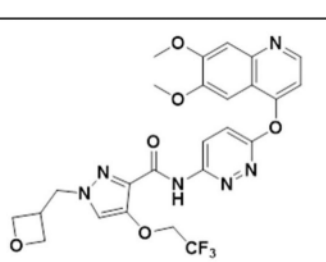
[0538]

106		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.46-8.48 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.8, 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 2H), 4.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.52-3.68 (s, 1H), 1.92-1.98 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 99.5%, MS (ESI): m/z 520.1[M+H]+.
107		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 4.4, 5.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H); LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 506.1[M+H]+.
108		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.05-1.12 (m, 2H); LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 490.2[M+H]+.
109		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30-8.37 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11-6.40 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.11-1.15 (m, 2H); LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 512.3[M+H]+.
110		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.86-4.88 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 3 H), 4.12 (s, 3H), 3.78-3.81 (m, 1H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.08-1.13 (m, 2H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 494.2[M+H]+.
111		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.00 (br s, 4H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 2H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 516.2[(M+H)]+.

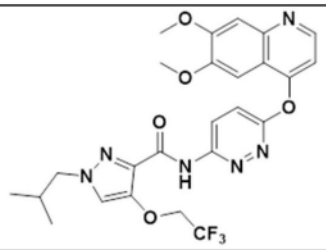
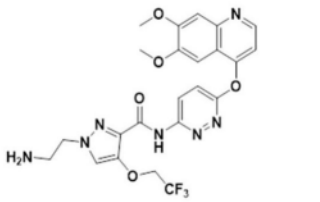
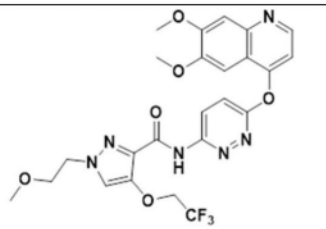
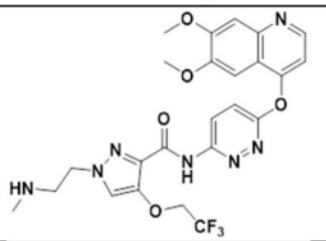
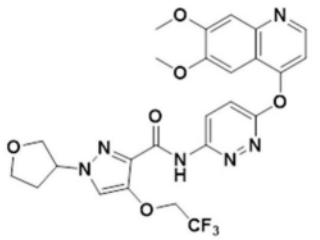
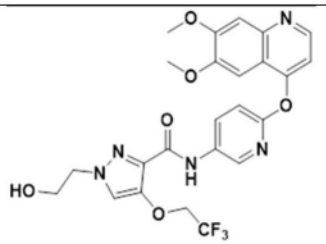
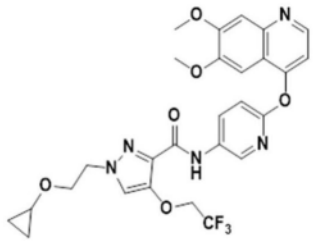
[0539]

112		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 1.20-1.24 (m, 2H), 1.05-1.10 (m,2H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 531.2[(M+H)]+.
113		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 8.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.86-4.88 (m, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 2H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 495.2 [(M+H)]+.
114		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16-4.19 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 98.7%, MS (ESI): m/z 599.2[(M+H)]+.
115		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 0.46-0.48 (m, 4H); LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 591.2[(M+H)]+.
116		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 0.46-0.48 (m, 4H); LCMS: 95.7%, MS (ESI): m/z 591.2[(M+H)]+.
117		浅黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4,8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.44-0.50 (m, 4H); LCMS: 96.7%, MS (ESI): m/z 587.2[(M+H)]+.

