



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118359609 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202410157715.1

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

(22) 申请日 2020.05.20

专利代理师 张皓

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/087772 2019.05.21 CN

PCT/CN2019/095947 2019.07.15 CN

PCT/CN2019/123223 2019.12.05 CN

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

202080004519.0 2020.05.20

(71) 申请人 益方生物科技(上海)股份有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张衡路1000弄63号楼

(72) 发明人 代星 王耀林 江岳恒 牛浩涛 翁吉芳

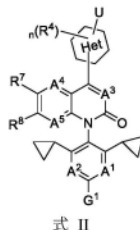
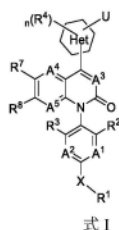
权利要求书7页 说明书135页 附图3页

(54) 发明名称

杂环化合物,其制备方法和用途

(57) 摘要

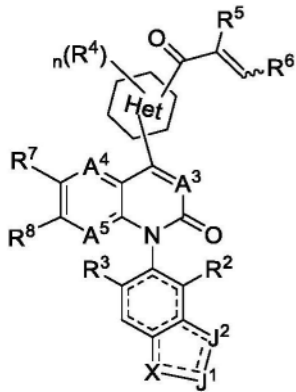
本申请提供了新的化合物,例如,具有式I或式II的化合物,或其药学上可接受的盐。本申请还提供了制备所述化合物的方法和使用所述化合物的方法,例如,抑制细胞中KRAS G12C,和/或治疗各种癌症,如胰腺癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或肺癌(例如,非小细胞肺癌)。



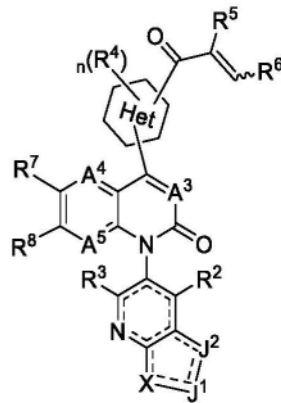


$R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-1或式I-2:



式 I-1



式 I-2

其中

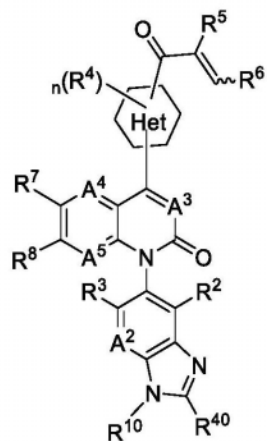
X是O, S, N或 $NR^{10}$ ,

$J^1$ 和 $J^2$ 各自独立地选自O, S, N,  $CR^{40}$ 和 $NR^{41}$ , 其中 $R^{40}$ 和 $R^{41}$ 在每次出现时各自独立地为氢, -OH, -CN, 卤素, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 或任选取代的4至7元杂环,

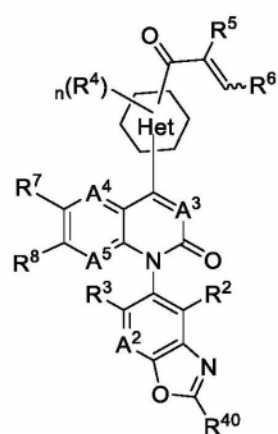
$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢, 卤素, -CN,  $-COOR^{23A}$ ,  $-CONR^{21A}R^{22A}$ , 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基, 任选取代 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的苯基, 任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环, 或 $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环, 其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氮保护基; 以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氧保护基;

其中虚线表示相应的连接是单键或双键, 条件是双环整体上是芳族的。

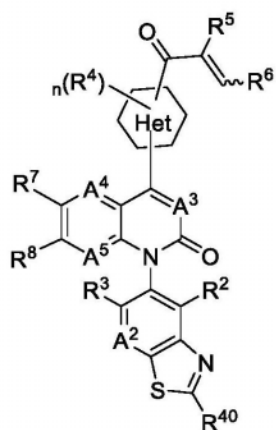
3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有式I-3A, I-3B, I-3C, I-4A, I-4B或I-4C:



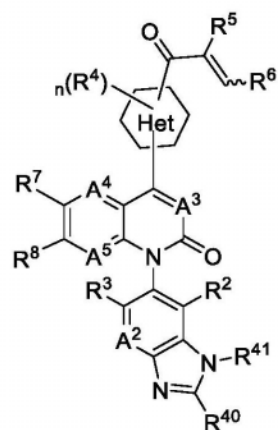
式 I-3A



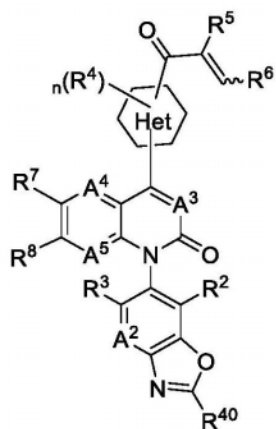
式 I-3B



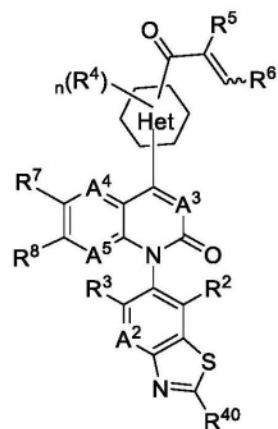
式 I-3C



式 I-4A



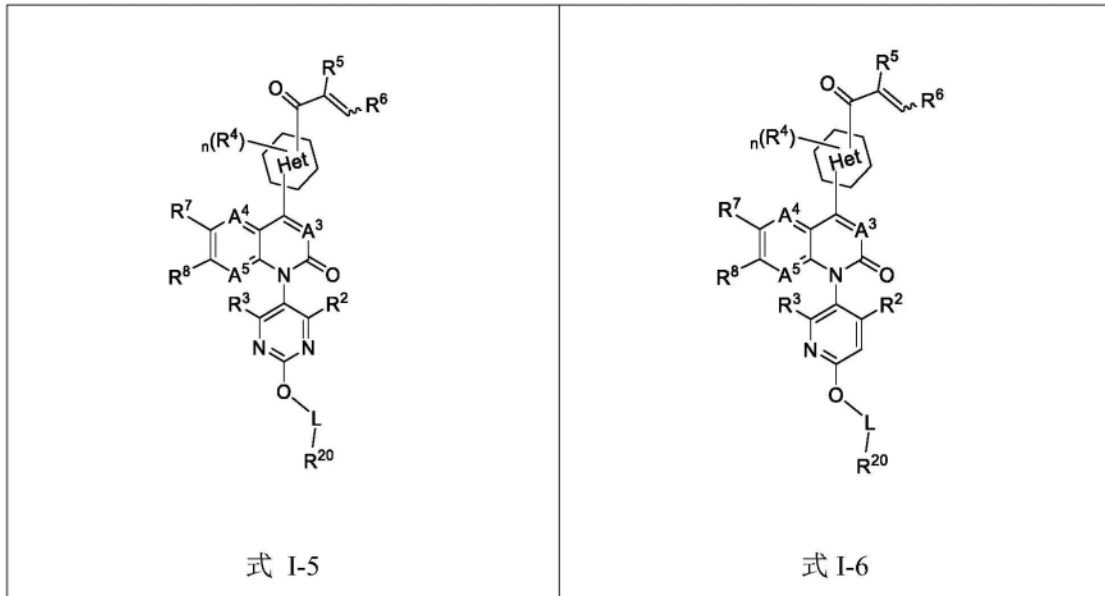
式 I-4B



式 I-4C

其中A<sup>2</sup>是CH或N,并且R<sup>10</sup>,R<sup>40</sup>和R<sup>41</sup>在每次出现时各自独立地是氢或C<sub>1-4</sub>烷基。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-5或I-6:



其中:

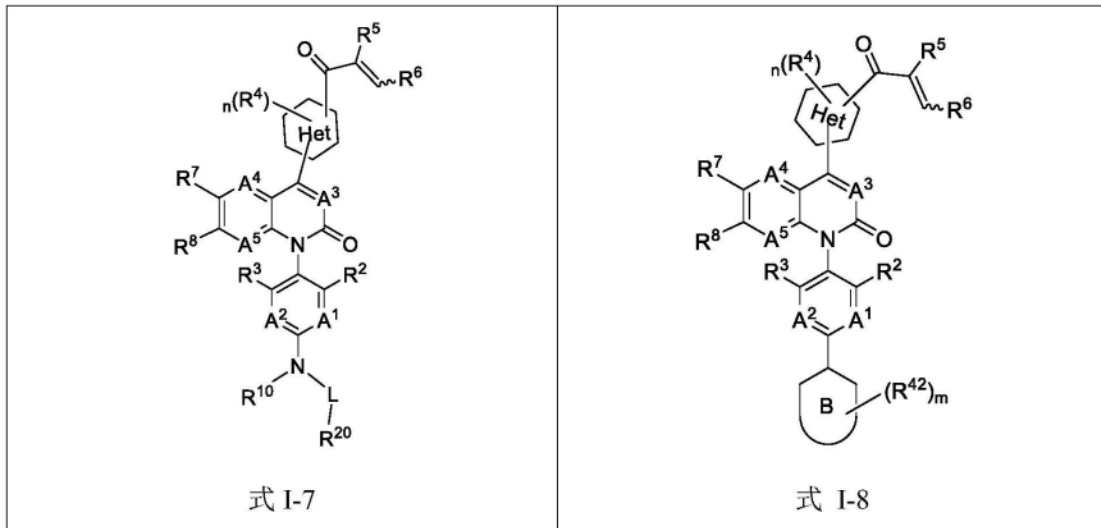
$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢,卤素, $-\text{CN}$ , $-\text{COOR}^{23A}$ , $-\text{CONR}^{21A}\text{R}^{22A}$ ,任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基,任选取代 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环,其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地为氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地为氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

L不存在,为任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基,或含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的任选取代的4至7元杂环,

其中 $R^{20}$ 为氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ , $-\text{OR}^{23}$ ,任选取代的含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4至7元杂环基,

$R^{21}$ , $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 各自在每次出现时独立地为氢或任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

5. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-7或I-8:



其中:

$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢,卤素, $-\text{CN}$ , $-\text{COOR}^{23\text{A}}$ , $-\text{CONR}^{21\text{A}}\text{R}^{22\text{A}}$ ,任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基,任选取代 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环,其中 $R^{21\text{A}}$ 和 $R^{22\text{A}}$ 每次出现时各自独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23\text{A}}$ 在每次出现时独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

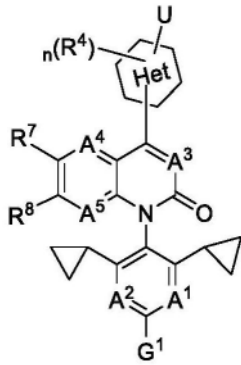
L不存在,为任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基,或含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的任选取代的4至7元杂环,

其中 $R^{20}$ 为氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ , $-\text{OR}^{23}$ ,任选取代的含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4至7元杂环基,

其中环B是含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4-7元杂环,其任选地被 $m$ 个 $R^{42}$ 基团取代, $(R^{42})_m$ ,其中 $R^{42}$ 在每次出现时独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 或 $-\text{OR}^{23}$ , $m$ 为0、1或2;

$R^{10}$ , $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 在出现时各自独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,或氮保护基;以及 $R^{23}$ 在每次出现时独立地是氢或任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

6. 式II的化合物或其药学上可接受的盐:



式 II

其中：

$G^1$ 为氢， $-COOH$ ， $-COOR^{23}$ ， $-CONR^{21}R^{22}$ ， $-CN$ ， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基，或 $C_{3-6}$ 环烷基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基或 $C_{3-6}$ 环烷基任选被1-3个基团取代，每个基团分别独立地选自F，OH，被保护的OH和 $C_{1-4}$ 烷氧基；或 $G^1$ 是 $-X-R^1$ ；

其中X为O， $NR^{10}$ ，S， $SO_2$ 或任选取代的4至7元杂环；

$R^1$ 是氢，任选取代的烷基 $C_{1-4}$ 烷基，或 $-L-R^{20}$ ，

其中L不存在或为任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基，任选取代的 $C_{1-4}$ 杂亚烷基，任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4至7元杂环，

其中 $R^{20}$ 为氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基，任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基，任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基， $-NR^{21}R^{22}$ ， $-OR^{23}$ ，任选取代的4至7元杂环基，

其中 $R^{10}$ ， $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 每次出现时各自独立地为氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基，任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基，任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基，任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基，任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环，任选取代的4至7元杂环，或氮保护基； $R^{23}$ 在每次出现时独立地为氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基，任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基，任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基，任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基，任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环，任选取代的4至7元杂环，或氧保护基；

$A^1$ ， $A^2$ ， $A^3$ ， $A^4$ 和 $A^5$ 各自独立地是 $CR^{30}$ 或N，

其中 $R^{30}$ 在每次出现时独立地是氢，F，Cl， $C_{1-4}$ 烷基，或 $C_{1-4}$ 烷氧基；

或者适用时， $R^1$ ，X和 $A^1$ 一起形成任选取代的杂环或杂芳环；

Het是任选地被 $R^4$ 基团， $(R^4)_n$ ，取代的4-10元杂环，

其中 $R^4$ 在每次出现时独立地是 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{2-4}$ 烯基， $C_{2-4}$ 炔基，3或4元环（例如，环丙基），氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基，羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基，或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基，以及n为0，1，2或3；或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成3-6元环结构；

U表示能够与KRAS蛋白例如KRAS G12C突变蛋白的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子部分；

$R^7$ 为氢，卤素， $-CN$ ，3-4元环（例如环丙基），任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基，任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基，任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基；以及

$R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

7. 选自第1-186号化合物中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。

8. 药物组合物，其包含权利要求1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学

上可接受的辅料。

9. 一种抑制细胞中的KRAS G12C突变蛋白的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐接触。

10. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求8的药物组合物。

## 杂环化合物,其制备方法和用途

[0001] 本申请是发明名称为:杂环化合物,其制备方法和用途,申请号为:CN 202210122162.7,申请日为2020年5月20日的中国发明专利申请的分案。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2019年12月5日提交的国际申请PCT/CN2019/123,223,于2019年5月21日提交的PCT/CN2019/087772和于2019年7月15日提交的PCT/CN2019/095947的优先权。其每一个的内容通过引用整体并入本申请。

### 技术领域

[0004] 在各种实施方案中,本发明总体上涉及新的杂环化合物、其组合物、制备方法和使用方法,例如,用于抑制RAS和/或用于治疗多种疾病或病症,如胰腺癌、结肠直肠癌和肺癌。

### 背景技术

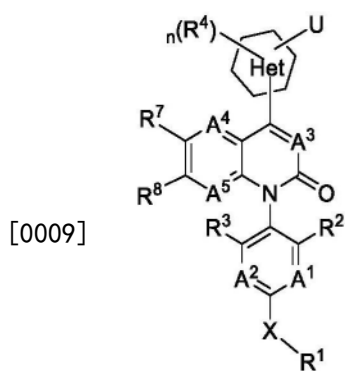
[0005] RAS蛋白调节将从细胞膜受体接收的信号传递到下游分子(如Raf,MEK,ERK和PI3K)的关键细胞通路,这对于细胞增殖和存活至关重要。RAS在无活性GDP结合形式和活性GTP结合形式之间循环。RAS蛋白具有三种基因异构体:KRAS,NRAS和HRAS,并且在N端结构域(氨基酸1-165)具有广泛的同源性(>90%)。RAS是经常突变的癌症,其KRAS占有所有RAS突变的80%。在大约60%的胰腺癌、40%的结肠直肠癌、30%的肺癌和20%的子宫内膜癌中发生KRAS突变(F.McCormick,2017,Clin Cancer Res 21:1797-1801)。RAS热点突变发生在12、13和61号密码子上,其中75%的KRAS突变发生在12号密码子(甘氨酸)上(D.K.Simanshu,D.V.Nissley and F.McCormick,2017,Cell,170:17-33)。

[0006] 医疗上需要对具有RAS突变(例如KRAS G12C突变)的癌症患者进行治疗。

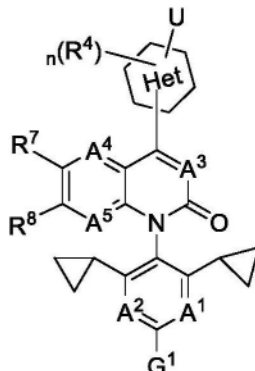
### 发明内容

[0007] 在各种实施方案中,本公开提供了新的化合物、药物组合物、其制备方法和使用方法。通常,本文化合物是RAS抑制剂,例如KRAS G12C抑制剂。本文的化合物和组合物可用于治疗各种疾病或病症,例如与KRAS G12C突变相关的癌症。

[0008] 在各种实施方案中,本公开提供了式I或式II的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I



式 II

[0010] 其中在此定义变量。在一些实施方案中,式I的化合物可具有如在本文所定义的式I-1,I-2,I-3A,I-3A-1,I-3A-C,I-3A-N,I-3B,I-3C,I-4A,I-4B,I-4C,I-3B-1,I-3C-1,I-4A-1,I-4B-1,I-4C-1,I-5,I-6,I-7或I-8的子式。在一些实施方案中,本公开提供了选自第1-186号化合物的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,当适用时,所述化合物可以以任何比例的阻转异构体的混合物形式存在。在一些实施方案中,当适用时,所述化合物可以作为分离的单独的阻转异构体存在,其基本上不含(例如,含有小于20%,小于10%,小于5%,小于1%,以重量计,以HPLC面积计,或两者,或含有不可检测量)其他阻转异构体。

[0011] 某些实施方案涉及药物组合物,其包含一种或多种本公开的化合物(例如式I(例如式I-1,I-2,I-3A,I-3A-1,I-3A-C,I-3A-N,I-3B,I-3C,I-4A,I-4B,I-4C,I-3B-1,I-3C-1,I-4A-1,I-4B-1,I-4C-1,I-5,I-6,I-7或I-8),式II,式III,式IV的化合物,第1-186号化合物中的任何一种,或其药学上可接受的盐)和任选地药学上可接受的辅料。本文所述的药物组合物可被配制用于不同的给药途径,例如口服,肠胃外给药或吸入等。

[0012] 某些实施方案涉及治疗与RAS,例如KRAS G12C相关的疾病或病症的方法。在一些实施方案中,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物(例如,式I(例如,式I-1,I-2,I-3A,I-3A-1,I-3A-C,I-3A-N,I-3B,I-3C,I-4A,I-4B,I-4C,I-3B-1,I-3C-1,I-4A-1,I-4B-1,I-4C-1,I-5,I-6,I-7或I-8),式II,式III,式IV的化合物,第1-186号化合物中的任何一种,或其药学上可接受的盐)或治疗有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,提供了治疗癌症的方法。在一些实施方案中,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或治疗有效量的本文所述的药物组合物。在各个实施方案中,癌症可以是胰腺癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或肺癌(例如,非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,癌症是血液学癌(例如,本文所述)。在一些实施方案中,癌症是MYH相关的息肉病。在一些实施方案中,癌症可以是胆囊癌,甲状腺癌或胆管癌。施用不限于任何特定的施用途径。例如,在一些实施方案中,施用可以是经口,鼻,皮,肺,吸入,颊,舌下,腹膜内,皮下,肌内,静脉内,直肠,胸膜内,鞘内和肠胃外施用。本公开的化合物可以用作单一疗法或联合疗法。在一些实施方案中,联合疗法包括用化学治疗剂,治疗性抗体,放射线,细胞疗法或免疫疗法治疗受试者。

[0013] 应当理解,以上概述和以下详细描述均仅是示例性和说明性的,并不限制本发明。

## 附图说明

[0014] 图1是显示在用媒介物,AMG510 (60mg/kg),第44号化合物 (60mg/kg) 或第126号化合物 (30mg/kg) 处理后,在结直肠腺癌SW837异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

[0015] 图2是显示在用媒介物,AMG510 (30mg/kg),第44号化合物 (30mg/kg) 或第126号化合物 (30mg/kg) 处理后,在NSCLC H358异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

[0016] 图3是显示在用媒介物,AMG510 (60mg/kg) 或第126号化合物 (60mg/kg) 处理后,在NSCLC H2122异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

[0017] 图4是显示在用媒介物,卡铂 (30mg/kg),第145号化合物 (5mg/kg) 或卡铂 (30mg/kg) 和第145号化合物 (5mg/kg) 治疗后,在NSCLC H358异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

[0018] 图5是显示在用媒介物,顺铂 (2mg/kg),RMC-4550 (10mg/kg),第126号化合物 (5mg/kg),顺铂 (2mg/kg) 和第126号化合物 (5mg/kg),或RMC-4550 (10mg/kg) 和第126号化合物 (5mg/kg) 处理后,在NSCLC H358异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

[0019] 图6是显示在用媒介物,曲美替尼 (1mg/kg),第44号化合物 (30mg/kg),或曲美替尼 (1mg/kg) 和第44号化合物 (30mg/kg) 处理后,在结直肠腺癌SW837异种移植模型中研究的肿瘤体积生长概况-天数的图。

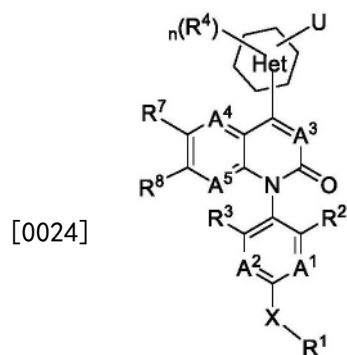
## 具体实施方式

[0020] 在各种实施方案中,本文提供了新的化合物、药物组合物、制备方法和使用方法。

[0021] 化合物

[0022] 本公开的一些实施方案涉及新的化合物。本文的化合物通常可以是KRAS蛋白,特别是KRAS G12C突变蛋白的抑制剂。

[0023] 在一些实施方案中,本公开提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0025] 其中:

[0026] X为O, NR<sup>10</sup>, S, SO<sub>2</sub>或任选取代的杂环(例如4至7元杂环);