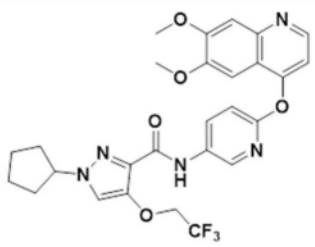
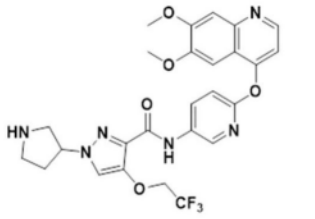
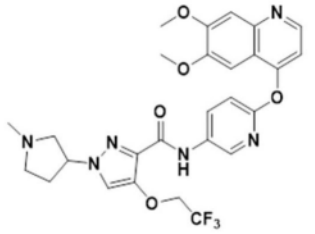
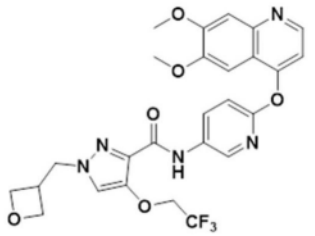
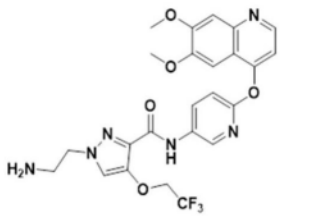
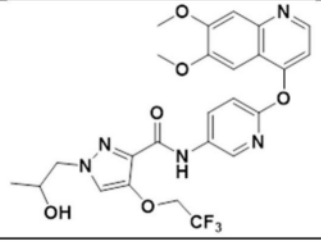
[0540]

118		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31-3.35 (m, 1H), 0.46-0.49 (m, 4H); LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 573.2[(M+H)]+.
119		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS: 94.0%, MS (ESI): m/z 546.2[(M+H)]+.
120		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21-3.24 (m, 1H), 0.33-0.35 (m, 4H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 575.2[(M+H)]+.
121		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.21-4.77 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.08-2.09 (m, 2H), 1.93-1.94 (m,2H), 1.76-1.77 (m, 2H); LCMS: 93.2%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
122		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H); LCMS: 97.5%, MS (ESI): m/z 560.2[M+H]+.
123		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84-4.86 (m, 2H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 1H); LCMS: 96.0%, MS (ESI): m/z 561.0[M+H]+.

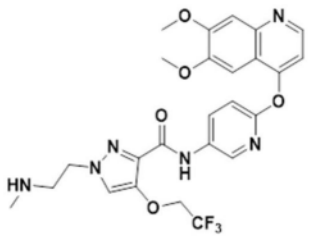
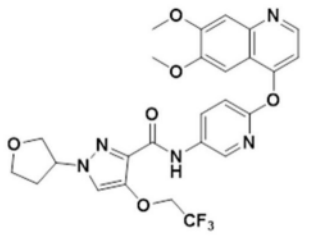
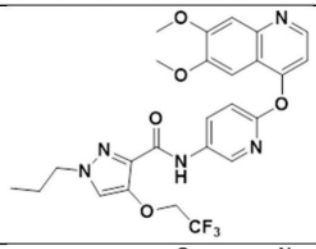
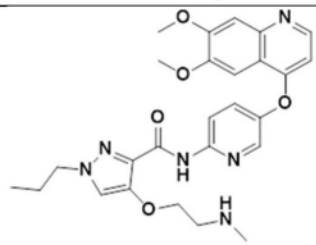
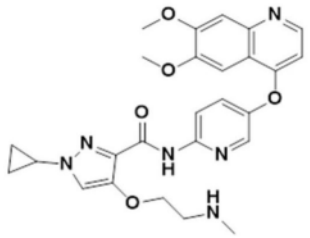
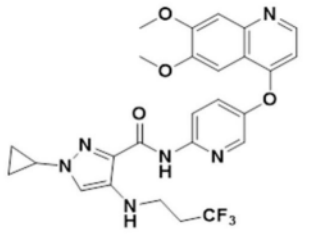
[0541]

124		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 547.2[M+H]+.
125		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.66 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H); LCMS: 96.3%, MS (ESI): m/z 534.2[M+H]+.
126		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.80-8.83 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.64 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H); LCMS: 93.4%, MS (ESI): m/z 549.2[M+H]+.
127		HCl 盐，灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.68 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 548.2[(M+H)]+.
128		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.64 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 5H), 4.09 (s, 3H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 561.2[M+H]+.
129		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 534.2[M+H]+.
130		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 0.45-0.47 (m, 4H); LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 574.2[(M+H)]+.

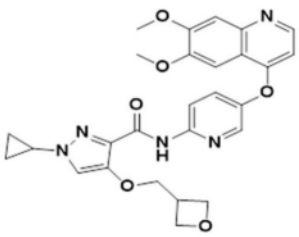
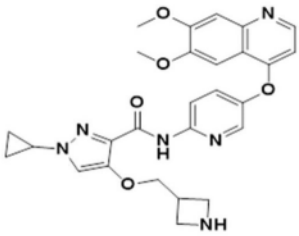
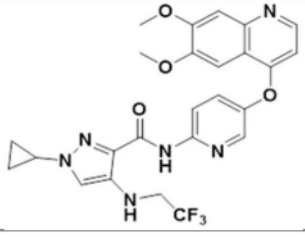
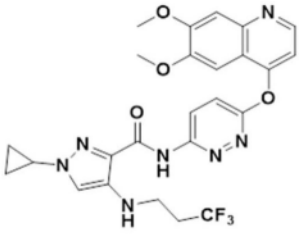
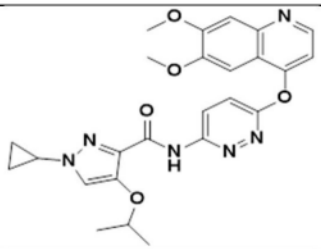
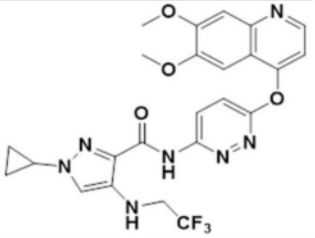
[0542]

131		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 1.92-1.93 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 558.2[M+H]+.
132		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 2.4,8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.39-2.41 (m, 1H); LCMS: 96.1%, MS (ESI): m/z 559.2[M+H]+.
133		黄色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11.02 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29-5.32 (m, 1H), 4.70 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.90-2.91 (m, 3H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H); LCMS: 95.4%, MS (ESI): m/z 573.3[M+H]+.
134		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.55-4.62 (m, 4H), 4.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 1H).; LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 560.2[M+H]+.
135		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H); LCMS: 93.6%, MS (ESI): m/z 533.2[M+H]+.
136		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.03-4.08 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 548.2[M+H]+.

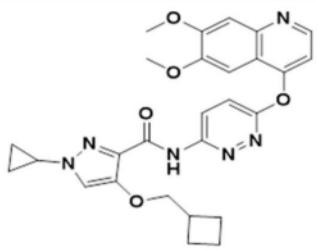
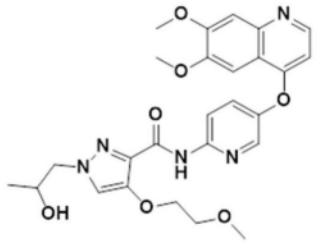
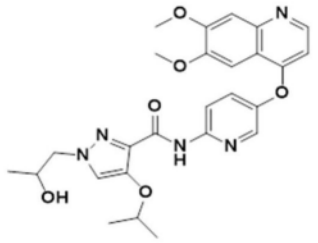
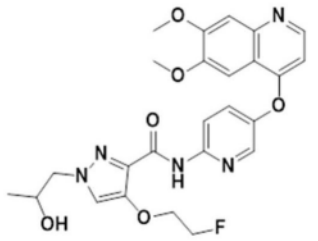
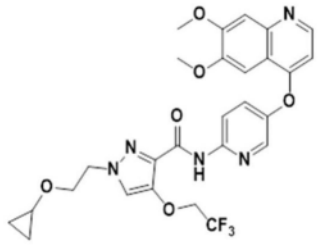
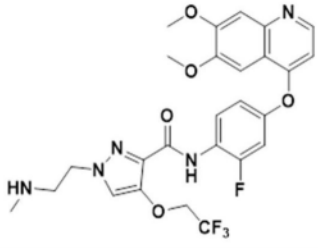
[0543]