[0027] R<sup>1</sup>是氢,任选取代的烷基(例如, C<sub>1-4</sub>烷基)或-L-R<sup>20</sup>,

[0028] 其中L不存在或是任选取代的亚烷基(例如C<sub>1-4</sub>亚烷基),任选取代的杂亚烷基(例

如 $C_{1-4}$ 杂亚烷基),任选取代的碳环(例如 $C_{3-6}$ 碳环)或任选取代的杂环(例如4至7元杂环),

[0029] 其中 $R^{20}$ 为氢,任选取代的烷基,烯基或炔基,例如任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基或 $C_{2-4}$ 炔基, $-NR^{21}R^{22}$ , $-OR^{23}$ ,任选取代的杂环基(例如4至7元杂环基),

[0030] 或 $X-R^1$ 表示 $-COOH$ , $-COOR^{23}$ , $-CONR^{21}R^{22}$ , $-CN$ ,任选取代的烷基,烯基,炔基或碳环(例如环烷基),例如, $C_{1-6}$ 烷基, $C_{2-6}$ 烯基, $C_{2-6}$ 炔基或 $C_{3-6}$ 环烷基,其中 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{2-6}$ 烯基, $C_{2-6}$ 炔基或 $C_{3-6}$ 环烷基任选地例如被各自独立选自F、OH、保护的OH和 $C_{1-4}$ 烷氧基的1-3个基团取代;


[0031] 其中 $R^{10}$ , $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 每次出现时各自独立地是氢,任选取代的烷基,烯基或炔基,例如任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基,或 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的杂烷基(例如; $C_{1-4}$ 杂烷基),任选取代的碳环(例如, $C_{3-6}$ 碳环),任选取代的杂环(例如4至7元杂环)或氮保护基;在每次出现时, $R^{23}$ 独立地为氢,任选取代的烷基,烯基或炔基,例如任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基,或 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的杂烷基(例如 $C_{1-4}$ 杂烷基),任选取代的碳环(例如, $C_{3-6}$ 碳环),任选取代的杂环(例如4至7元杂环)或氧保护基;

[0032]  $A^1$ , $A^2$ , $A^3$ , $A^4$ 和 $A^5$ 各自独立地是 $CR^{30}$ 或N,

[0033] 其中 $R^{30}$ 在每次出现时独立地为氢,卤素(例如F、Cl),任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基或任选取代的烷氧基(例如, $C_{1-4}$ 烷氧基);

[0034] 或者 $R^1$ ,X和 $A^1$ 可以连接在一起形成任选取代的环结构,例如任选取代的杂环或杂芳环;

[0035]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为氢,卤素, $-OH$ , $-CN$ ,任选取代的烷基,烯基或炔基,例如任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基,或 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的碳环(例如, $C_{3-6}$ 碳环),任选取代的杂环(例如4至7元杂环)或任选取代的烷氧基(例如 $C_{1-4}$ 烷氧基);

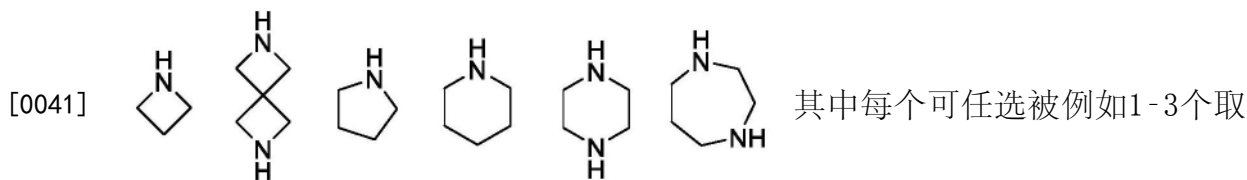
[0036]  (下文简化为“Het”)是杂环(例如4-10元杂环),其任选地被例如独立地选择的一个或多个 $R^4$ 基团( $R^4$ )<sub>n</sub>( $R^4$ )<sub>n</sub>取代,其中n为0、1、2或3, $R^4$ 在每次出现时独立地是任选取代的烷基,烯基或炔基或3或4元环,例如, $R^4$ 在每次出现时可以是 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基),氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基,羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成环结构,例如3-6元环结构;

[0037] U表示能够与KRAS蛋白(例如KRAS G12C突变蛋白)的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子部分;

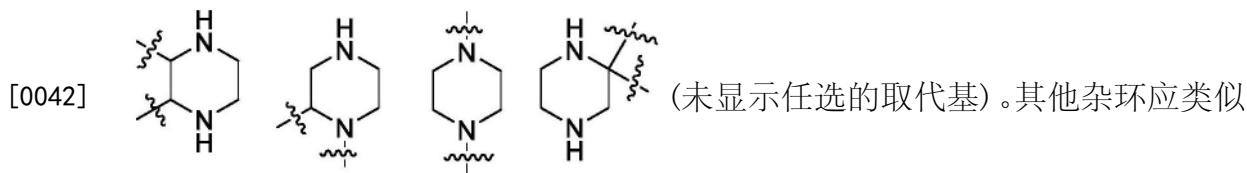
[0038]  $R^7$ 为氢,卤素, $-CN$ ,3-4元环(例如环丙基),任选取代的烷基,烯基,炔基或烷氧基,例如,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基;和

[0039]  $R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0040] 在一些实施方案中,式I中的X可以是杂原子或包括杂原子。例如,在一些实施方案中,X可以是O。在一些实施方案中,X可以是 $NR^{10}$ 。在一些实施方案中,X也可以是S或 $SO_2$ 。在一些实施方案中,X也可以是杂环,例如任选取代的4-7元杂环。在一些实施方案中,该4-7元杂环具有1或2个杂原子,例如1或2个氮原子。各种杂环是合适的。非限制性的合适例子包括:



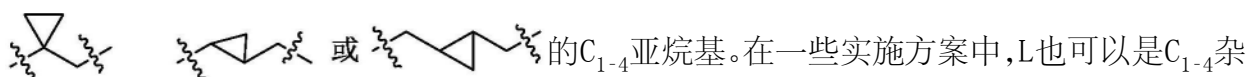
代基取代,每个取代基独立地选自卤素,-OH,氧代, $C_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基,其中 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基任选地被1-3个氟取代,其中所述杂环可以通过任何两个可用的位置连接到式I的其余部分上。例如,当式I中的X是任选取代的哌嗪时,哌嗪环可通过两个氮原子,两个碳原子,一个单个的碳原子,或一个氮原子和一个碳原子连接至式I的其余部分,例如,



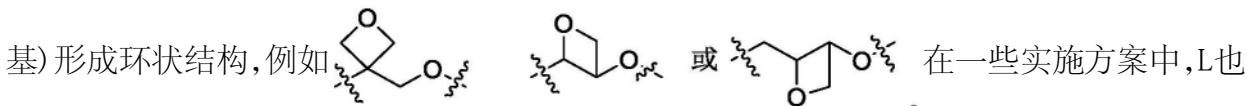
地理解。

[0043] 不同的 $R^1$ 基团可以连接至式I中的X。在一些实施方案中, $R^1$ 可以为氢。在一些实施方案中, $R^1$ 可以是任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,例如甲基,乙基,异丙基, $CHF_2$ , $CF_3$ 等。

[0044] 在一些实施方案中, $R^1$ 可以是-L- $R^{20}$ 。在一些实施例中,L可以不存在。在一些实施方案中,L可以是连接基,例如,任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂亚烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4至7元杂环。在一些实施方案中,L可以是 $C_{1-4}$ 亚烷基,例如- $CH_2$ -、- $CH_2-CH_2$ -、- $CH(CH_3)-CH_2$ -等。在一些实施方案中,L可以是任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基,例如具有1或2个各自独立地为F、OH或甲基的取代基。如本文所用,任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基还包括其中两个取代基(包括两个偕取代基(gem substituent))形成环状结构,如



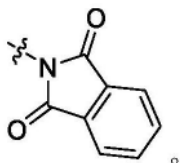
亚烷基,例如- $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ -、- $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O$ -、- $CH_2-CH_2-N(H)-CH_2-CH_2$ -、- $CH_2-CH_2-O$ -等。通常,当L为 $C_{1-4}$ 杂亚烷基时,杂亚烷基具有一个或两个杂原子,例如一个氧,一个氮或两个氧原子。通常,-X-L- $R^{20}$ 不包含两个连续的杂原子。在一些实施方案中,L可以是任选取代的 $C_{1-4}$ 杂亚烷基,例如具有1个或2个各自独立地为F、-OH或甲基的取代基。类似地,如本文所用,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂亚烷基还包括 $C_{1-4}$ 杂亚烷基,其中两个取代基(包括两个偕取代



可以是任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环。例如,在一些实施方案中,L可以是环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基等。在一些实施方案中,杂环也适用。例如,L可以是具有一个或两个独立地选自O、N和S的杂原子的4-7元杂环,其中杂环的任何两个可用位置可用于将X与 $R^{20}$ 连接。非限制性的合适的杂环包括本文所述的那些,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基等。杂环可以任选地例如被1-3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素,-OH,氧代, $C_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基,其中 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基任选地被1-3个氟取代。

[0045]  $R^{20}$ 通常可以是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,- $NR^{21}R^{22}$ ,- $OR^{23}$ 或任选取代的4至7元杂环基。例如,在一些实施方案中, $R^{20}$ 可为氢。在一些

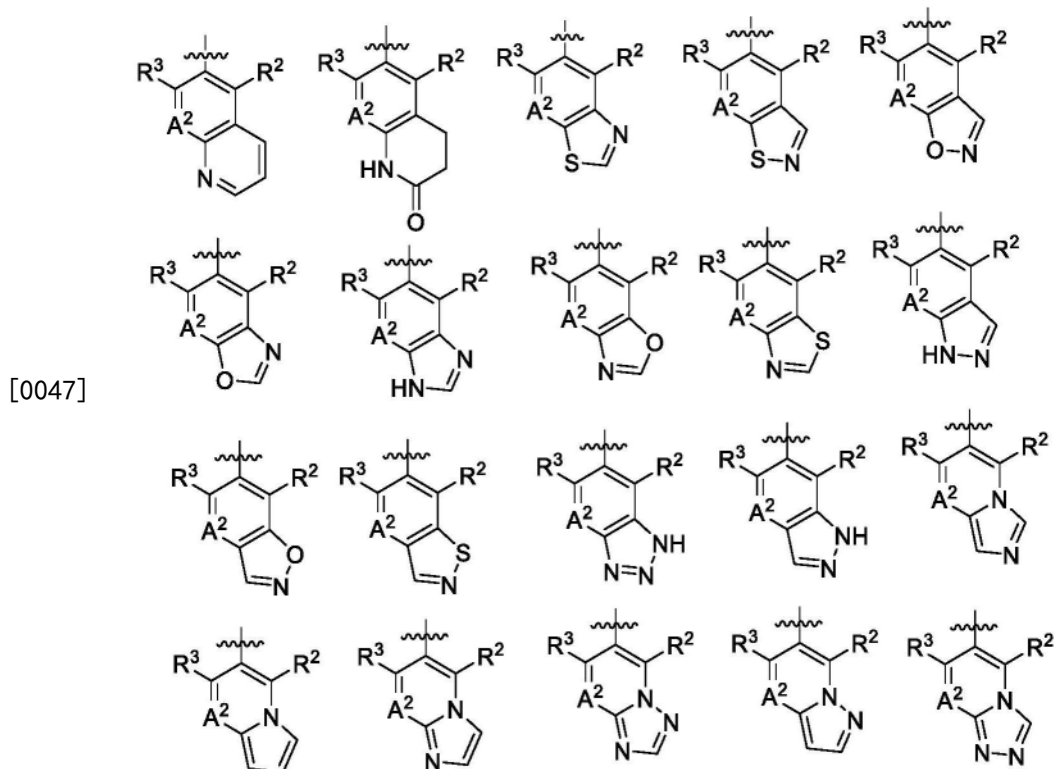
实施方案中,  $R^{20}$  可以是  $C_{1-4}$  烷基, 例如甲基、乙基、异丙基等。在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是被 1-3 个取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基, 所述取代基各自独立地选自 F, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$  例如  $-NHMe$  和  $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})$  ( $C_{1-4}$  烷基) 例如  $-NMe_2$  或  $-N(Me)(Et)$ 。例如, 在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-NMe_2$  等。在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是  $-OR^{23}$ 。例如, 在一些实施方式中,  $R^{20}$  可以是  $-OH$  或  $-O-C_{1-4}$  烷基等。在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是被保护的 OH, 例如  $-OC(O)-C_{1-4}$  烷基或甲硅烷基保护的羟基, 例如  $-O-TMS$ 。在一些实施方案中, 可以在合成期间使用具有这样的被保护的 OH 作为  $R^{20}$  的化合物, 以提供  $R^{20}$  为 OH 的化合物。在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是  $-NR^{21}R^{22}$ 。例如, 在一些实施方案中,  $R^{20}$  可以是  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ , 例如  $-NHMe$ , 或  $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})$  ( $C_{1-4}$  烷基), 例如  $-NMe_2$  或  $-N(Me)(Et)$ 。在一些实施方案中,  $R^{21}$  和  $R^{22}$  中的一个或两个可以是氮保护基。当  $R^{21}$  和  $R^{22}$  均为氮保护基时, 还包括  $R^{21}$  和  $R^{22}$  结合形成环结构的情况, 如



在一些实施方案中, 可以在合成期间使用具有这样的被保护的 NH(R) 或  $NH_2$  作

为  $R^{20}$  的化合物, 以提供  $R^{20}$  为 NH(R) 或  $NH_2$  的化合物。在一些实施方案中,  $R^{20}$  也可以是 4-7 元杂环基, 通常具有一个或两个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子。非限制性合适的杂环基包括本文所述的那些, 例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基等。杂环基可以任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自卤素、-OH、氧代、 $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷氧基, 其中  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基任选地被 1-3 个氟取代。

[0046] 在一些实施方案中, 式 I 中的 X、 $R^1$  和  $A^1$  可以连接在一起以形成任选取代的环结构, 通常为任选取代的杂环或杂芳环。例如, X、 $R^1$  和  $A^1$  可以一起形成 4、5 或 6 元杂环结构或者 5 或 6 元杂芳环结构。本领域技术人员理解, 当 X、 $R^1$  和  $A^1$  一起形成环结构时, 在式 I 中形成稠合的双环并共享  $==A^1$ 。非限制性合适的环结构包括以下, 出于说明的目的, 显示的是稠合的环结构, 而不仅仅是在式 I 中由 X、 $R^1$  和  $A^1$  形成的环结构, 并且也未显示任选的取代基:




[0048] 在一些实施方案中,  $A^2$  为 CH。在一些实施方案中,  $A^2$  为 N。

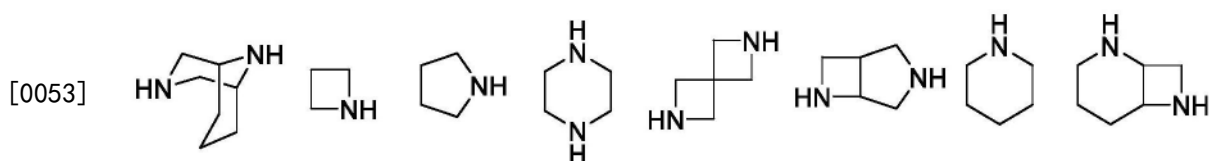
[0049] 在一些实施方案中, 式 I 中的  $-X-R^1$  可以表示碳连接的部分, 其中 X 不是杂原子。例如, 在一些实施方案中, 式 I 中的  $-X-R^1$  可以是  $-COOH$ ,  $-COOR^{23}$ ,  $-CONR^{21}R^{22}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基或  $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基或  $C_{3-6}$  环烷基任选地被例如 1-3 个基团取代, 所述基团各自独立地选自 F,  $-OH$ , 被保护的 OH 和  $C_{1-4}$  烷氧基。在一些实施方案中, 式 I 中的  $-X-R^1$  可以是羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基, 例如,  $-C(CH_3)_2-OH$ 。

[0050] 在一些实施方案中, 式 I 中的  $A^1$  和  $A^2$  都可以为 N。在一些实施方案中, 式 I 中的  $A^1$  和  $A^2$  之一可以为 N, 并且  $A^1$  和  $A^2$  的另一个可以为 CH。

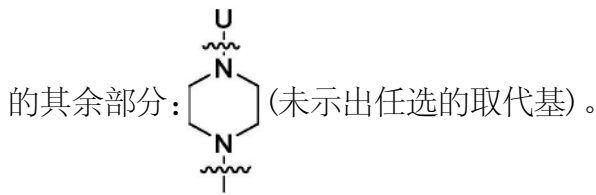
[0051] 式 I 中的  $R^2$  和  $R^3$  可以相同或不同。通常,  $R^2$  和  $R^3$  可独立地为氢, 任选被 1-3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或卤素。例如, 在一些实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  可以独立地选自氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 环丙基, F 和 Cl。在一些具体的实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  均为异丙基。在一些实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  均为环丙基。在一些实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  相同。在一些实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  不同。在一些实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  之一是氢或甲基。

[0052] 各种杂环适合作为式 I 中的 Het。应该澄清, 尽管在本文的式中以  画出, 但 Het

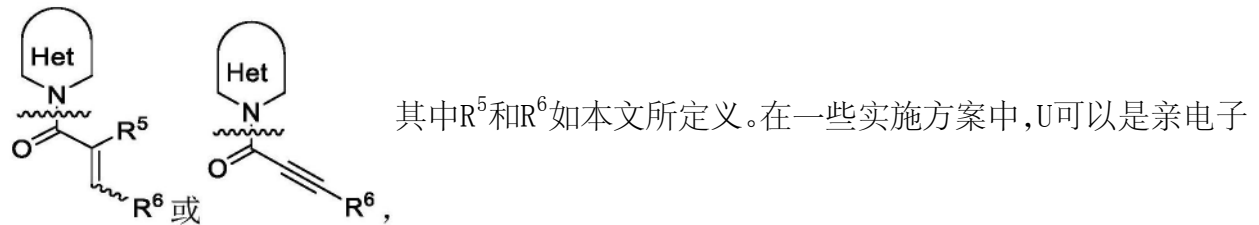
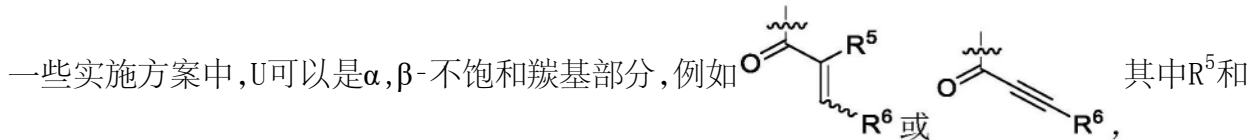
不应解释为仅包含 6 元单环杂环。通常, Het 可以是 4-9 元杂环, 其可以是单环或多环的 (例如, 双环、稠合双环或螺双环)。Het 通常包括一个或两个环杂原子, 例如一个或两个环氮原子。合适的杂环的非限制性例子包括以下:



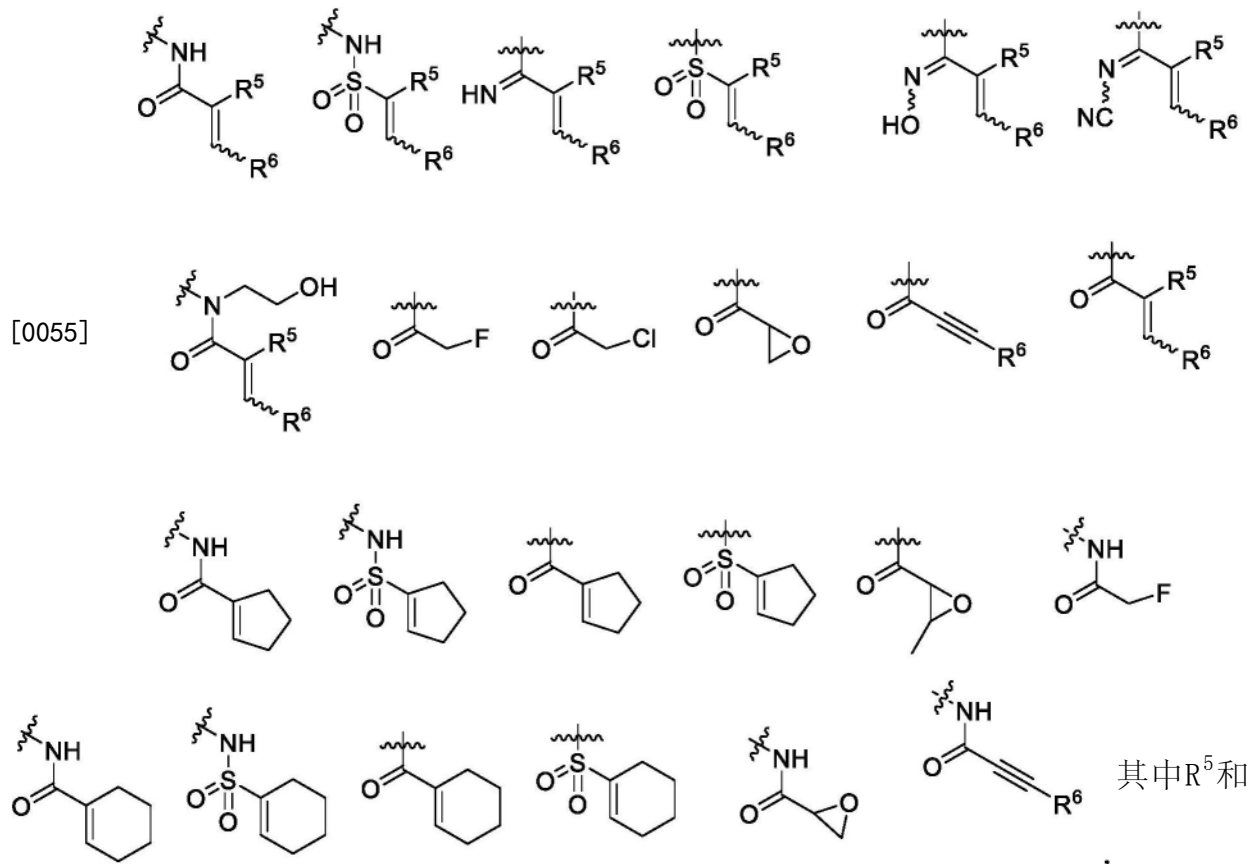
其中连接点可以是任何可用位置。通常,在适用时,两个环氮原子连接至式I中6,6-双环结构和亲电子部分U。例如,在一些实施方案中,Het为哌嗪,其可以通过两个氮原子连接至式I