137		HCl 盐，灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS: 96.6%, MS (ESI): m/z 547.2[(M+H)]+.
138		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H),7.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 4.60-4.62 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.37-2.40 (m, 1H); LCMS: 96.1%, MS (ESI): m/z 560.0[M+H]+.
139		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 1.93-1.95 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 99.5%, MS (ESI): m/z 532.2[M+H]+.
140		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 99.8%, MS (ESI): m/z 507.3[M+H]+.
141		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.08-1.13 (m, 2H); LCMS: 94.9%, MS (ESI): m/z 505.3[M+H]+.
142		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J =6.4 Hz, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 1.25-1.27 (m, 2H), 1.10-1.12 (m, 2H); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 543.2[M+H]+.

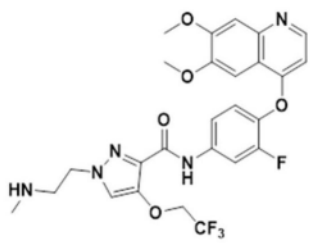
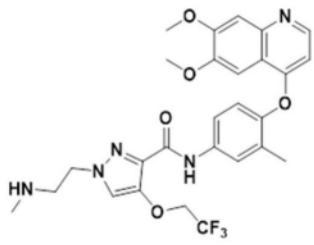
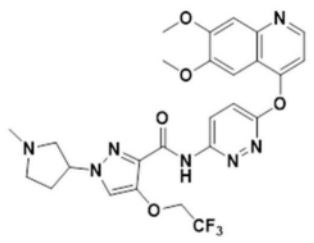
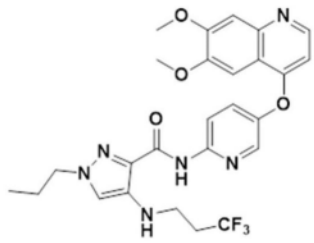
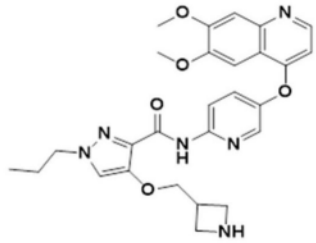
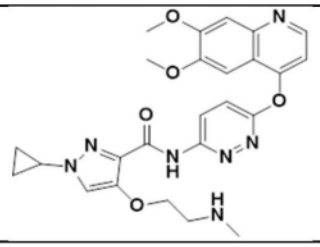
[0544]

143		白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71-4.74 (m, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.39-3.55 (m, 1H), 1.13-1.14 (m, 2H), 1.02-1.04 (m, 2H); LCMS: 99.3%, MS (ESI): m/z 518.1[M+H]+.
144		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.20-4.24 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.37-3.38 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H); LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 517.2[M+H]+.
145		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.69-9.70 (m, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.06-1.08 (m, 2H); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 529.2[M+H]+.
146		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01-7.02 (m, 2H), 5.21 - 5.37 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 2H); LCMS: 99.3%, MS (ESI): m/z 544.2[M+H]+.
147		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.19-1.22 (m, 2H), 1.06-1.09 (m, 2H).; LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 491.2[M+H]+.
148		黄色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 8.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.54 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 3H), 1.11-1.16 (m, 2H), 0.96-1.01 (m, 2H); LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 530.2[M+H]+.

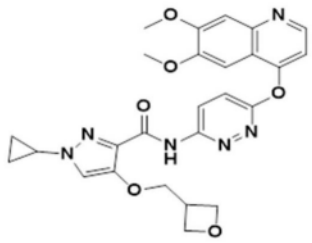
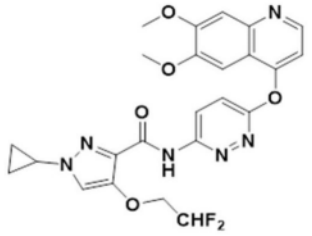
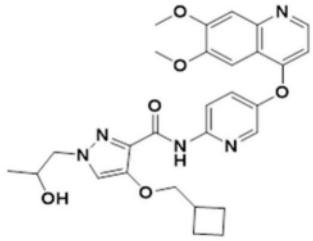
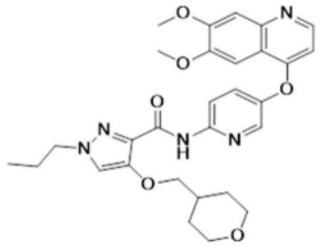
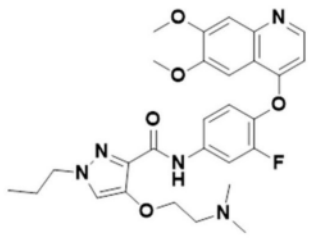
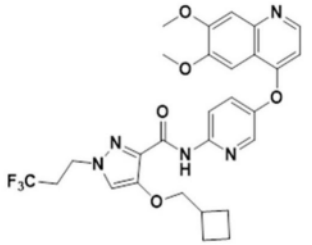
[0545]

149		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 5H), 3.74-3.79 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 4H), 1.20-1.24 (m, 2H), 1.07-1.10 (m,2H); LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 517.3[(M+H)]+.
150		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 2 H), 4.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 3.97 - 4.05 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 3.2, 4.8 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 524.2[(M+H)]+.
151		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.20-4.23 (m, 1H), 4.07 (d, 6H), 3.04-4.06 (m, 1H), 2.66 (br, s, 1H), 1.47 (d, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS: 99.6%, MS (ESI): m/z 508.2[(M+H)]+.
152		白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J =3.6 Hz 1H), 4.71 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 4.02-4.03 (m, 1H), 1.08 (d, J = 5.2 Hz, 3H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 512.2 [M+H]+.
153		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 0.46-0.47 (m, 4H); LCMS: 97.9%, MS (ESI): m/z 574.2[(M+H)]+.
154		HCl 盐，白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 564.2[(M+H)]+.

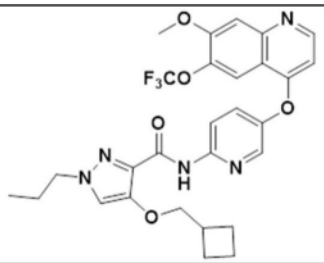
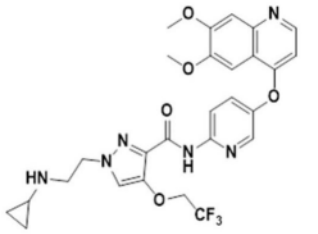
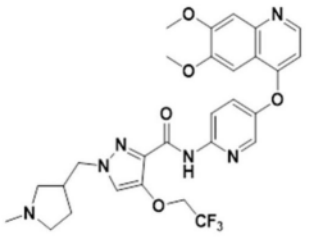
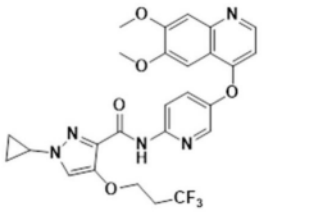
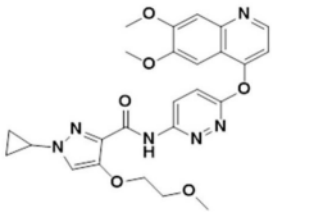
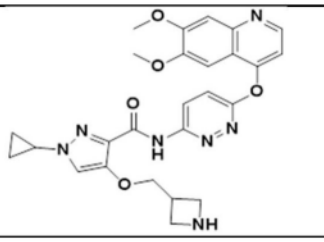
[0546]

155		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (s, 1H),7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 564.2[(M+H)]+.
156		HCl 盐，灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s,1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 560.2[(M+H)]+.
157		灰白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.61 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 5H), 2.27-2.28 (m, 1H); LCMS: 97.8%, MS (ESI): m/z 574.2[M+H]+.
158		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z 545.2[M+H]+.
159		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (D_2O, 400 MHz): δ 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.98-4.00 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.28-3.47 (m, 1H), 1.72-1.74 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 519.1[M+H]+.
160		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.83-8.87 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.49 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 2H); LCMS: 96.4%, MS (ESI): m/z 506.2[M+H]+.