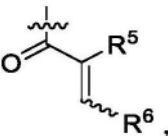


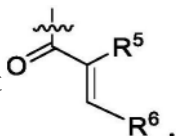
[0054] 本文的化合物包括亲电子部分U,其与KRAS蛋白的半胱氨酸残基反应形成共价键。在一些实施方案中,U可以是包含的迈克尔受体 (Michael acceptor) 亲电子部分。例如,在



部分,例如

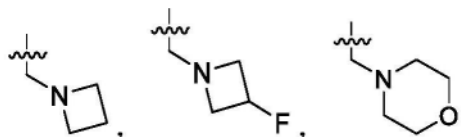


$R^6$ 如本文所定义。在一些实施方案中,U可以是  其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如本文所定义。在一

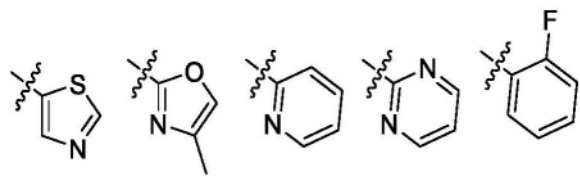
些实施方案中,U可以是  其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如本文所定义。

[0056] 各种 $R^5$ 和 $R^6$ 是合适的。例如,在一些实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 可以各自独立地为氢,卤素,  $-CN$ ,  $-COOR^{23A}$ ,  $-CONR^{21A}R^{22A}$ , 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基,任选取代 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环,其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基。

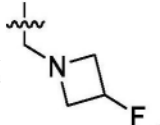
[0057] 在一些具体的实施方案中, $R^5$ 可以是氢。在一些实施方案中, $R^5$ 可以是卤素,例如F或Cl。在一些实施方案中, $R^5$ 可以是 $-CN$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是氢。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是任选地被1-3个取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,所述取代基各自独立地选自F,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ , 例如 $-NHMe$ ,  $-N(C_{1-4} \text{烷基})(C_{1-4} \text{烷基})$ , 例如 $-NMe_2$ 或 $-N(Me)(Et)$ , 具有1或2个环杂原子的任选取代的4-7元杂环基,所述杂原子独立地选自O、N和S。例如,在一些实施

方案中, $R^6$ 可以是 $-CH_2-OMe$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $-(CH_2)_n-NMe_2$ ,  等,

其中n是1-4的整数。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是卤素,例如F或Cl。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是 $-CN$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是 $-COOR^{23A}$ , 例如, $-COO(C_{1-4} \text{烷基})$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是 $-CONR^{21A}R^{22A}$ , 例如, $-CON(C_{1-4} \text{烷基})(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-CONH(C_{1-4} \text{烷基})$ 或 $-CONH_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 可以是任选取代的苯基或者5或6元杂芳基,例如



[0058] 在一些具体的实施方案中, $R^5$ 和 $R^6$ 均为氢。在一些具体的实施方案中, $R^5$ 为F或OMe,

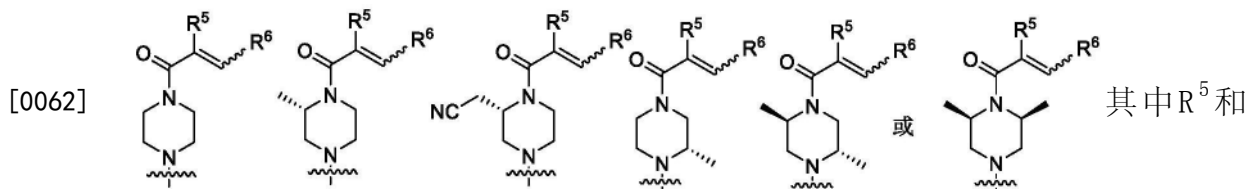
且 $R^6$ 为氢。在一些具体的实施方案中, $R^5$ 为氢,且 $R^6$ 为 $-CH_2-OMe$ 或 。

[0059] 如式I所示,Het被亲电子部分U取代,并且可以任选地被独立选择的 $R^4$ 基团( $R^4$ )<sub>n</sub>进一步取代,其中n通常为0、1、2或3。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。

[0060] 通常,当存在时, $R^4$ 在每次出现时可以独立地为 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4

元环(例如环丙基),氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基,羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成3-6元环结构。例如,在一些实施方案中, $R^4$ 在每次出现时可以是甲基,乙基, $-CF_3$ , $-CF_2H$ , $-CH_2OH$ ,或 $-CH_2CN$ 。在一些实施方案中, $n$ 可以是1,并且 $R^4$ 可以是甲基,乙基, $-CF_3$ , $-CF_2H$ , $-CH_2OH$ ,或 $-CH_2CN$ 。在一些实施方案中, $n$ 可以是2,一个 $R^4$ 可以是甲基,另一个 $R^4$ 可以是甲基,乙基, $-CF_3$ , $-CF_2H$ , $-CH_2OH$ ,或 $-CH_2CN$ 。

[0061] 在一些实施方案中,式I的Het与 $(R^4)_n$ 和U一起由下式表示:



$R^6$ 在本文中定义,例如, $R^5$ 和 $R^6$ 均可为氢。

[0063] 式I中的 $A^3$ 通常为N。尽管在一些实施方案中, $A^3$ 也可以为 $CR^{30}$ 。例如,在一些实施方案中, $A^3$ 可以是CH。

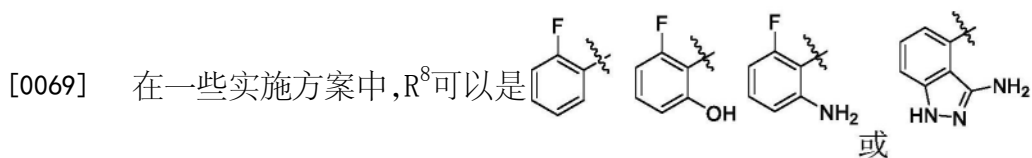
[0064] 式I中的 $A^4$ 通常为CH。尽管在一些实施方案中, $A^4$ 也可以是N。

[0065] 式I中的 $A^5$ 通常为N。尽管在一些实施方案中, $A^5$ 也可以为 $CR^{30}$ 。例如,在一些实施方案中, $A^5$ 可以是CH。

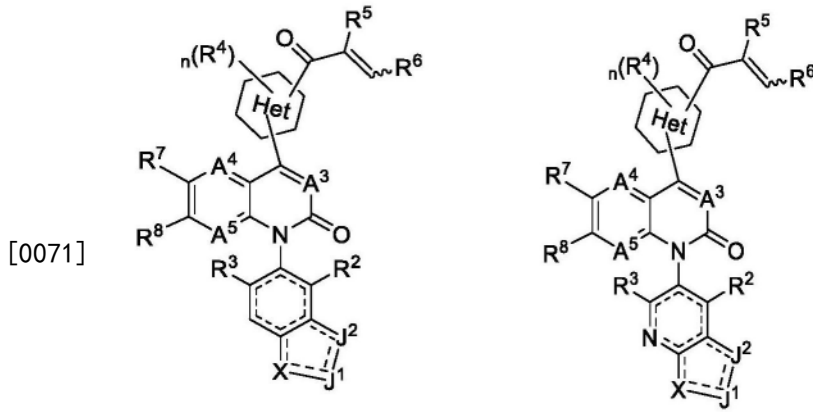
[0066] 在一些实施方案中,式I中的 $R^7$ 可为氢,卤素, $-CN$ ,3-4元环(例如环丙基),任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。例如,在一些实施方案中, $R^7$ 可以是氢,F,Cl,甲基, $-CN$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是F。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是Cl。

[0067] 式I中的 $R^8$ 通常为任选取代的苯基或萘基或任选取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中, $R^8$ 可以是任选地被1-3个基团取代的苯基,每个基团独立地选自F,Cl, $-OH$ , $-NH_2$ ,被保护的羟基,被保护的氨基, $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基), $C_{1-4}$ 烷氧基,氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。在一些实施方案中, $R^8$ 可以是被F取代并且任选地进一步被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、保护的羟基或保护的氨基取代的苯基。在一些实施方案中,苯基的取代基可以是邻位至式I中的6,6-双环结构。

[0068] 在一些实施方案中, $R^8$ 可以是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如,吡唑基),每个基团独立地选自F,Cl, $-OH$ , $NH_2$ ,被保护的羟基,被保护的氨基, $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基), $C_{1-4}$ 烷氧基,氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。



[0070] 在一些实施方案中,本公开提供了具有式I-1或式I-2的式I的示例性的化合物,或其药学上可接受的盐:



式 I-1

式 I-2

[0072] 其中

[0073] X是O,S,N或NR<sup>10</sup>,

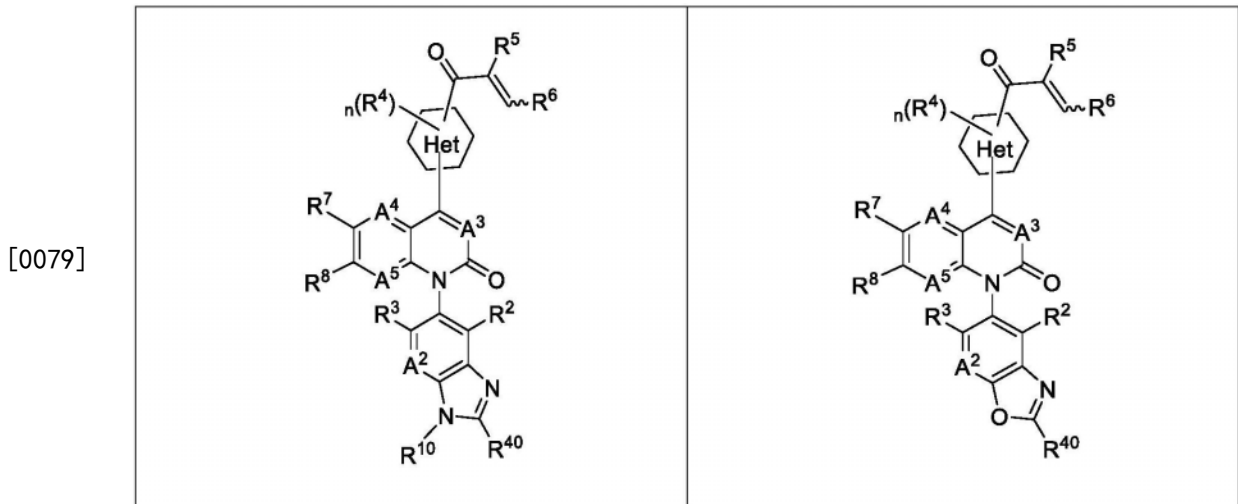
[0074] J<sup>1</sup>和J<sup>2</sup>各自独立地选自O,S,N,CR<sup>40</sup>和NR<sup>41</sup>,

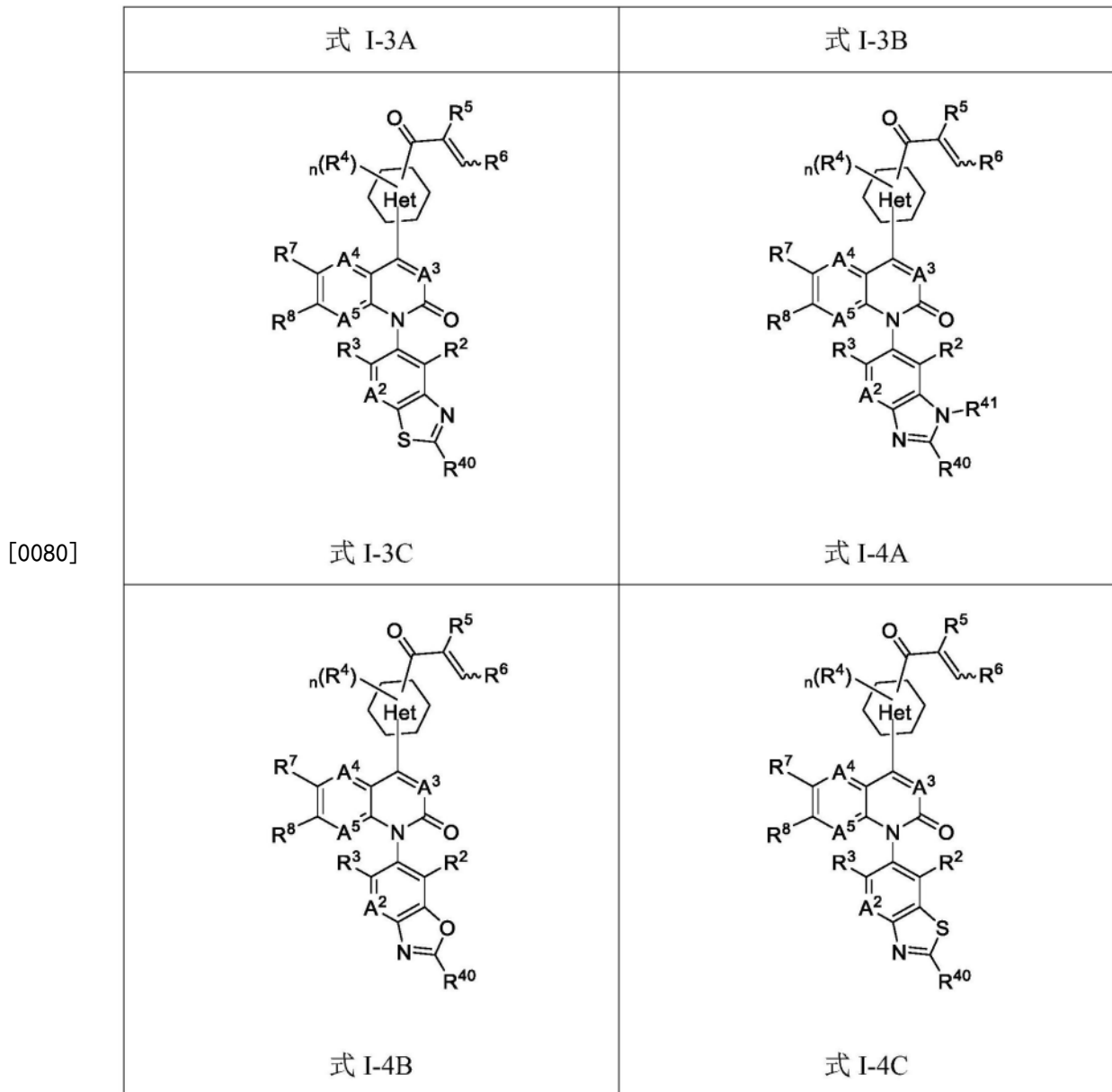
[0075] 其中R<sup>40</sup>和R<sup>41</sup>在每次出现时各自独立地为氢,-OH,-CN,卤素,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环,或任选取代的4至7元杂环,

[0076] 其中虚线表示相应的连接是单键或双键,条件是双环整体上是芳族的,其中R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>,R<sup>6</sup>,R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>,Het,n,A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>可以是在此为各个变量定义的任何个。

[0077] 在一些实施方案中,每次出现时,R<sup>40</sup>和R<sup>41</sup>各自独立地是氢或C<sub>1-4</sub>烷基,例如甲基。

[0078] 在一些具体的实施方案中,本公开还提供了具有式I-3A,I-3B,I-3C,I-4A,I-4B或I-4C的式I的示例性化合物或其药学上可接受的盐:





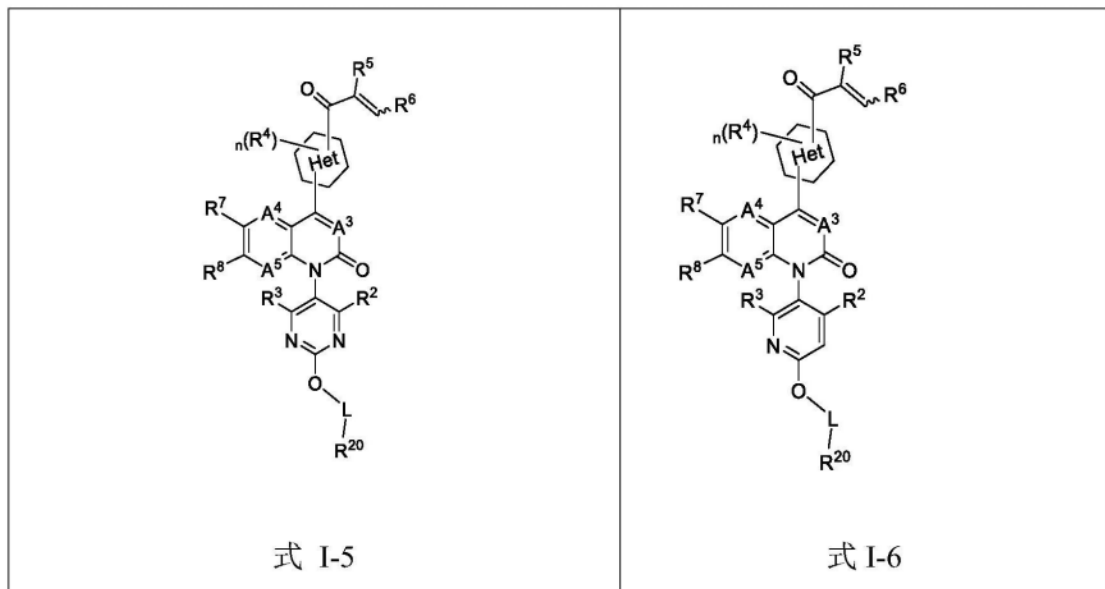
[0081] 其中：

[0082]  $A^2$ 是CH或N，

[0083] 其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{40}, R^{41}, Het, n, A^3, A^4$ 和 $A^5$ 可以是本文为各个变量所定义的那些中的任何定义。在一些实施方案中，每次出现时， $R^{10}, R^{40}$ 和 $R^{41}$ 各自独立地是氢或 $C_{1-4}$ 烷基（例如，甲基）。在一些实施方案中， $A^2$ 为CH。在一些实施方案中， $A^2$ 为N。在一些实施方案中， $A^3$ 为N， $A^4$ 为CH，且 $A^5$ 为N。

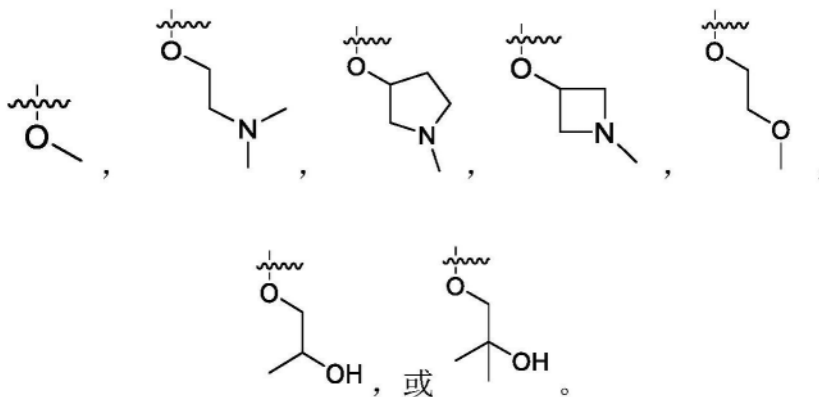
[0084] 在一些具体的实施方案中，本公开还提供了具有式I-5或I-6的式I的示例性化合物或其药学上可接受的盐：

[0085]



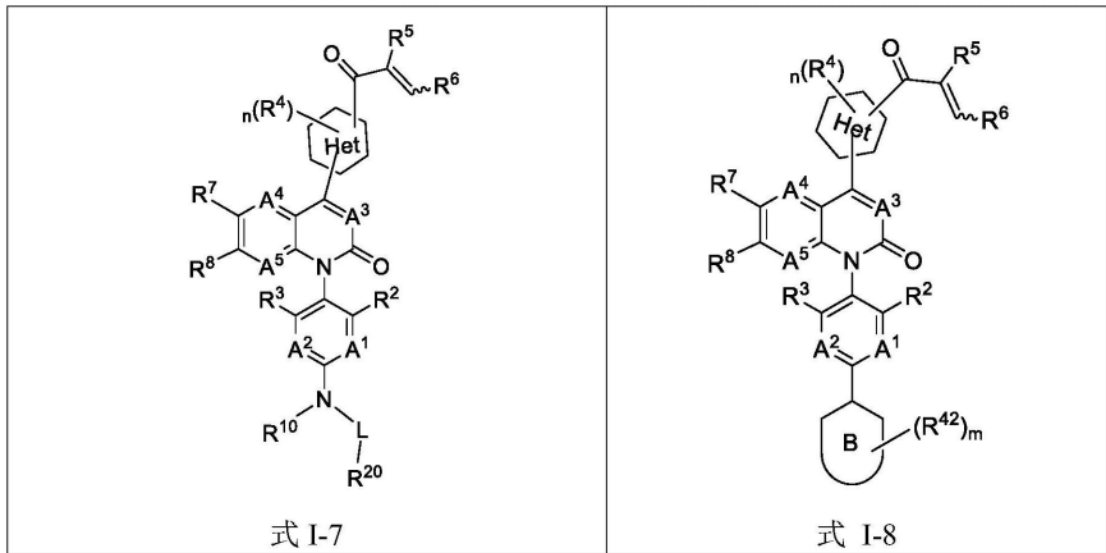
[0086] 其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, L, R^{20}, \text{Het}, n, A^3, A^4$ 和 $A^5$ 可以是本文中为各个变量定义的任何定义。在一些实施方案中, $L$ 不存在,任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基,或含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的任选取代的4至7元杂环。在一些实施方案中, $R^{20}$ 为氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{21}R^{22}$ ,  $-OR^{23}$ ,任选取代的含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4至7元杂环基,其中 $R^{21}, R^{22}$ 和 $R^{23}$ 可以是在此为各个变量定义的任何定义。在一些实施方案中, $R^{21}, R^{22}$ 和 $R^{23}$ 各自在每次出现时独立地为氢或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中,式I-5或I-6中的 $-O-L-R^{20}$ 残基可为:

[0087]



[0088] 在一些具体的实施方案中,本公开还提供了具有式I-7或I-8的式I的示例性化合物或其药学上可接受的盐:

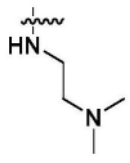
[0089]



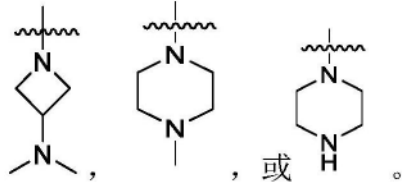
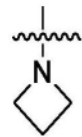
[0090] 其中：

[0091] 环B是含有1或2个环杂原子，例如1或2个环氮原子的4-7元杂环，其任选地被一个或多个 $R^{42}$ 基团 $(R^{42})_m$ 取代，其中 $R^{42}$ 在每次出现时独立地是氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基，任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基，任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基， $-NR^{21}R^{22}$ 或 $-OR^{23}$ ， $m$ 为0、1或2；以及 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, L, R^{10}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, Het, n, A^1, A^2, A^3, A^4$ 和 $A^5$ 可以是本文为各自变量定义的任何定义。在一些实施方案中， $L$ 不存在，任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基，或含有1或2个环杂原子（例如1或2个环氮原子）的任选取代的4至7元杂环。在一些实施方案中， $R^{20}$ 为氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基， $-NR^{21}R^{22}$ ， $-OR^{23}$ ，任选取代的含有1或2个环杂原子（例如1或2个环氮原子）的4至7元杂环基，其中 $R^{21}, R^{22}$ 和 $R^{23}$ 可以是在此为各个变量定义的任何定义。在一些实施方案中，在适用情况下， $R^{10}, R^{21}$ 和 $R^{22}$ 中的每个在出现时各自独立地是氢，任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基或氮保护基。在一些实施方案中，在适用情况下， $R^{23}$ 在每次出现时是氢或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中，

式I-7中的 部分选自  $-NH_2, -NHCH_3, -NHC(O)CH_3, -N(CH_3)SO_2CH_3, -N(CH_3)_2$  和

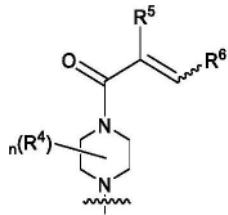


在一些实施方案中，式I-8中，环B与任选的取代基 $R^{42}$ 是



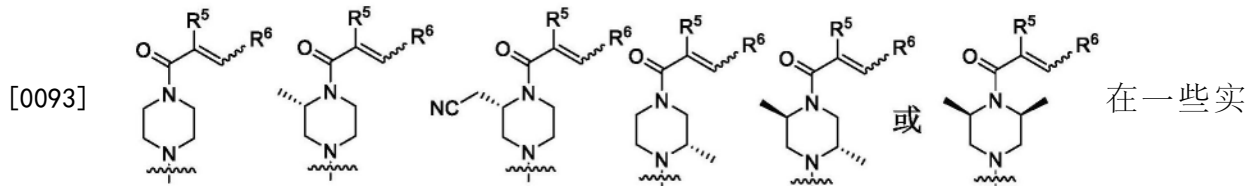
[0092] 如上所述，式I的子式（例如式I-1, I-2, I-3A, I-3B, I-3C, I-4A, I-4B, I-4C, I-5, I-6, I-7或I-8）中的变量，可具有为式I定义的任何适用的相应定义。例如，在一些实施方案中，式I中的 $R^2$ 和 $R^3$ 及其任何子式可独立选自氢，任选被1-3个氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{3-6}$ 环烷基和卤素。在一些实施方案中，式I中的 $R^2$ 和 $R^3$ 及其任何子式可独立地选自氢，甲基，乙基，异丙

基,叔丁基,环丙基,F和Cl。在一些实施方案中,式I中的 $R^2$ 和 $R^3$ 及其任何子式可均为异丙基或均为环丙基。在一些实施方案中,式I中的 $R^2$ 和 $R^3$ 及其任何子式可以不同,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个为氢或甲基。在一些实施方案中,在式I及其任何子式中,Het与 $(R^4)_n$ 和U一起可以由

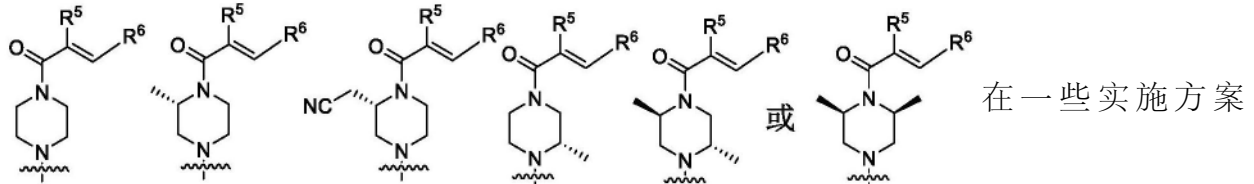


表示,其中n为0、1或2,其中当n为1或2时, $R^4$ 在每次出现时独立地是甲基,

乙基,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CN$ 。在一些实施方案中,在式I及其任何子式中,Het与 $(R^4)_n$ 和U一起可以由下式表示:



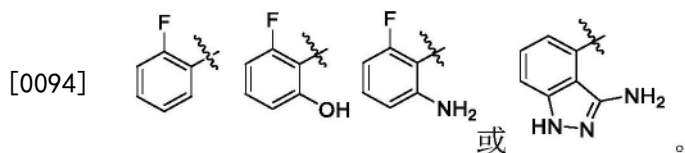
施方案中,在式I及其任何子式中,Het与 $(R^4)_n$ 和U一起可以由下式表示:



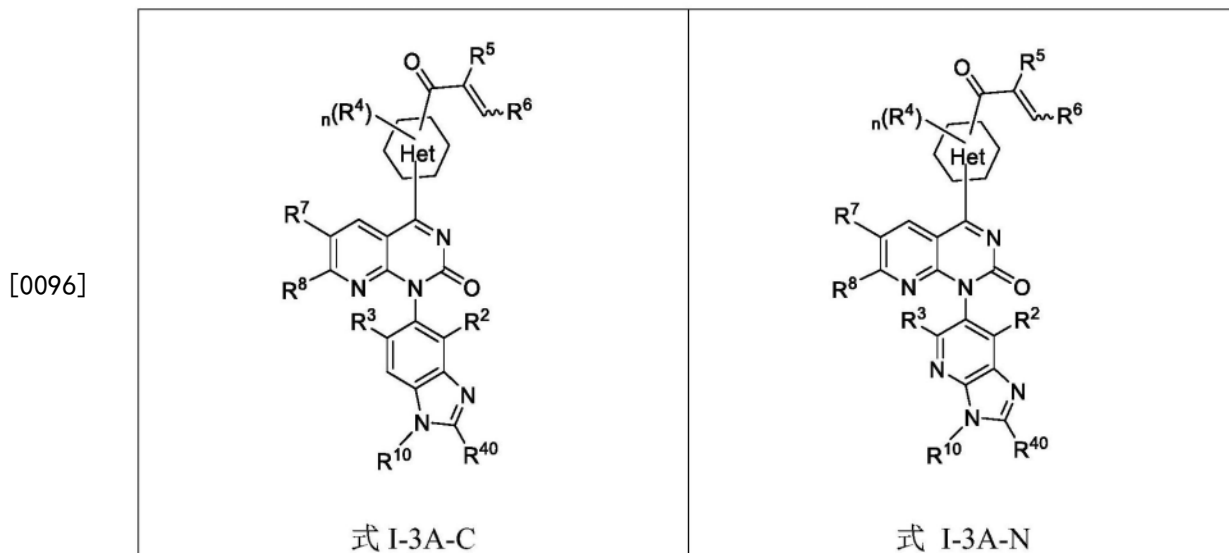
中, $R^5$ 和 $R^6$ 均可为氢。在一些具体的实施方案中, $R^5$ 为F或OMe,且 $R^6$ 为氢。在一些具体的实施

方案中, $R^5$ 为氢,且 $R^6$ 为 $-CH_2-OMe$ 或 在一些实施方案中,式I及其适用的任何子式

中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以为N。在一些实施方案中,式I及其适用的任何子式中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以不同,例如, $A^1$ 和 $A^2$ 中的一个为N, $A^1$ 和 $A^2$ 中的另一个为CH。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $A^3$ 可以为N。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $A^4$ 可以为CH。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $A^5$ 可为N。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $R^7$ 可为氢,F,Cl,甲基或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是F。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是Cl。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $R^8$ 可为任选地被1-3个基团取代的苯基,所述基团各自独立地选自F,Cl, $-OH$ , $NH_2$ ,被保护的羟基,被保护的氨基, $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基), $C_{1-4}$ 烷氧基,氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $R^8$ 可以是双环杂芳基(例如,吡唑基),其任选地被1-3个基团取代,每个基团独立地选自F,Cl, $-OH$ , $-NH_2$ ,被保护的羟基,被保护的氨基基团, $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基), $C_{1-4}$ 烷氧基,氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。在一些实施方案中,式I及其任何子式中的 $R^8$ 可选自:

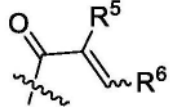


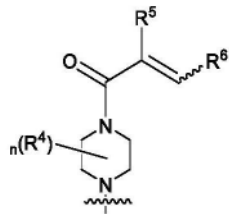
[0095] 为了进一步说明,以式I-3A的子式为例,本公开的一些具体实施方案包括具有式I-3A-C或式I-3A-N的式I的示例性化合物,或其药学上可接受的盐:



[0097] 其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{40}$ , Het和n可以是本文为各个变量所定义的任何定义。例如,通常,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^2$ 和 $R^3$ 可独立地选自氢,任选被1-3个氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{3-6}$ 环烷基和卤素。在一些实施方案中,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^2$ 和 $R^3$ 可独立地选自氢,甲基,乙基,异丙基,叔丁基,环丙基,F和Cl。在一些实施方案中,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^2$ 和 $R^3$ 可以均为异丙基或均为环丙基。在一些实施方案中,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^2$ 和 $R^3$ 可以不同,例如, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个为氢,F或甲基,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个为异丙基或环丙基。在一些实施方案中,在式I-3A-C或式I-3A-N中, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个可以为F,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个为异丙基或环丙基,例如, $R^2$ 为F且 $R^3$ 为异丙基或环丙基;或 $R^3$ 为F且 $R^2$ 为异丙基或环丙基。在一些实施方案中,在式I-3A-C或式I-3A-N中, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个可以是甲基,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个是异丙基或环丙基,例如, $R^2$ 是甲基并且 $R^3$ 是异丙基或环丙基;或 $R^3$ 是甲基且 $R^2$ 是异丙基或环丙基。如本领域技术人员所理解的,当 $R^2$ 和 $R^3$ 不同时,式I-3A-C或式I-3A-N的化合物可以例如以任何比例作为阻转异构体的混合物存在。在一些实施方案中,当适用时,式I-3A-C或式I-3A-N的化合物可以作为基本上不含(例如,含有小于20%,小于10%,小于5%,少于1%,以重量计,以HPLC面积计,或两者,或含有不可检测量)其他阻转异构体的分离的单个阻转异构体存在。本文描述了用于分离阻转异构体的示例性方法,参见例如实施例部分。

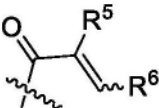
[0098] 通常,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^{10}$ 和 $R^{40}$ 可独立地选自氢和 $C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^{40}$ 可以是氢。在一些实施方案中,式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^{10}$ 可以为 $C_{1-4}$ 烷基,优选为甲基。

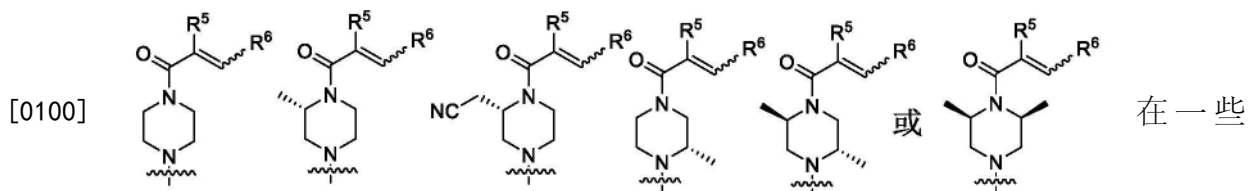
[0099] 通常,在式I-3A-C或式I-3A-N中,Het与 $(R^4)_n$ 和  一起可以由

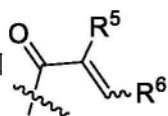


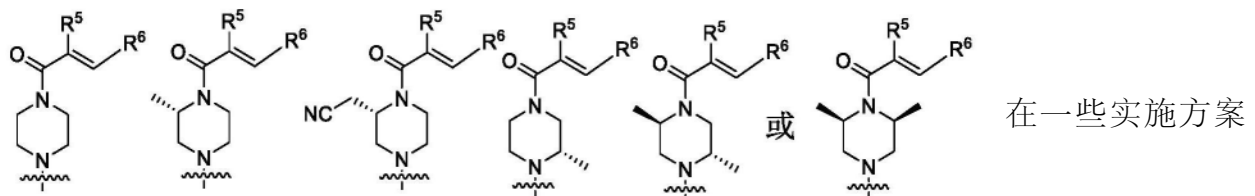
表示,其中n为0,1或2,其中当n为1或2时, $R^4$ 在每次出现时独立地为甲基,

乙基,-CF<sub>3</sub>,-CF<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CN。在一些实施方案中,在式I-3A-C或式I-3A-N中,Het与

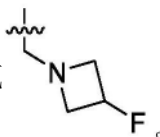
$(R^4)_n$ 和  一起可以由下式表示:

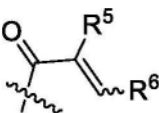


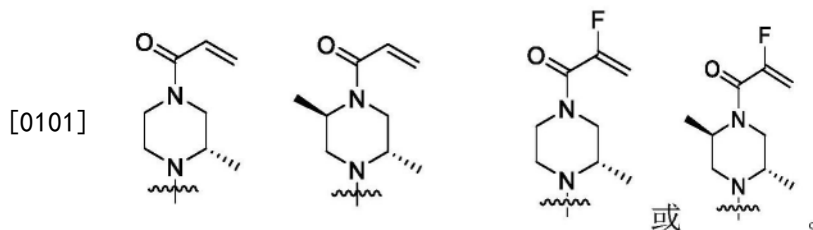
实施方案中,在式I-3A-C或式I-3A-N中,Het与 $(R^4)_n$ 和  一起可以由下式表示:



中, $R^5$ 和 $R^6$ 可以均为氢。在一些实施方案中, $R^5$ 是F或OMe,且 $R^6$ 是氢。在一些实施方案中, $R^5$ 是

氢,且 $R^6$ 是-CH<sub>2</sub>-OMe或  在一些实施方案中,在式I-3A-C或式I-3A-N中,Het与

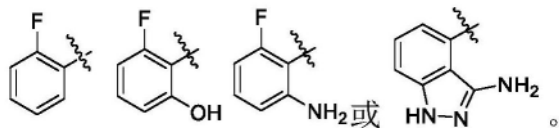
$(R^4)_n$ 和  一起可以由下式表示:



[0102] 式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^7$ 通常可以是氢,F,C1,甲基或-CF<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是F。在一些实施方案中, $R^7$ 可以是C1。

[0103] 式I-3A-C或式I-3A-N中的 $R^8$ 通常可以是任选地被1-3个基团取代的苯基,所述基

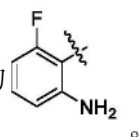
团各自独立地选自F, C<sub>1</sub>, -OH, NH<sub>2</sub>, 被保护的羟基, 被保护的氨基, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>2-4</sub>烯基, C<sub>2-4</sub>炔基, 3或4元环(例如环丙基), C<sub>1-4</sub>烷氧基, 氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中, 式I-3A-C或式I-3A-N中的R<sup>8</sup>可以是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如, 吡啶基), 所述基团独立地选自F, C<sub>1</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, 保护的羟基, 保护的氨基, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>2-4</sub>烯基, C<sub>2-4</sub>炔基, 3或4元环(例如环丙基), C<sub>1-4</sub>烷氧基, 氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中, 式I-3A-C或式I-3A-N中的R<sup>8</sup>可以选自:



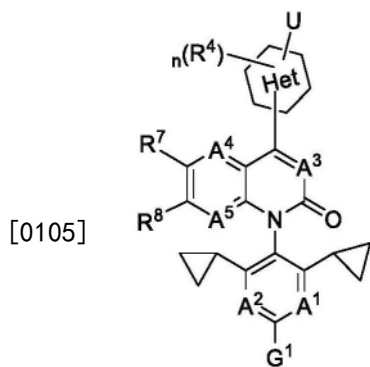
在一些实施方案中, 式I(如式I-1, I-2, I-3A, I-

3A-1, I-3A-C, I-3A-N, I-3B, I-3C, I-4A, I-4B, I-4C, I-3B-1, I-3C-1, I-4A-1, I-4B-1, I-4C-

1, I-5, I-6, I-7或I-8中的任一子式)中的R<sup>8</sup>为



[0104] 本公开的一些实施方式还涉及式II的化合物或其药学上可接受的盐:



式 II

[0106] 其中:

[0107] G<sup>1</sup>为氢, -COOH, -COOR<sup>23</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -CN, 任选取代的烷基, 烯基, 炔基或碳环(例如环烷基), 例如C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, C<sub>2-6</sub>炔基, 或C<sub>3-6</sub>环烷基, 其中C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>环烷基任选被1-3个基团取代, 每个基团分别选自F, OH, 被保护的OH和C<sub>1-4</sub>烷氧基; 或G<sup>1</sup>是-X-R<sup>1</sup>;

[0108] 其中X为O, NR<sup>10</sup>, S, SO<sub>2</sub>或任选取代的4至7元杂环;

[0109] R<sup>1</sup>是氢, 任选取代的烷基(例如, C<sub>1-4</sub>烷基)或-L-R<sup>20</sup>,

[0110] 其中L不存在或为任选取代的亚烷基(例如C<sub>1-4</sub>亚烷基), 任选取代的杂亚烷基(例如C<sub>1-4</sub>杂亚烷基), 任选取代的碳环(例如C<sub>3-6</sub>碳环)或任选取代的杂环(例如4至7元杂环),

[0111] 其中R<sup>20</sup>为氢, 任选取代的烷基, 烯基或炔基, 例如, 任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OR<sup>23</sup>, 任选取代的4至7元杂环基,

[0112] 其中R<sup>10</sup>, R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>每次出现时各自独立地为氢, 任选取代的烷基, 烯基或炔基, 例如, 任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基, 任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基, 任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氮保护基; 在每次出现时, R<sup>23</sup>独立地为氢, 任选取代的烷基, 烯基或炔基, 例如, 任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基, 任选取代的

C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

[0113] A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>,A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>各自独立地是CR<sup>30</sup>或N,

[0114] 其中R<sup>30</sup>在每次出现时独立地是氢,卤素(例如F,Cl),任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的烷氧基(例如C<sub>1-4</sub>烷氧基);

[0115] 或者适用时,R<sup>1</sup>,X和A<sup>1</sup>一起形成任选取代的环结构,例如任选取代的杂环或杂芳基环;

[0116] Het是任选地被R<sup>4</sup>基团,(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>,取代的4-10元杂环,

[0117] 其中R<sup>4</sup>在每次出现时独立地是任选取代的烷基,烯基或炔基,或3或4元环,例如,R<sup>4</sup>在每次出现时可以是C<sub>1-4</sub>烷基,C<sub>2-4</sub>烯基,C<sub>2-4</sub>炔基,3或4元环(例如,环丙基),氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基,羟基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或氰基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;或两个R<sup>4</sup>基团可以连接在一起形成环结构,例如3-6元环结构;

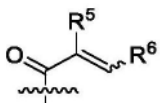
[0118] U表示能够与KRAS蛋白例如KRAS G12C突变蛋白的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子部分;

[0119] R<sup>7</sup>为氢,卤素,-CN,3-4元环(例如环丙基),任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基或任选取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基;以及

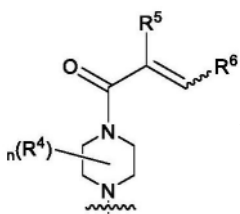
[0120] R<sup>8</sup>是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0121] 各种基团可以适用于式II中的G<sup>1</sup>。在一些实施方案中,G<sup>1</sup>可以是氢。在一些实施方案中,G<sup>1</sup>可以是-COOH,-COOR<sup>23</sup>,-CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>,-CN,C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>2-6</sub>烯基,C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>环烷基,其中C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>2-6</sub>烯基,C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被例如1-3个基团取代,所述基团各自独立地选自F,-OH,被保护的OH,和C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中,式II中的G<sup>1</sup>可以是羟基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,例如羟基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,例如-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH。在一些实施方案中,式II中的G<sup>1</sup>可以是羟基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基,例如,羟基取代的C<sub>3-5</sub>环烷基。在一些实施方案中,式II中的G<sup>1</sup>也可以是-X-R<sup>1</sup>,其可以具有在式I及其子式的上下文中定义的任何定义。在一些实施方案中,式II中的G<sup>1</sup>可以是氢,甲基,-COOH,OCF<sub>2</sub>H,-OCF<sub>3</sub>,环丙基,-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH,CF<sub>3</sub>或CN。在一些优选的实施方案中,式II中的G<sup>1</sup>为氢。

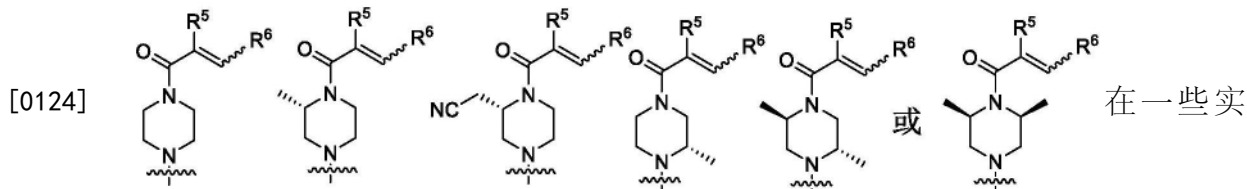
[0122] 在一些实施方案中,式II,R<sup>4</sup>,R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>,Het,n,U,A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>,A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>中的变量可以是本文在式I及其子式的上下文中定义的任何定义。