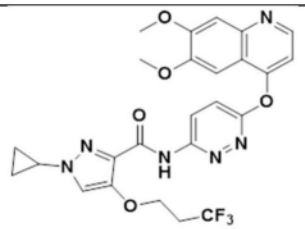
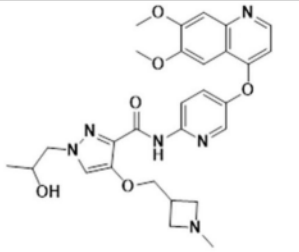
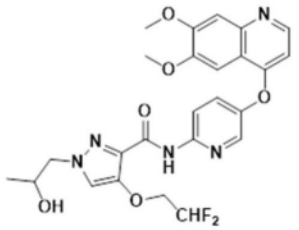
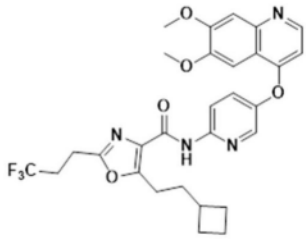
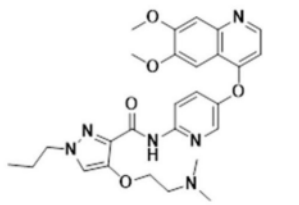
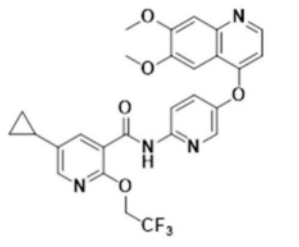
[0547]

161		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.35-3.53 (m, 1H), 1.17-1.30 (m, 1H), 1.01-1.12 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 2H); LCMS: 98.5%, MS (ESI): m/z 519.2 [M + H]+.
162		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.10-6.42 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.77-3.97 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.22-1.24 (m, 2H), 1.08-1.10 (m, 2H); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 513.2[(M+H)]+.
163		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.06-4.19 (m, 11H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H); HPLC: 96.0%, MS (ESI): m/z 534.3[(M+H)]+.
164		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.00-4.14 (m, 4H), 3.49-3.55 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LCMS: 96.2%, MS (ESI): m/z 548.3[(M+H)]+.
165		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.29 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 13.2, 2.0 Hz), 7.91 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.54-7.61 (1H, M), 6.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.31-4.37 (2H, M), 4.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (6H, s), 3.48-3.66 (2H, M), 2.90 (6H, d, J = 4.8 Hz), 1.80-1.92 (2H, M), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 95.7%, MS (ESI): m/z 538.2 [M + H]+.
166		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.84 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.51-8.57 (1H, M), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.63-7.72 (2H, M), 7.14 (1H, s), 6.72-6.79 (1H, M), 4.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.19 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.03 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.78-2.94 (3H, M), 2.14-2.23 (2H, M), 1.95-2.03 (4H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 572.2 [M + H]+.

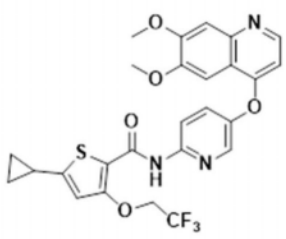
[0548]

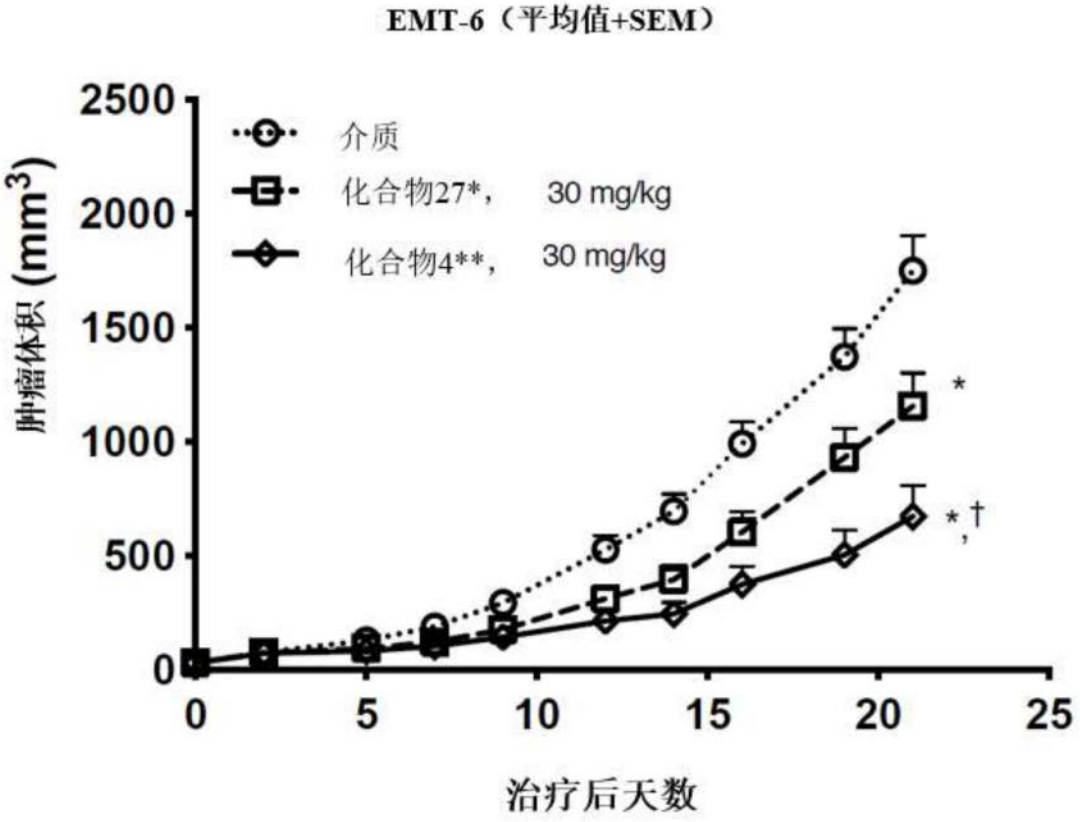
167		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.57 (1H, brs), 8.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.18 (1H, s), 7.51-7.59 (2H, M), 7.15 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.06-4.11 (2H, M), 4.05 (3H, s), 4.01 (1H, d, J = 6.4 Hz), 2.85-2.95 (1H, M), 2.15-2.24 (2H, M), 1.88-2.02 (6H, M), 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): 572.1 m/z [(M+H)]+.
168		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H) ,8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 4H); HPLC: 96.8%, MS (ESI): 573.2 m/z [(M+H)]+.
169		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.43-8.46 (m, 2H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (d. J = 8.4 Hz, 2H), 4.01 (d. J = 3.2 Hz, 6H), 2.66-2.85 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 3H), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H); HPLC: 98.3%, MS (ESI): 544.2 m/z [(M+H)]+.
170		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.45 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 2H); HPLC: 97.9%, MS (ESI): 544.2 m/z [(M+H)]+.
171		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.24-4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.79-3.81 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.19-1.21 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H); HPLC: 97.7%, MS (ESI): 507.2 m/z [(M+H)]+.
172		HCl 盐，黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.81-8.07 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.37-3.38 (m, 1H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.07-1.12 (m, 2H); HPLC: 94.3%, MS (ESI): m/z 518.3[M+H]+.

[0549]