[0123] 例如,在一些实施方案中,式II中的U可表示  其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如在本文中

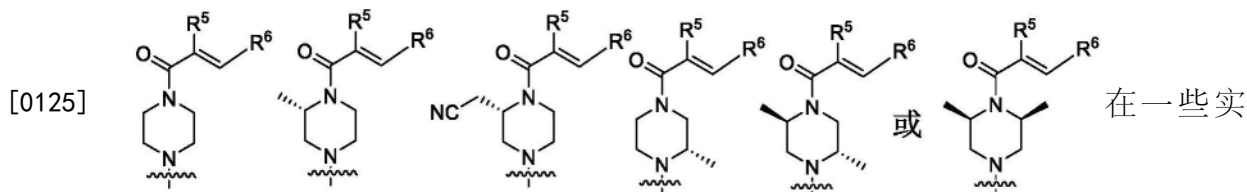
定义。例如,在一些实施方案中,R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地为氢,卤素,-CN,-COOR<sup>23A</sup>,-CONR<sup>21A</sup>R<sup>22A</sup>,任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-6</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-6</sub>炔基,任选取代的C<sub>3-6</sub>个碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可以连接在一起形成任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环或任选取代的4至7元杂环,其中R<sup>21A</sup>和R<sup>22A</sup>每次出现时独立地是氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>个碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及R<sup>23A</sup>在每次出现时独立地是氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基。在一些实施方案中,在式II中,

Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由  表示,其中n是0、1或2,其中当n是1或2时,R<sup>4</sup>在

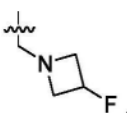
每次出现时独立地是甲基,乙基,-CF<sub>3</sub>,-CF<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CN。在一些实施方案中,在式II中,Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由下式表示:



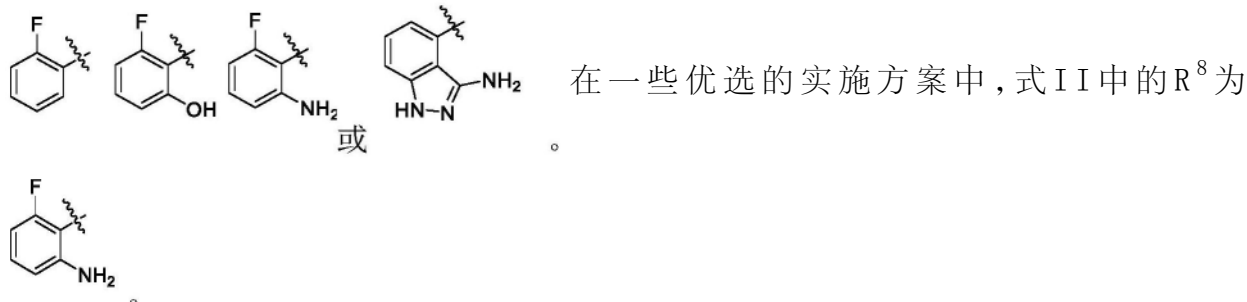
施方案中,在式II中,Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由下式表示:



施方案中,R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可以均为氢。在一些具体实施方案中,R<sup>5</sup>为F或OMe,且R<sup>6</sup>为氢。在一些具体

实施方案中,R<sup>5</sup>为氢,且R<sup>6</sup>为-CH<sub>2</sub>-OMe或  在一些实施方案中,式II中的A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>可以

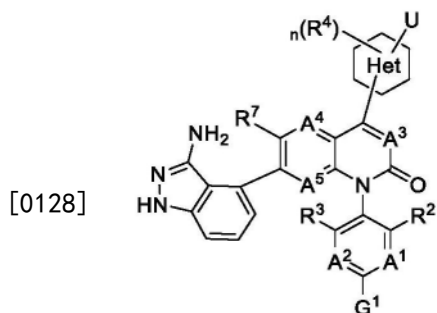
是N。在一些实施方案中,式II中的A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>在适用时可以不同,例如,A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>之一是N,而A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>中的另一个是CH。在一些实施方案中,式II中的A<sup>3</sup>可为N。在一些实施方案中,式II中的A<sup>4</sup>可为CH。在一些实施方案中,式II中的A<sup>5</sup>可为N。在一些实施方案中,式II中的R<sup>7</sup>可为氢,F,Cl,甲基或CF<sub>3</sub>。在一些优选的实施方案中,R<sup>7</sup>为F或Cl。在一些实施方案中,R<sup>7</sup>可以是F。在一些实施方案中,R<sup>7</sup>可以是Cl。在一些实施方案中,式II中的R<sup>8</sup>可以是任选地被1-3个基团取代的苯基,所述基团各自独立地选自F,Cl,-OH,-NH<sub>2</sub>,被保护的羟基,被保护的氨基,C<sub>1-4</sub>烷基,C<sub>2-4</sub>烯基,C<sub>2-4</sub>炔基,3或4元环(例如环丙基),C<sub>1-4</sub>烷氧基,氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中,式II中的R<sup>8</sup>可以是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如,吡啶基),每个基团独立地选自F,Cl,-OH,-NH<sub>2</sub>,被保护的羟基,被保护的氨基,C<sub>1-4</sub>烷基,C<sub>1-4</sub>烷氧基,氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中,式II中的R<sup>8</sup>可以选自:



[0126] 在式II中引入二环丙基基团具有多种优点。如实施例部分和图1-3所示,某些式II

化合物,例如化合物44和126,在几种动物模型中具有比当前临床化合物AMG-510更好的抗癌功效。引入4,6-二环丙基嘧啶-5-基也可以改善RAS蛋白(如KRAS G12C)的体外抑制作用。如本文所讨论的,有数据表明将异丙基嘧啶-5-基改变为相应的环丙基嘧啶-5-基将导致2-6倍的效能下降。然而,当式II中的R<sup>8</sup>基团是2-氨基-6-氟-苯基时,该趋势被逆转。例如,发现化合物44和126在抑制KRAS G12C方面具有比其相应的异丙基类似物更好的效力。此外,引入4,6-二环丙基嘧啶-5-基也可以改善体内特性,例如改善治疗癌症的功效和/或安全性。如本文所讨论的,当与对照化合物相比时,化合物44和126具有更好的总体药代动力学(“PK”)曲线,例如具有更好的人肝细胞清除曲线和更好的总体大鼠PK曲线,口服生物利用度显著提高。还预期这些数据将提供优异的体内概况,例如功效和/或安全概况。

[0127] 在一些实施方案中,本公开还提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐:



式 III,

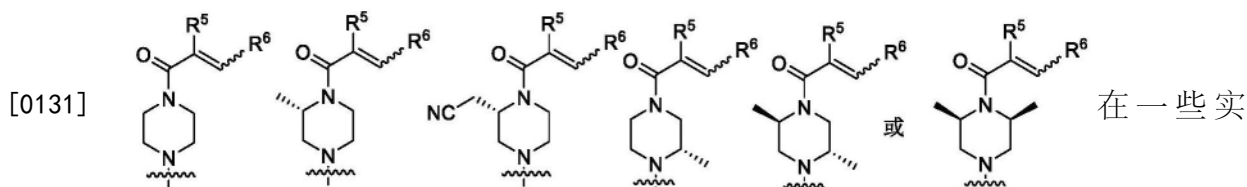
[0129] 其中G<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, Het, n, U, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>可以是本文中对各变量定义中的任何定义,例如在式I及其子式或式II的上下文中的定义。

[0130] 例如,在一些实施方案中,式III中G<sup>1</sup>的可以是氢,甲基,环丙基, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>或

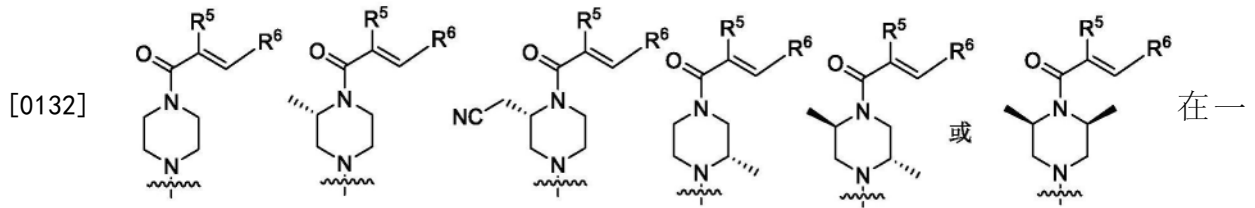
CN。在一些实施方案中,式III中的U可以表示 其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如本文中的定义。在一

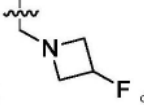
些实施方案中,在式III中, Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由 表示,其中n为0、1或

2,其中当n为1或2时,R<sup>4</sup>每次出现时独立地为甲基,乙基, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CN。在一些实施方案中,在式III中, Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由下式表示:



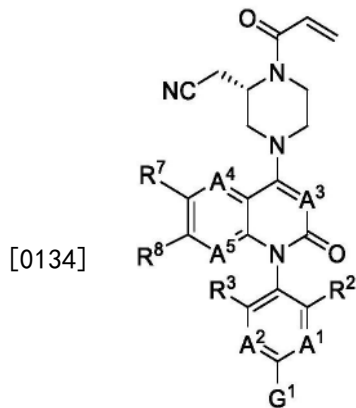
施方案中,在式III中, Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起可以由下式表示:



些实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 均可为氢。在一些具体的实施方案中,  $R^5$ 为F或OMe, 且 $R^6$ 为氢。在一些具体的实施方案中,  $R^5$ 为氢, 且 $R^6$ 为 $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 或  在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 可以独

立地选自氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 环丙基, F和Cl。在一些具体的实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 均为异丙基。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 均为环丙基。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 相同。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 不同。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 之一是氢或甲基。在一些实施方案中, 式III中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以为N。在一些实施方案中, 式III中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以不同, 例如,  $A^1$ 和 $A^2$ 之一为N, 而 $A^1$ 和 $A^2$ 中的另一个为CH。在一些实施方案中, 式III中的 $A^3$ 可以是N。在一些实施方案中, 式III中的 $A^4$ 可以是CH。在一些实施方案中, 式III中的 $A^5$ 可为N。在一些实施方案中, 式III中的 $R^7$ 可为氢, F, Cl, 甲基或 $\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,  $R^7$ 可以是F。在一些实施方案中,  $R^7$ 可以是Cl。

[0133] 在一些实施方案中, 本公开还提供了式IV的化合物或其药学上可接受的盐:

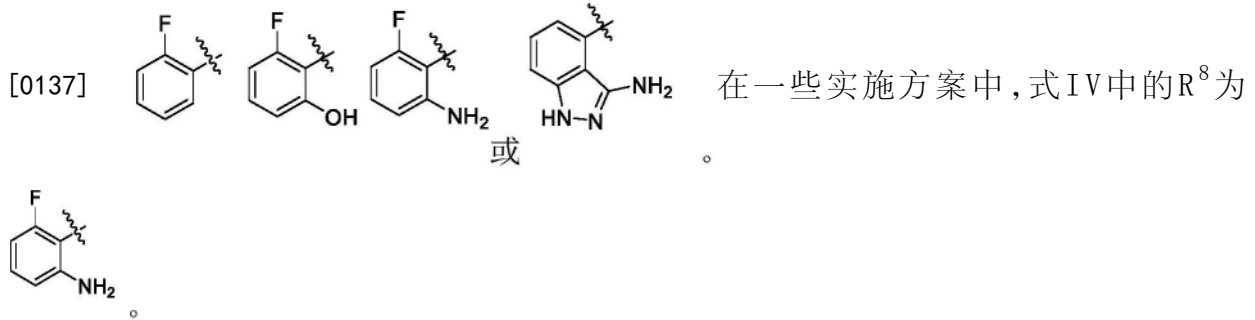


式 IV

[0135] 其中 $G^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ 和 $A^5$ 可以是本文中对各变量定义中的任何定义, 例如在式I及其子式或式II的上下文中的定义。

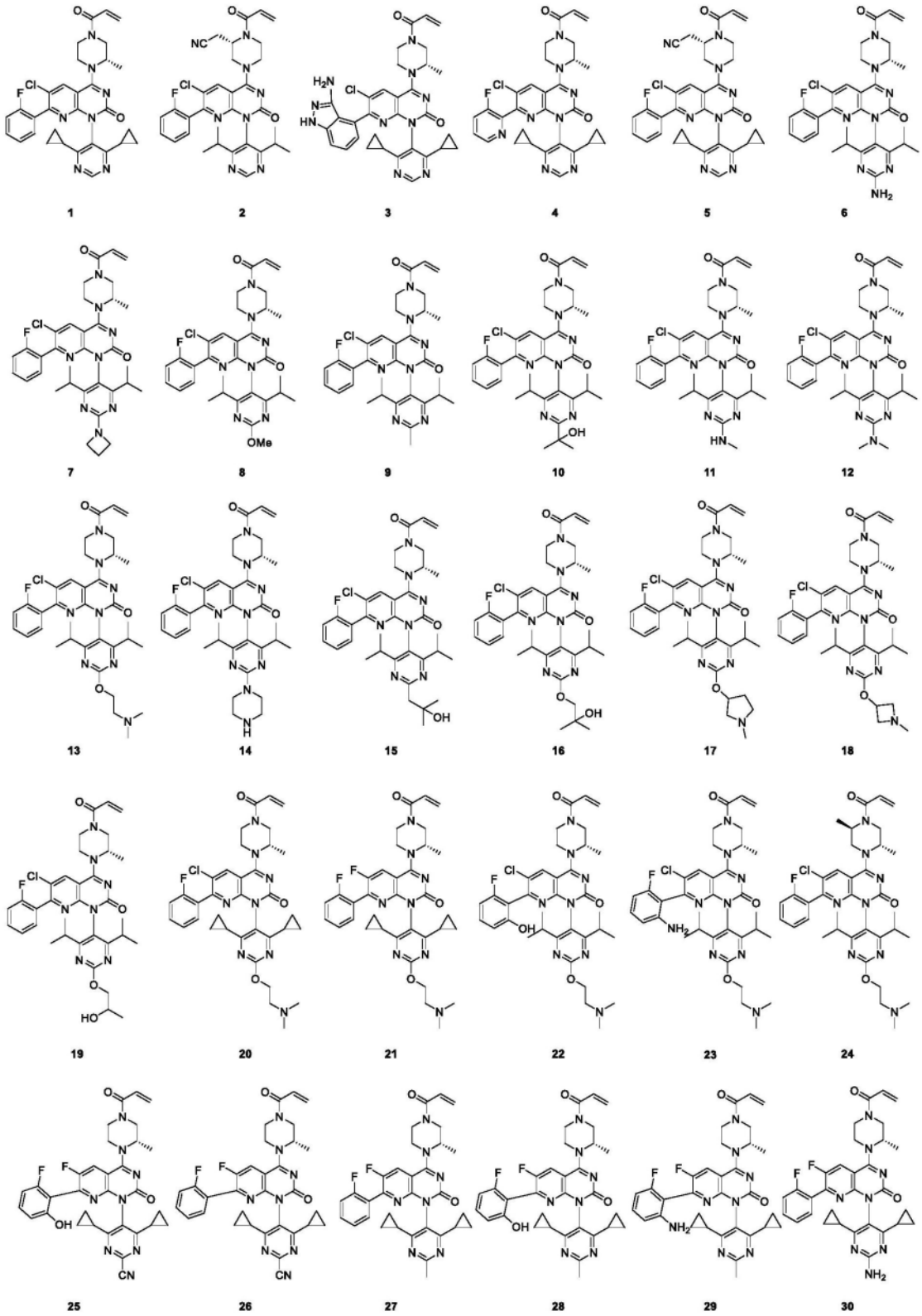
[0136] 例如, 在一些实施方案中, 式IV中的 $G^1$ 可以是氢, 甲基, 环丙基,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 可以独立地选自氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 环丙基, F和Cl。在一些具体的实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 均为异丙基。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 均为环丙基。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 相同。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 不同。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 之一是氢或甲基。在一些实施方式中, 式IV中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以为N。在一些实施方式中, 式IV中的 $A^1$ 和 $A^2$ 可以不同, 例如,  $A^1$ 和 $A^2$ 中的一个为N, 而 $A^1$ 和 $A^2$ 中的另一个为CH。在一些实施方案中, 式IV中的 $A^3$ 可为N。在一些实施方案中, 式IV中的 $A^4$ 可为CH。在一些实施方案中, 式IV中的 $A^5$ 可为N。在一些实施方案中, 式IV中的 $R^7$ 可为氢, F, Cl, 甲基或 $\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,  $R^7$

可以是F。在一些实施方案中,  $R^7$  可以是Cl。在一些实施方案中, 式IV中的  $R^8$  可以是任选地被1-3个基团取代的苯基, 每个基团独立地选自F, Cl, -OH,  $NH_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{2-4}$  烯基,  $C_{2-4}$  炔基, 3或4元环(例如, 环丙基),  $C_{1-4}$  烷氧基, 氟取代的  $C_{1-4}$  烷基和氟取代的  $C_{1-4}$  烷氧基。在一些实施方案中, 式IV中的  $R^8$  可以是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如, 吲唑基), 每个基团独立地选自F, Cl, -OH,  $NH_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{2-4}$  烯基,  $C_{2-4}$  炔基, 3或4元环(例如环丙基),  $C_{1-4}$  烷氧基, 氟取代的  $C_{1-4}$  烷基和氟取代的  $C_{1-4}$  烷氧基。在一些实施方案中, 式IV中的  $R^8$  可以选自:

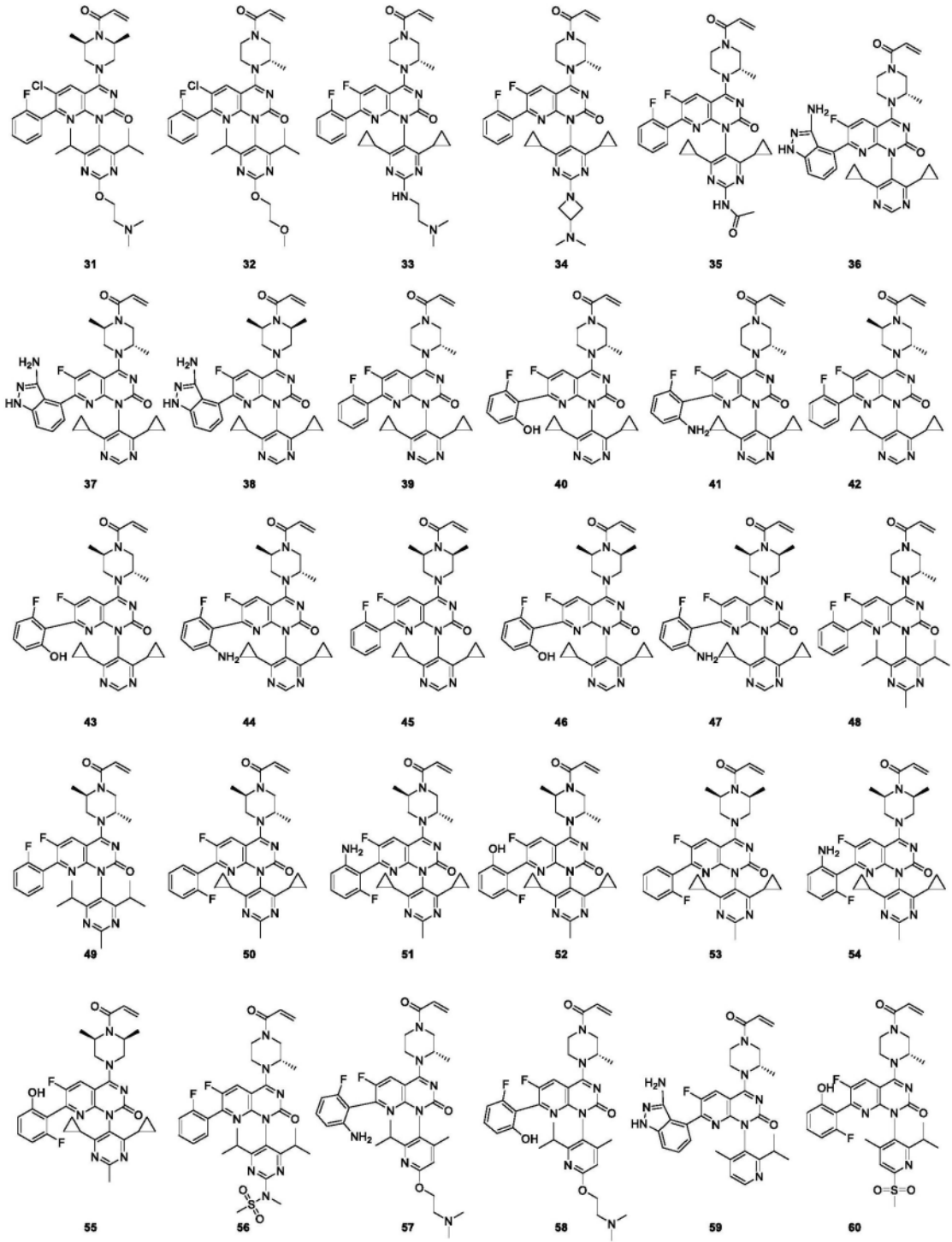


[0138] 在一些实施方案中, 本公开还提供了选自第1-186号化合物中任一个的化合物或其药学上可接受的盐:

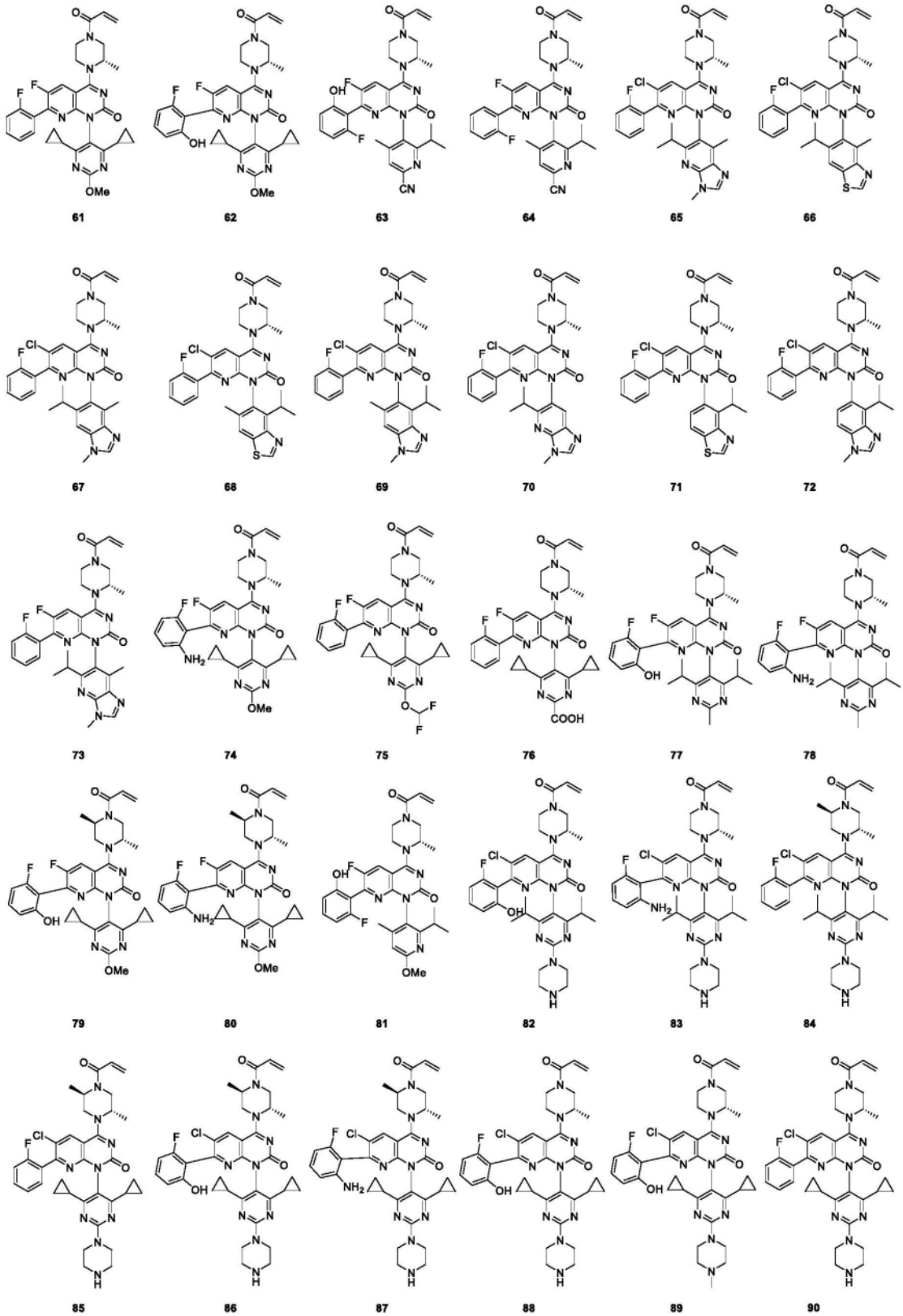
[0139]



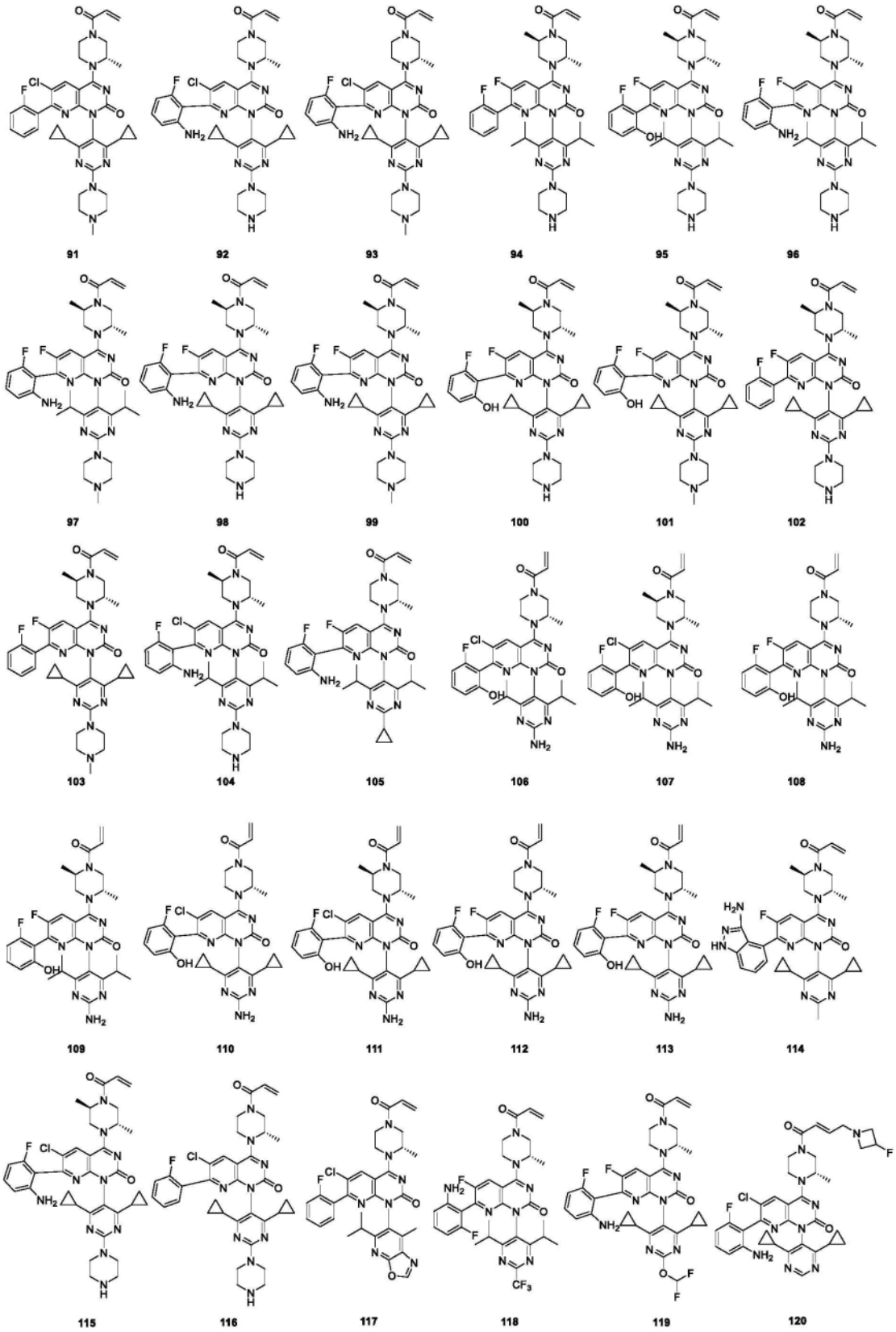
[0140]



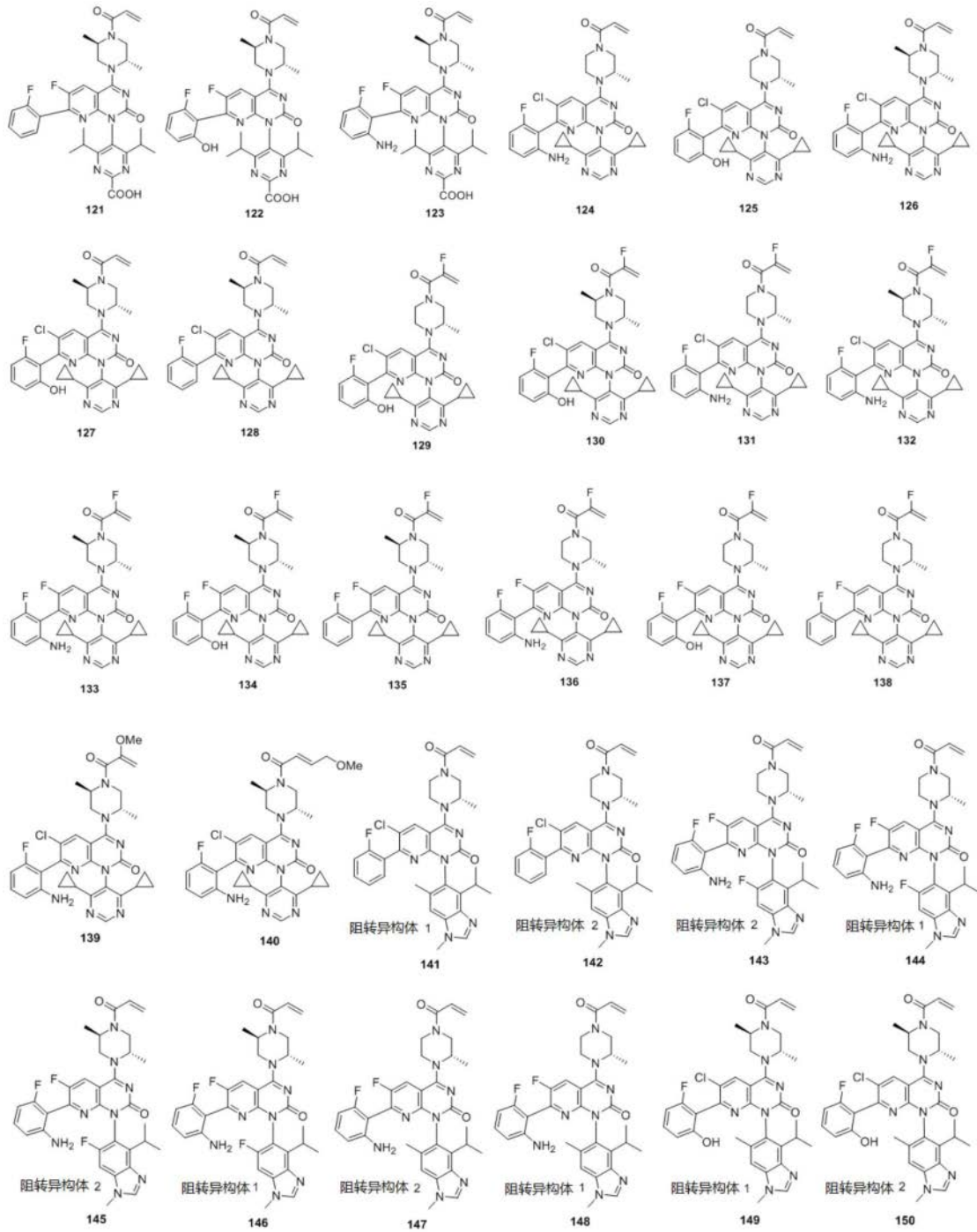
[0141]

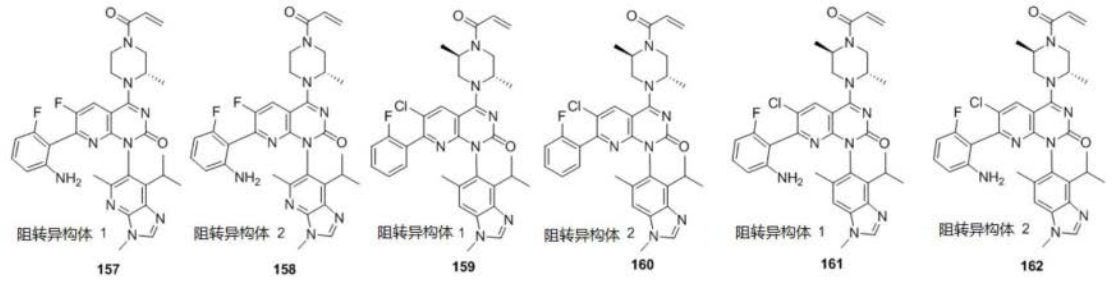
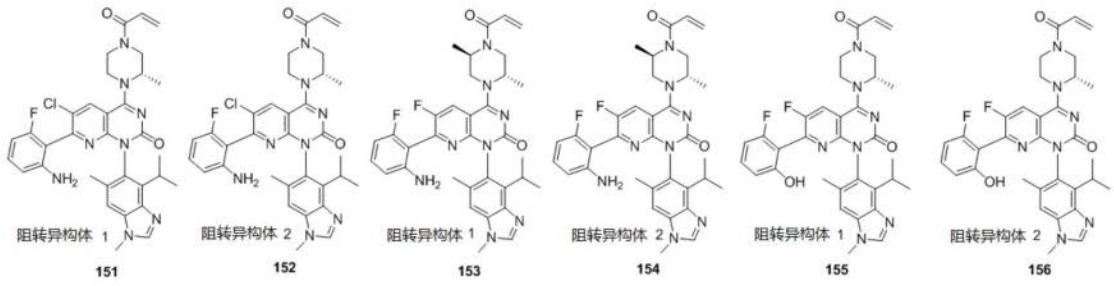


[0142]

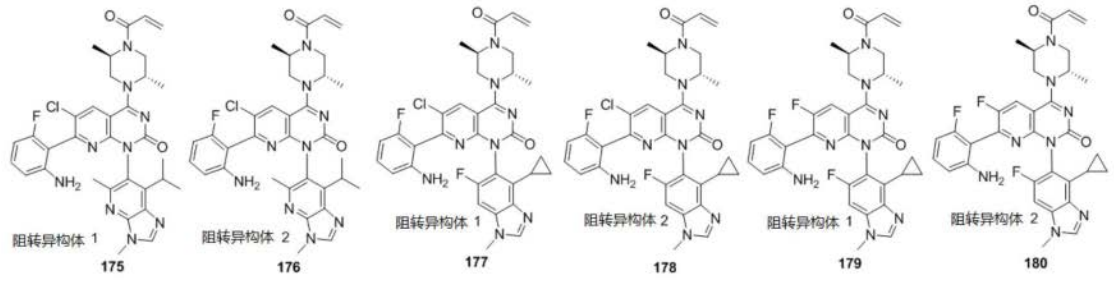
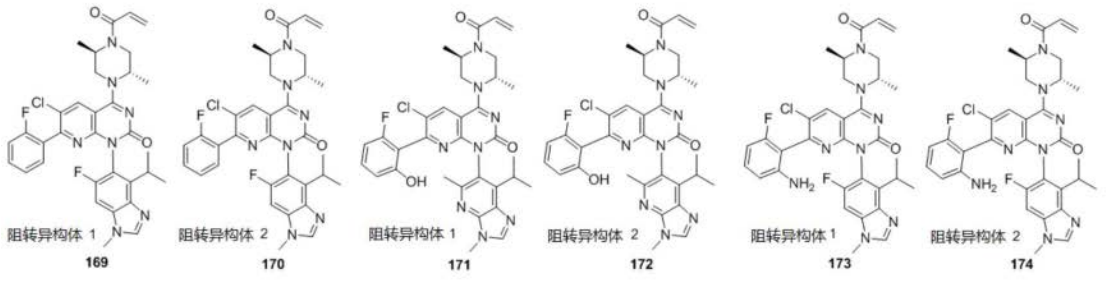
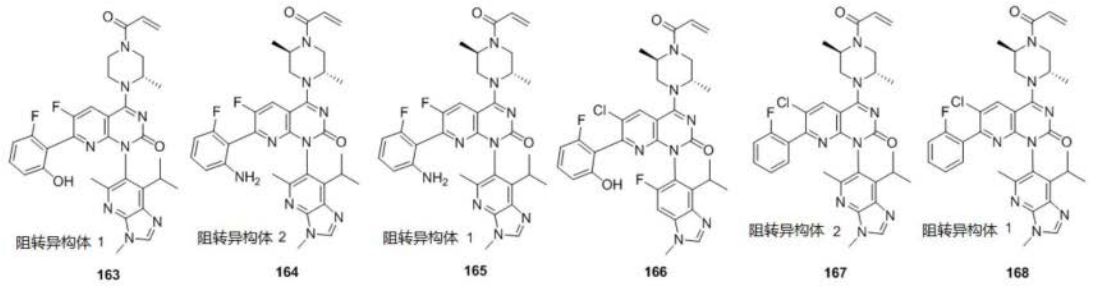


[0143]

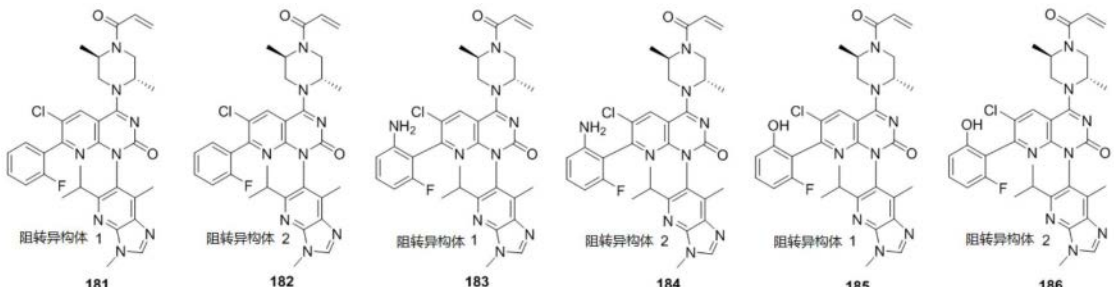




[0144]



[0145]



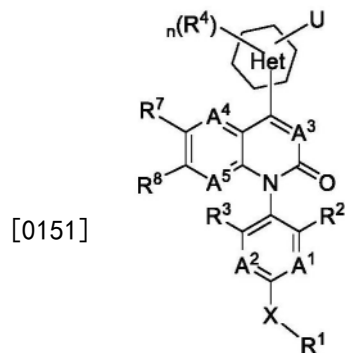
[0146] 在一些实施方案中,本公开还提供了选自第1、6、8、13、20、26、33、42、44、65、68、69、70、71、72、117、124、126、127、145、146、151、152、157、158、179和180号化合物中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐。在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文矛盾,否则本公开的化合物可以是第44、126或145号化合物,或其药学上可接受的盐。

[0147] 在一些实施方案中,在适用的范围内,本公开中的化合物属还排除了W02019/213516中具体制备和公开的任何化合物。

[0148] 附加的示例性实施方案

[0149] 在一些实施方案中,本公开提供了以下的示例性实施方案。

[0150] 实施方案1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0152] 其中:

[0153] X为O, NR<sup>10</sup>, S, SO<sub>2</sub>或任选取代的4至7元杂环;

[0154] R<sup>1</sup>是氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或-L-R<sup>20</sup>,

[0155] 其中L不存在或是任选取代的C<sub>1-4</sub>亚烷基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂亚烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环或任选取代的4至7元杂环,

[0156] 其中R<sup>20</sup>为氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OR<sup>23</sup>,任选取代的4至7元杂环基,

[0157] 或X-R<sup>1</sup>表示-COOH, -COOR<sup>23</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -CN, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>环烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, C<sub>2-6</sub>炔基或C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被取代,例如被各自独立地选自F、OH、被保护的OH和C<sub>1-4</sub>烷氧基的1-3个基团所取代;

[0158] 其中R<sup>10</sup>, R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>每次出现时各自独立地是氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;在每次出现时, R<sup>23</sup>独立地为氢,任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基,任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基,任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基,任选取代的C<sub>1-4</sub>杂烷基,任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

[0159] A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>各自独立地是CR<sup>30</sup>或N,

[0160] 其中R<sup>30</sup>在每次出现时独立地为氢, F, Cl, C<sub>1-4</sub>烷基, 或C<sub>1-4</sub>烷氧基;

[0161] 或者R<sup>1</sup>, X和A<sup>1</sup>一起形成任选取代的杂环或杂芳环;

[0162] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为氢, 卤素, -OH, -CN, 任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>烯基, 任选取代的C<sub>2-4</sub>炔基, 任选取代的C<sub>3-6</sub>碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或任选取代的C<sub>1-4</sub>烷氧

基;

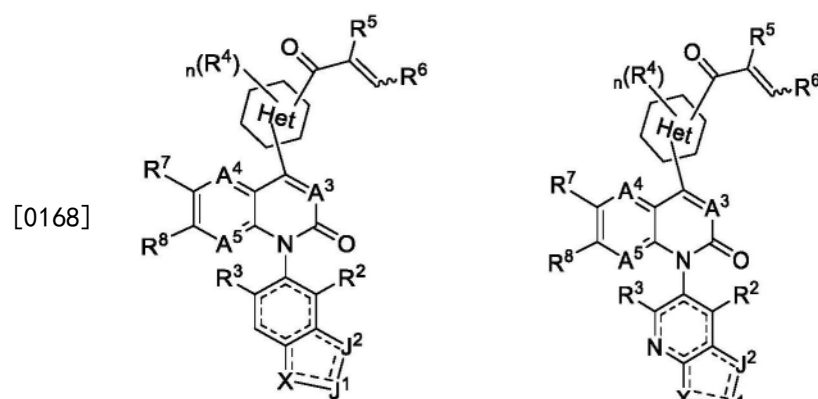
[0163] Het是4-10元杂环,其任选地被独立地选择的一个或多个 $R^4$ 基团( $R^4$ )<sub>n</sub>取代,其中n为0、1、2或3, $R^4$ 在每次出现时独立地是 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基),氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基,羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成3-6元环结构;

[0164] U表示能够与KRAS蛋白(例如KRAS G12C突变蛋白)的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子部分;

[0165]  $R^7$ 为氢,卤素,-CN,3-4元环(例如环丙基),任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基;以及

[0166]  $R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0167] 实施方案2.实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-1或式I-2:



[0169] 式 I-1

式 I-2

[0170] 其中

[0171] X是O,S,N或 $NR^{10}$ ,

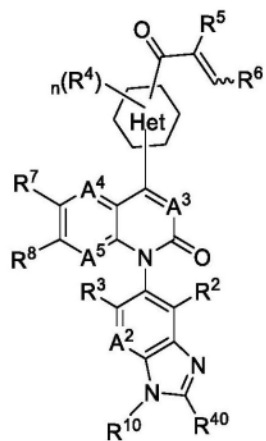
[0172]  $J^1$ 和 $J^2$ 各自独立地选自O,S,N, $CR^{40}$ 和 $NR^{41}$ ,其中 $R^{40}$ 和 $R^{41}$ 在每次出现时各自独立地为氢,-OH,-CN,卤素,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,或任选取代的4至7元杂环,

[0173]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢,卤素,-CN,- $COOR^{23A}$ ,- $CONR^{21A}R^{22A}$ ,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基,任选取代 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环,其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