173		黄色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.89 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.07-1.09 (m, 1H); HPLC: 98.6%, MS (ESI): m/z 545.2[M+H]+.
174		白色固体；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 8.54 (d, J = 9.2 Hz), 8.51 (d, J = 5.2 Hz), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.23 (m, 3H), 4.09 (d, 6H), 3.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96-3.03 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H); HPLC: 94.8%, MS (ESI): m/z 549.3[M+H]+.
175		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.44-8.47 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.12-6.42 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.02 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H); HPLC: 96.3%, MS (ESI): m/z 530.2 [M+H]+.
176		白色固体；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.02 (6H, d, J = 4.0 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.72-2.83 (2H, M), 2.32-2.39 (1H, M), 2.03-2.12 (3H, M), 1.78-1.89 (4H, M), 1.63-1.72 (2H, M); LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 571.1 [M+H]+.
177		HCl 盐，黄色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.63 (1H, brs), 8.86 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.38-4.43 (2H, M), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.02-4.07 (7H, M), 3.48-3.51 (1H, M，overlap with water signal), 2.91 (6H, d, J = 4.8 Hz), 1.80-1.92 (2H, M), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz); LCMS: 94.7%, MS (ESI): m/z 521.2 [M + H]+.
178		白色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ 12.37 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.44-8.48 (2H, M), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54-7.61 (2H, M), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.06 (6H, d, J = 1.6 Hz), 1.74-1.88 (1H, M), 0.93-1.09 (2H, M), 0.57-0.75 (2H, M); LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 541.1[M+H]+.

[0550]

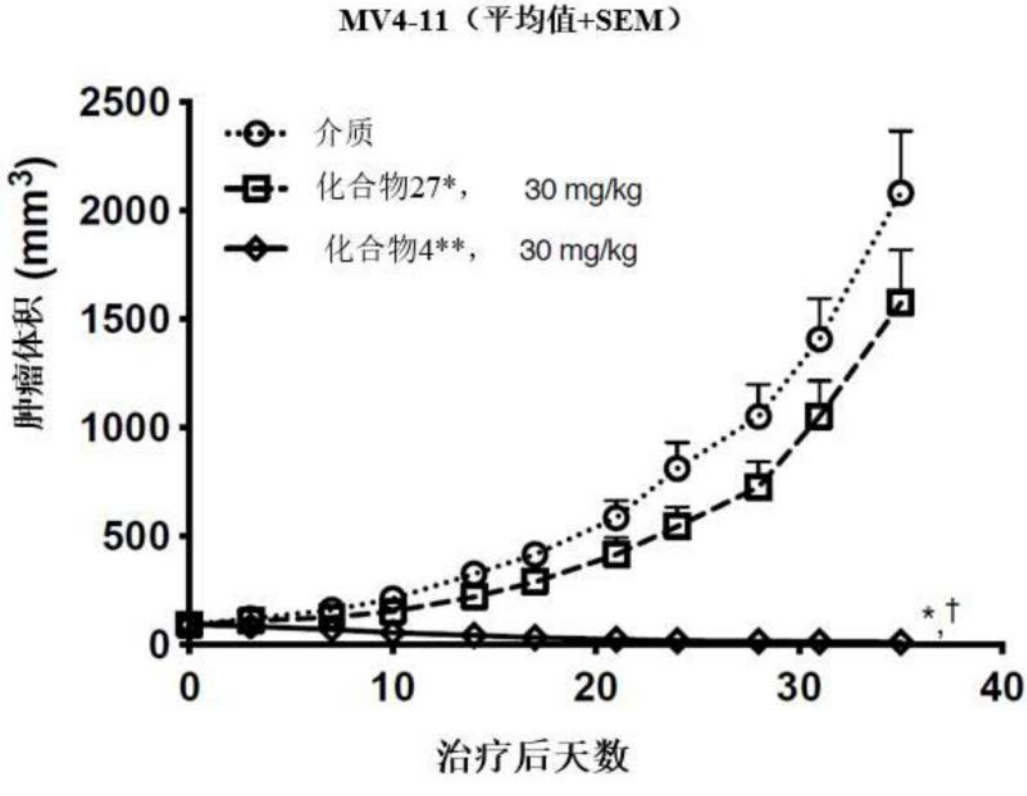
179		白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ 9.37 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52-7.58 (2H, M), 7.43 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.06 (3H, s), 4.06 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, M), 1.09-1.19 (2H, M), 0.79-0.86 (2H, M); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 546.0 [M + H]+ .



未配对t-检验，*与介质相比$p<0.05$，

†与其他化合物相比$p<0.05$

图1



Mann-Whitney检验，*与介质相比$p<0.05$，

†与其他化合物相比$p<0.05$

图2