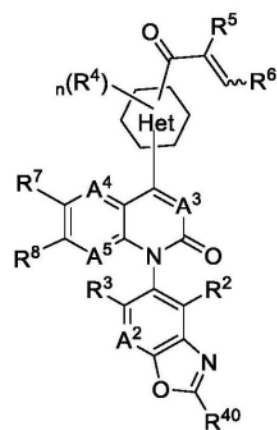
[0174] 其中虚线表示相应的连接是单键或双键,条件是双环整体上是芳族的。

[0175] 实施方案3.实施方案2的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-3A,I-3B,I-3C,I-4A,I-4B或I-4C:

[0176]

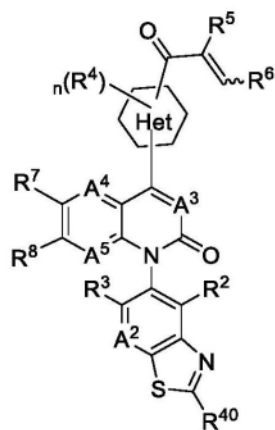


式 I-3A

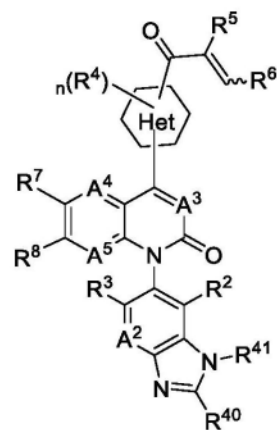


式 I-3B

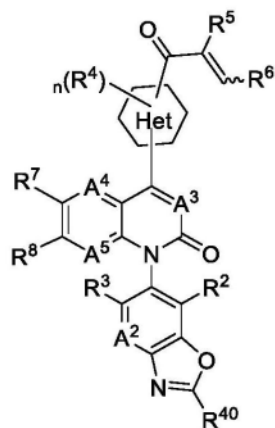
[0177]



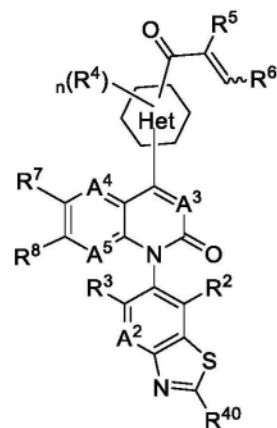
式 I-3C



式 I-4A



式 I-4B

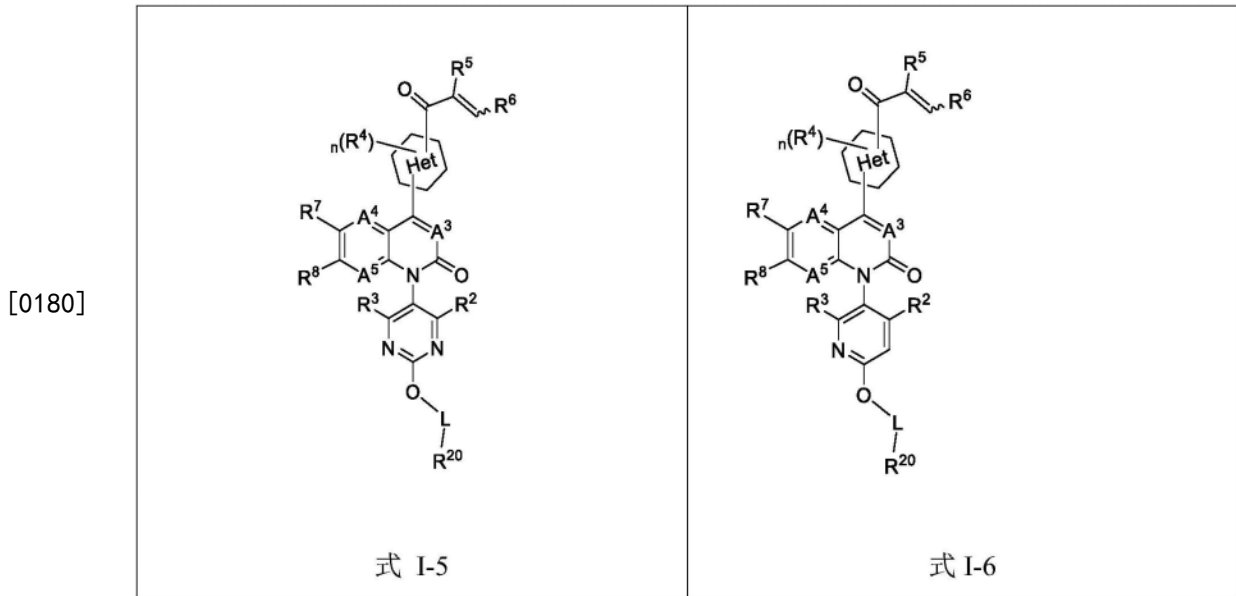


式 I-4C

[0178] 其中A<sup>2</sup>是CH或N,并且R<sup>10</sup>,R<sup>40</sup>和R<sup>41</sup>在每次出现时各自独立地是氢或C<sub>1-4</sub>烷基。

[0179] 实施方案4. 实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式I-5

或I-6:



[0181] 其中:

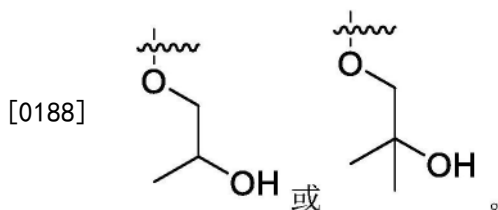
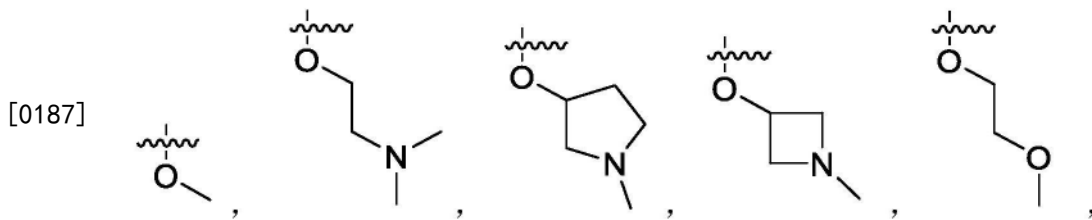
[0182]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢,卤素, $-\text{CN}$ , $-\text{COOR}^{23A}$ , $-\text{CONR}^{21A}\text{R}^{22A}$ ,任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基,任选取代 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环,其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $\text{C}_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $\text{C}_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

[0183] L不存在,为任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基,或含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的任选取代的4至7元杂环,

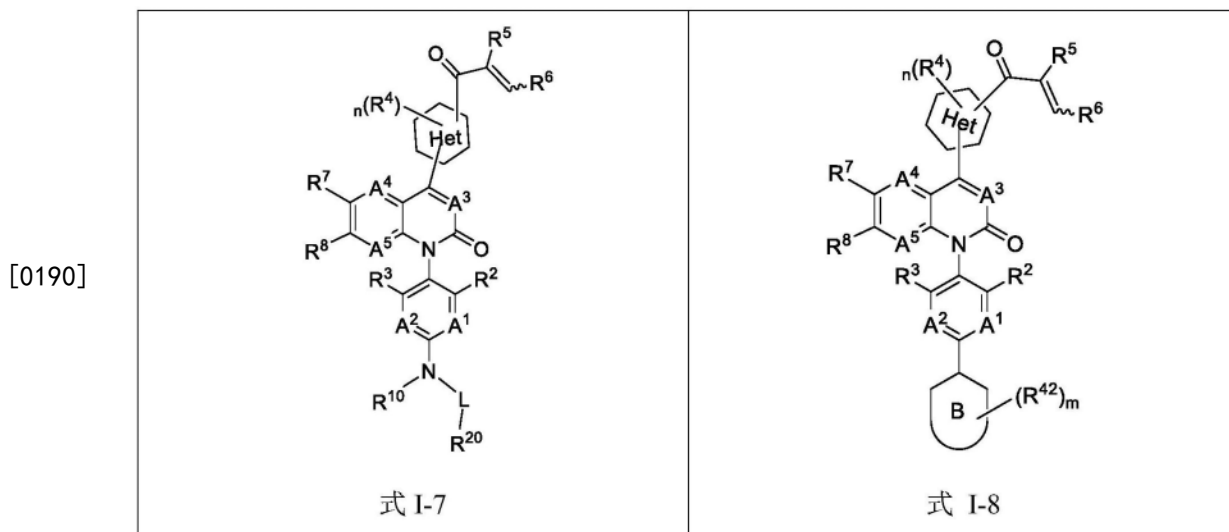
[0184] 其中 $R^{20}$ 为氢,任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ , $-\text{OR}^{23}$ ,任选取代的含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4至7元杂环基,

[0185]  $R^{21}$ , $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 各自在每次出现时独立地为氢或任选取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0186] 实施方案5.实施方案4的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-\text{O}-\text{L}-\text{R}^{20}$ 残基为:



[0189] 实施方案6. 实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有式I-7或I-8:



[0191] 其中:

[0192]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢, 卤素,  $-CN$ ,  $-COOR^{23A}$ ,  $-CONR^{21A}R^{22A}$ , 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基, 任选取代 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的苯基, 任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环, 或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环, 其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氮保护基; 以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氧保护基;

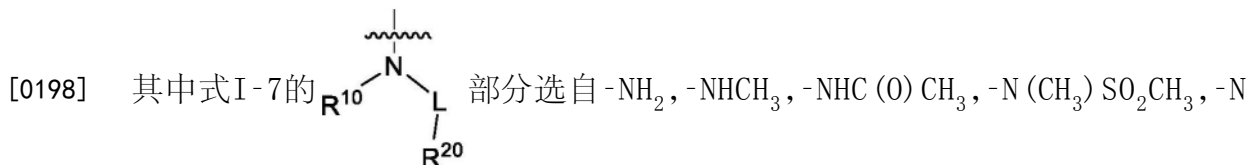
[0193] L不存在, 为任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基, 或含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的任选取代的4至7元杂环,

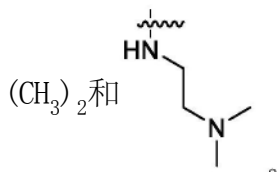
[0194] 其中 $R^{20}$ 为氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,  $-NR^{21}R^{22}$ ,  $-OR^{23}$ , 任选取代的含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4至7元杂环基,

[0195] 其中环B是含有1或2个环杂原子(例如1或2个环氮原子)的4-7元杂环, 其任选地被m个 $R^{42}$ 基团取代,  $(R^{42})_m$ , 其中 $R^{42}$ 在每次出现时独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,  $-NR^{21}R^{22}$ 或 $-OR^{23}$ , m为0、1或2;

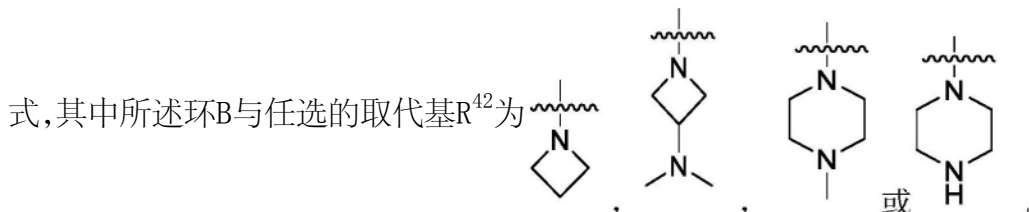
[0196]  $R^{10}$ ,  $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 在出现时各自独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 或氮保护基; 以及 $R^{23}$ 在每次出现时独立地是氢或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基。

[0197] 实施方案7. 实施方案6的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式I-7的结构式,





[0199] 实施方案8. 实施方案6的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有根据I-8的结构



[0200] 实施方案9. 实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中-X-R<sup>1</sup>为-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH。

[0201] 实施方案10. 实施方案1-9的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中适用地, A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>均为N。

[0202] 实施方案11. 实施方案1-9的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中适用地, A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>中的一个为N, A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>中的另一个为CH。

[0203] 实施方案12. 实施方案1-11的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自氢, 任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 和卤素。

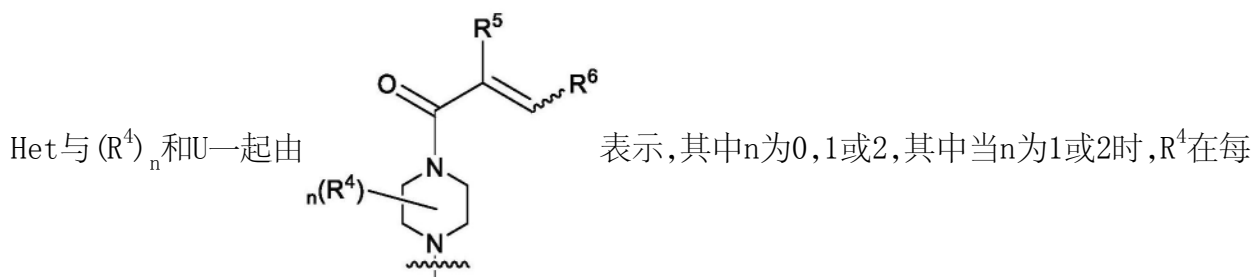
[0204] 实施方案13. 实施方案1-11的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 环丙基, F和Cl。

[0205] 实施方案14. 实施方案1-13的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>相同。

[0206] 实施方案15. 实施方案14的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>均为异丙基或均为环丙基。

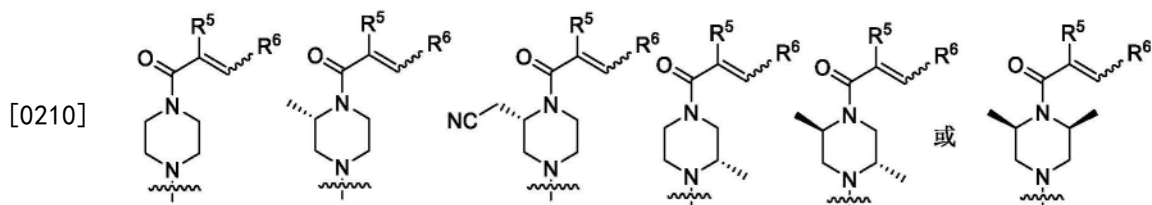
[0207] 实施方案16. 实施方案1-13的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>不同, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的一个为氢或甲基。

[0208] 实施方案17. 实施方案1-16的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式I的



次出现时独立地为甲基, 乙基, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CN。

[0209] 实施方案18. 实施方案17的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式I的Het与(R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>和U一起由下式表示:



[0211] 实施方案19. 实施方案2-18的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 均为氢。

[0212] 实施方案20. 实施方案1-19的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^3$ 为N。

[0213] 实施方案21. 实施方案1-20的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^4$ 为CH。

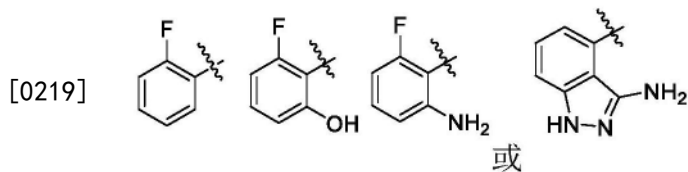
[0214] 实施方案22. 实施方案1-21的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^5$ 为N。

[0215] 实施方案23. 实施方案1-22的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^7$ 为氢, F, Cl, 甲基或 $CF_3$ 。

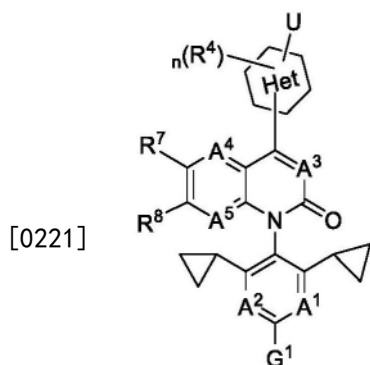
[0216] 实施方案24. 实施方案1-23的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^8$ 是任选地被1-3个基团取代的苯基, 每个基团独立地选自F, Cl, -OH, - $NH_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $C_{1-4}$ 烷基,  $C_{2-4}$ 烯基,  $C_{2-4}$ 炔基, 3或4元环(例如环丙基),  $C_{1-4}$ 烷氧基, 氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。

[0217] 实施方案25. 实施方案1-23的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^8$ 是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如吡唑基), 每个基团独立地选自F, Cl, -OH, - $NH_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $C_{1-4}$ 烷基,  $C_{2-4}$ 烯基,  $C_{2-4}$ 炔基, 3或4元环(例如环丙基),  $C_{1-4}$ 烷氧基, 氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基。

[0218] 实施方案26. 实施方案1-23的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^8$ 选自:



[0220] 实施方案27. 式II的化合物或其药学上可接受的盐:



式 II

[0222] 其中:

[0223]  $G^1$ 为氢,  $-COOH$ ,  $-COOR^{23}$ ,  $-CONR^{21}R^{22}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{2-6}$ 烯基,  $C_{2-6}$ 炔基, 或 $C_{3-6}$ 环烷基, 其中所述 $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{2-6}$ 烯基,  $C_{2-6}$ 炔基或 $C_{3-6}$ 环烷基任选被1-3个基团取代, 每个基团分别独立地选自F, OH, 被保护的OH和 $C_{1-4}$ 烷氧基; 或 $G^1$ 是 $-X-R^1$ ;

[0224] 其中X为O,  $NR^{10}$ , S,  $SO_2$ 或任选取代的4至7元杂环;

[0225]  $R^1$ 是氢, 任选取代的烷基 $C_{1-4}$ 烷基, 或 $-L-R^{20}$ ,

[0226] 其中L不存在或为任选取代的 $C_{1-4}$ 亚烷基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂亚烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4至7元杂环,

[0227] 其中 $R^{20}$ 为氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,  $-NR^{21}R^{22}$ ,  $-OR^{23}$ , 任选取代的4至7元杂环基,

[0228] 其中 $R^{10}$ ,  $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 每次出现时各自独立地为氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氮保护基;  $R^{23}$ 在每次出现时独立地为氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氧保护基;

[0229]  $A^1, A^2, A^3, A^4$ 和 $A^5$ 各自独立地是 $CR^{30}$ 或N,

[0230] 其中 $R^{30}$ 在每次出现时独立地是氢, F, Cl,  $C_{1-4}$ 烷基, 或 $C_{1-4}$ 烷氧基;

[0231] 或者适用时,  $R^1, X$ 和 $A^1$ 一起形成任选取代的杂环或杂芳环;

[0232] Het是任选地被 $R^4$ 基团,  $(R^4)_n$ , 取代的4-10元杂环,

[0233] 其中 $R^4$ 在每次出现时独立地是 $C_{1-4}$ 烷基,  $C_{2-4}$ 烯基,  $C_{2-4}$ 炔基, 3或4元环(例如, 环丙基), 氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 以及n为0, 1, 2或3; 或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成3-6元环结构;

[0234] U表示能够与KRAS蛋白例如KRAS G12C突变蛋白的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子部分;

[0235]  $R^7$ 为氢, 卤素,  $-CN$ , 3-4元环(例如环丙基), 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基; 以及

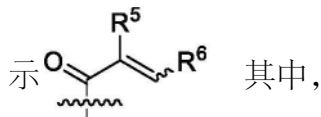
[0236]  $R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0237] 实施方案28. 实施方案27的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $G^1$ 为氢, 甲基, 环丙基,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CF_3$ 或 $-CN$ , 优选地,  $G^1$ 为氢。

[0238] 实施方案29. 实施方案27-28的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中适用地,  $A^1$ 和 $A^2$ 均为N。

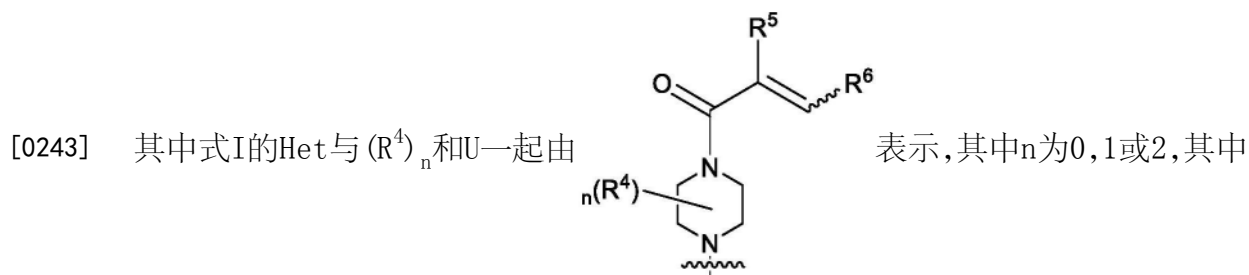
[0239] 实施方案30. 实施方案27-28的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中适用地,  $A^1$ 和 $A^2$ 中的一个为N并且 $A^1$ 和 $A^2$ 中的另一个为CH。

[0240] 实施方案31. 实施方案27-30的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中U表



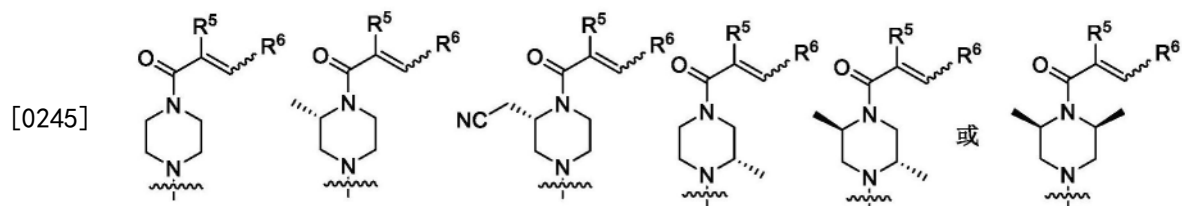
[0241]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢, 卤素,  $-CN$ ,  $-COOR^{23A}$ ,  $-CONR^{21A}R^{22A}$ , 任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基, 任选取代 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的苯基, 任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环, 或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4到7元杂环, 其中 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 每次出现时各自独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氮保护基; 以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地是氢, 任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基, 任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基, 任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基, 任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环, 任选取代的4至7元杂环, 或氧保护基。

[0242] 实施方案32. 实施方案31的化合物或其药学上可接受的盐,



当n为1或2时,  $R^4$ 在每次出现时独立地为甲基, 乙基,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CN$ 。

[0244] 实施方案33. 实施方案32的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式I的Het与  $(R^4)_n$ 和U一起由下式表示:



[0246] 实施方案34. 实施方案31-33的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 均为氢。

[0247] 实施方案35. 实施方案27-34的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^3$ 为N。

[0248] 实施方案36. 实施方案27-35的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^4$ 为CH。

[0249] 实施方案37. 实施方案27-36的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $A^5$ 为

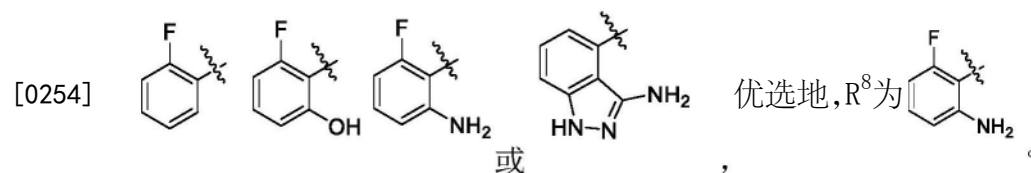
N。

[0250] 实施方案38. 实施方案27-37的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>7</sup>为氢, F, Cl, 甲基或CF<sub>3</sub>, 优选地, R<sup>7</sup>为F或Cl。

[0251] 实施方案39. 实施方案27-38的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>8</sup>是任选地被1-3个基团取代的苯基, 每个基团独立地选自F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, 被保护的羟基, 被保护的氨基, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>2-4</sub>烯基, C<sub>2-4</sub>炔基, 3或4元环(例如环丙基), C<sub>1-4</sub>烷氧基, 氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。

[0252] 实施方案40. 实施方案27-38的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>8</sup>是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如吲唑基), 每个基团独立地选自F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, 被保护的羟基, 被保护的氨基, C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>2-4</sub>烯基, C<sub>2-4</sub>炔基, 3或4元环(例如环丙基), C<sub>1-4</sub>烷氧基, 氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基和氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基。

[0253] 实施方案41. 实施方案27-38的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>8</sup>选自:



[0255] 实施方案42. 选自第1-186号化合物中任一个的化合物或其药学上可接受的盐。

[0256] 实施方案43. 药物组合物, 其包含实施方案1-42中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的辅料。

[0257] 实施方案44. 一种抑制细胞中的KRAS G12C突变蛋白的方法, 所述方法包括使所述细胞与实施方案1-42中任一项的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0258] 实施方案45. 一种治疗受试者的癌症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-42中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 或实施方案43的药物组合物。

[0259] 实施方案46. 实施方案45的方法, 其中所述癌症是血液恶性肿瘤, 肺癌(例如, 非小细胞肺癌), 胰腺癌, 子宫内膜癌, 胆囊癌, 甲状腺癌, 胆管癌和/或结肠直肠癌。

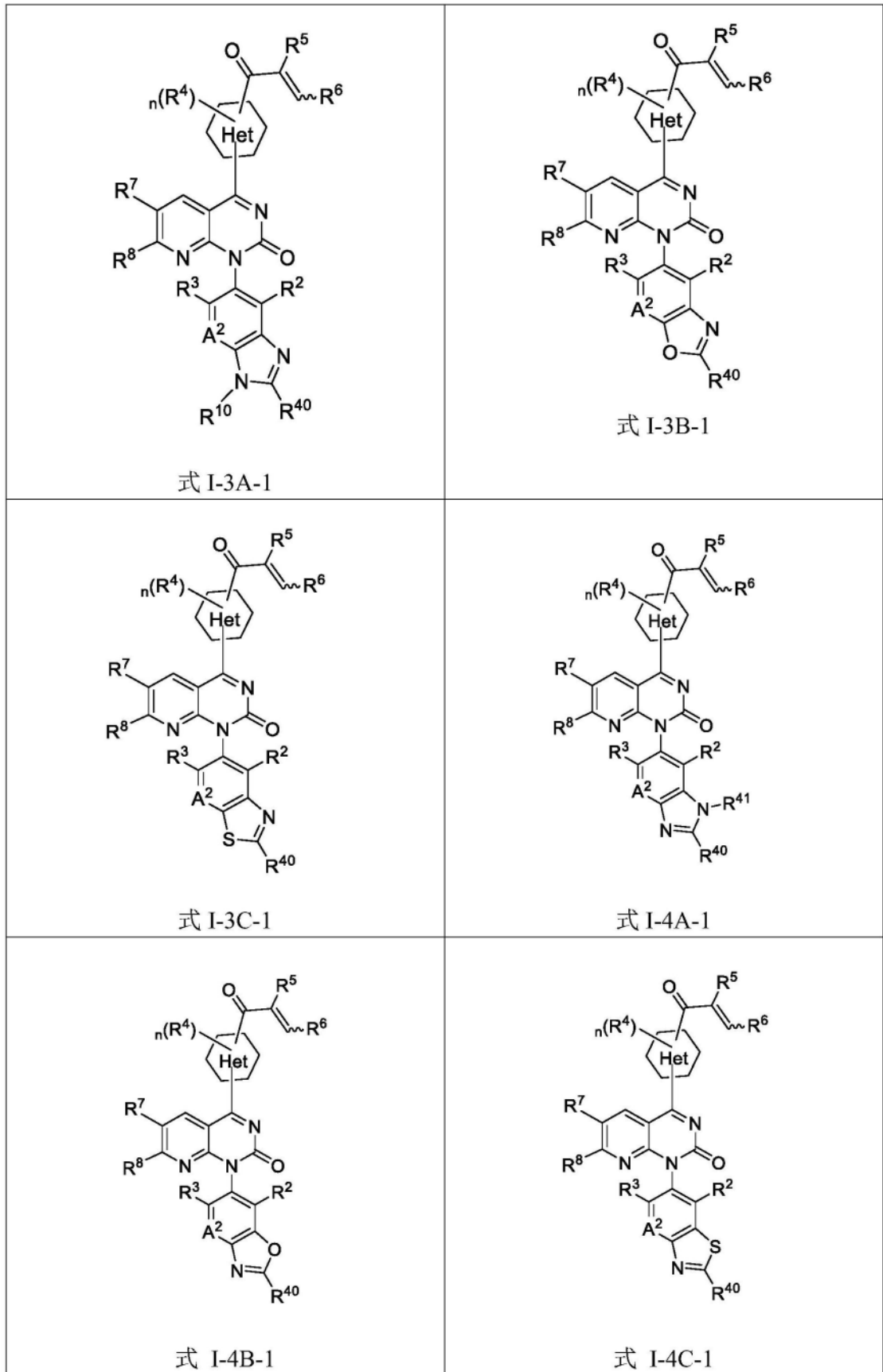
[0260] 实施方案47. 实施方案45或46的方法, 进一步包括用另外的疗法治疗所述受试者。

[0261] 实施方案48. 实施方案47的方法, 其中所述另外的疗法是化学治疗剂, 治疗性抗体, 放射线, 细胞疗法或免疫疗法。

[0262] 实施方案49. 实施方案45-48中任一项的方法, 其中所述受试者具有KRAS, HRAS和/或NRAS的G12C突变。

[0263] 在一些实施方案中, 本公开提供了以下另外的示例性实施方案。

[0264] 实施方案1. 式I-3A-1, I-3B-1, I-3C-1, I-4A-1, I-4B-1或I-4C-1的化合物或其药学上可接受的盐:



[0266] 其中适用地在每个式中：

[0267] A<sup>2</sup>为CH或N；

[0268]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为氢,卤素,-OH,-CN,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基;

[0269] Het是4-10元杂环,任选地被独立选择的 $R^4$ 基团( $R^4$ )<sub>n</sub>取代,其中n为0、1、2或3,且每次出现时 $R^4$ 独立为 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{2-4}$ 烯基, $C_{2-4}$ 炔基,3或4元环(例如环丙基),氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基,羟基取代的 $C_{1-4}$ 烷基或氰基取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或两个 $R^4$ 基团可以连接在一起形成3-6元环结构;

[0270]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为氢,卤素,-CN,-COOR<sup>23A</sup>,-CONR<sup>21A</sup>R<sup>22A</sup>,任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-6}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-6}$ 炔基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的苯基,任选取代的5或6元杂芳基或任选取代的4至7元杂环,或 $R^5$ 和 $R^6$ 可以连接在一起形成任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4至7元杂环,其中每个 $R^{21A}$ 和 $R^{22A}$ 在每次出现时独立地为氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及 $R^{23A}$ 在每次出现时独立地为氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氧保护基;

[0271]  $R^7$ 为氢,卤素,CN,3-4元环(例如环丙基),任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基或任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基;

[0272]  $R^8$ 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0273]  $R^{10}$ 是氢,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环,任选取代的4至7元杂环,或氮保护基;以及

[0274]  $R^{40}$ 和 $R^{41}$ 每次出现时各自独立地为氢,OH,CN,卤素,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷基,任选取代的 $C_{2-4}$ 烯基,任选取代的 $C_{2-4}$ 炔基,任选取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基,任选取代的 $C_{1-4}$ 杂烷基,任选取代的 $C_{3-6}$ 碳环或任选取代的4至7元杂环。

[0275] 实施方案2.实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $A^2$ 为CH。

[0276] 实施方案3.实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $A^2$ 为N。

[0277] 实施方案4.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自氢,任选被1-3个氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基, $C_{3-6}$ 环烷基和卤素。

[0278] 实施方案5.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自氢,甲基,乙基,异丙基,叔丁基,环丙基,F和Cl。

[0279] 实施方案6.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 均为异丙基或均为环丙基。

[0280] 实施方案7.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个为氢,F或甲基,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个为异丙基或环丙基。

[0281] 实施方案8.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个为F,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个为异丙基或环丙基,例如, $R^2$ 为F且 $R^3$ 为异丙基或环丙基;或 $R^3$ 为F且 $R^2$ 为异丙基或环丙基。

[0282] 实施方案9.实施方案1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在每个式中, $R^2$ 和 $R^3$ 中的一个为甲基,而 $R^2$ 和 $R^3$ 中的另一个为异丙基或环丙基,例如, $R^2$ 为甲基,且 $R^3$

为异丙基或环丙基;或 $R^3$ 是甲基,且 $R^2$ 是异丙基或环丙基。

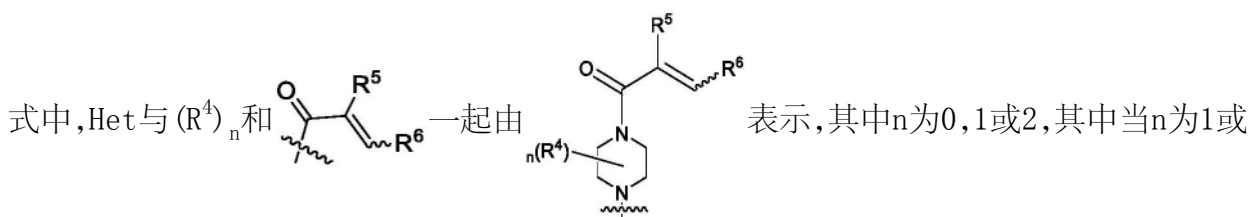
[0283] 实施方案10.实施方案1-9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中适用地在各式中,所述化合物作为分离的单独的阻转异构体存在,基本上不含(例如,含有小于20%,小于10%,小于5%,小于1%,以重量计,以HPLC面积计,或两者,或具有不可检测量)其他阻转异构体。

[0284] 实施方案11.实施方案1-10中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中适用地在各式中, $R^{10}$ , $R^{40}$ 和 $R^{41}$ 独立地选自氢和 $C_{1-4}$ 烷基。

[0285] 实施方案12.实施方案1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中, $R^{40}$ 为氢。

[0286] 实施方案13.实施方案1-12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中适用地在各式中, $R^{10}$ 为 $C_{1-4}$ 烷基,优选为甲基。

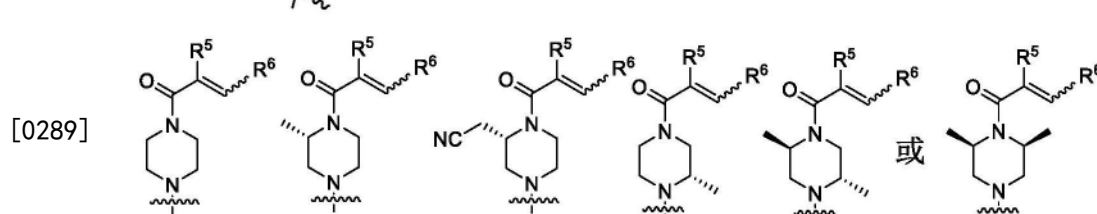
[0287] 实施方案14.实施方案1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中,Het与 $(R^4)_n$ 和



2时, $R^4$ 每次出现时独立地为甲基,乙基, $-CF_3$ , $-CF_2H$ , $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CN$ 。

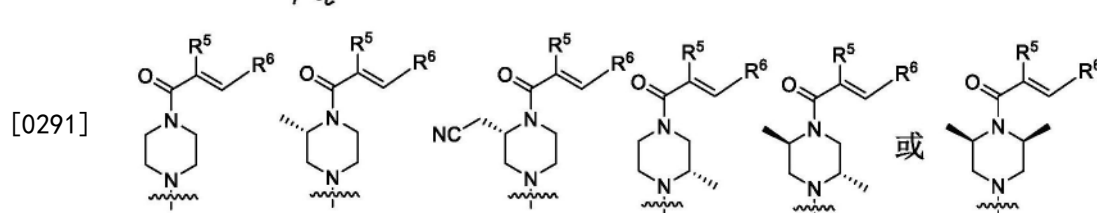
[0288] 实施方案15.实施方案1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中,Het与 $(R^4)_n$ 和

一起由下式表示:



[0290] 实施方案16.实施方案1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中,Het与 $(R^4)_n$ 和

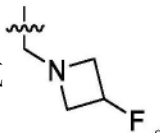
一起由下式表示:



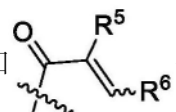
[0292] 实施方案17.实施方案1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中, $R^5$ 和 $R^6$ 均为氢。

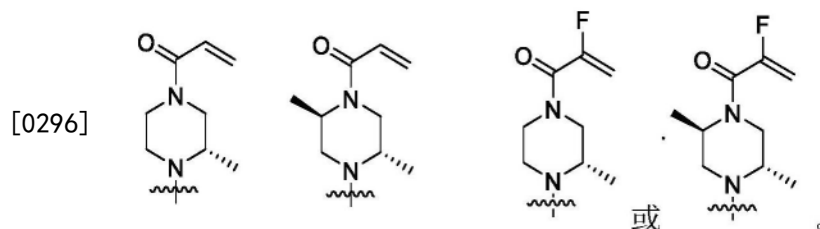
[0293] 实施方案18.实施方案1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中, $R^5$ 为F或OMe,并且 $R^6$ 为氢。

[0294] 实施方案19.实施方案1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在各式中,

式中,  $R^5$  是氢, 并且  $R^6$  是  $-\text{CH}_2-\text{OMe}$  或 

[0295] 实施方案20. 实施方案1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各

式中, Het 与  $(R^4)_n$  和  一起由下式表示:



[0297] 实施方案21. 实施方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各式中,  $R^7$  为氢, F, Cl, 甲基或  $-\text{CF}_3$ 。

[0298] 实施方案22. 实施方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各式中,  $R^7$  是F。

[0299] 实施方案23. 实施方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各式中,  $R^7$  为Cl。

[0300] 实施方案24. 实施方案1-23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各式中,  $R^8$  是任选地被1-3个基团取代的苯基, 所述基团各自独立地选自F, Cl,  $-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $\text{C}_{1-4}$ 烷基,  $\text{C}_{2-4}$ 烯基,  $\text{C}_{2-4}$ 炔基, 3或4元环(例如环丙基),  $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基, 氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷基和氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基。

[0301] 实施方案24. 实施方案1-23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R^8$  是任选地被1-3个基团取代的双环杂芳基(例如, 吲唑基), 所述基团各自独立地选自F, Cl,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , 被保护的羟基, 被保护的氨基,  $\text{C}_{1-4}$ 烷基,  $\text{C}_{2-4}$ 烯基,  $\text{C}_{2-4}$ 炔基, 3或4元环(例如环丙基),  $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基, 氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷基和氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基。

[0302] 实施方案25. 实施方案1-23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在各



[0303] 实施方案26. 药物组合物, 其包含实施方案1-25中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的辅料。

[0304] 实施方案27. 一种抑制细胞中的KRAS G12C突变蛋白的方法, 该方法包括使所述细胞与实施方案1-25中任一项的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0305] 实施方案28. 一种治疗受试者的癌症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-25中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 或实施方案26的药物组合物。

[0306] 实施方案29. 实施方案28的方法, 其中所述癌症是血液恶性肿瘤, 肺癌(例如, 非小

细胞肺癌),胰腺癌,子宫内膜癌,胆囊癌,甲状腺癌,胆管癌和/或结肠直肠癌。

[0307] 实施方案30.实施方案28或29的方法,其进一步包括用另外的疗法治疗所述受试者。

[0308] 实施方案31.实施方案30的方法,其中所述另外的疗法是化学治疗剂,治疗性抗体,放射线,细胞疗法或免疫疗法。

[0309] 实施方案32.实施方案28-31中任一项的方法,其中所述受试者具有KRAS,HRAS和/或NRAS的G12C突变。

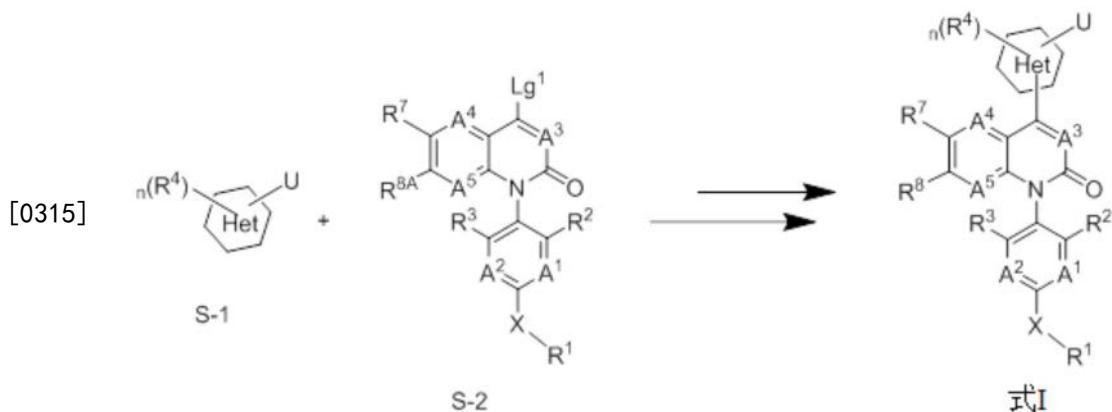
[0310] 合成方法

[0311] 鉴于本公开,本领域技术人员可以容易地合成本公开的化合物。实施例部分还展示了合成的示例。

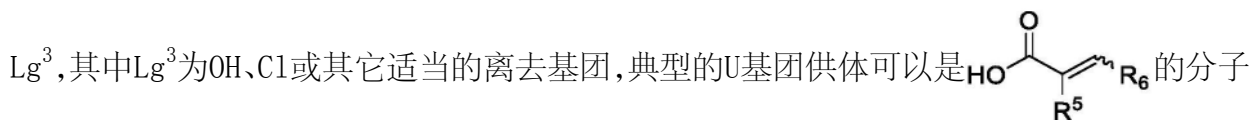
[0312] 以下式I的合成方法是说明性的,本领域技术人员可以通过采用相应的起始原料或具有G<sup>1</sup>基团的中间体替换起始原料或具有-X-R<sup>1</sup>基团的中间体,类似地可以应用于式II化合物的合成。式III或IV所示的化合物也可相似的制备。在一些实施方式中,本公开还提供合成方法和合成的中间体,用于制备由本文反应式中所示的式I、II、III或IV化合物。

[0313] 如反应式1所示,在一些实施方案中,式I化合物可由中间体S-2与杂环化合物S-1在适当条件下反应制备得到,其中Lg<sup>1</sup>是离去基团,例如卤化物或磺酸盐离去基团,例如三氟甲烷磺酸盐(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)或甲苯磺酸盐等。在一些实施方式中,S-1与S-2可以与碱,例如胺碱(例如二异丙基乙基胺)或无机碱例如碳酸盐,在合适的溶剂中反应。在一些实施方式中,R<sup>8A</sup>与R<sup>8</sup>相同。然而,在一些实施方式中,R<sup>8A</sup>也可与R<sup>8</sup>不同,并且合成方法可包括将R<sup>8A</sup>转化为R<sup>8</sup>。例如,在一些实施方式中,R<sup>8A</sup>可以是离去基团,例如卤化物或磺酸盐离去基团,并且S-1和S-2的反应产物可以通过一个步骤或多个步骤与适当的配体偶联以引入所需的R<sup>8</sup>基团。代表性的,在应用时,R<sup>8</sup>基团的引入可通过金属催化的偶联反应来介导,例如本文举例说明的钯催化的偶联反应。钯催化的偶联反应所用的试剂和反应条件是众所周知的,参见例如W02019/051291,W02018/119183和W02018/217651。在一些实施方式中,合适的配体可以是硼酸或酯化合物,例如R<sup>8</sup>-B(OH)<sub>2</sub>。在一些实施方式中,R<sup>8A</sup>可被转化成硼酸或酯然后与R<sup>8</sup>-Lg<sup>2</sup>偶联,其中Lg<sup>2</sup>是离去基团,例如卤化物或磺酸盐离去基团。其他合适的偶联反应,例如Stille或Negishi偶联,是本领域公知的,并且鉴于本发明的内容,可适用于本发明化合物的合成。实施例4举例说明S-1和S-2的反应,其中A<sup>3</sup>为N,Lg<sup>1</sup>为Cl。其他的式I化合物可以类似地制备。反应式1中的变量X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Het、n、U、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>可以是本发明定义的任何变量。

[0314] 反应式1



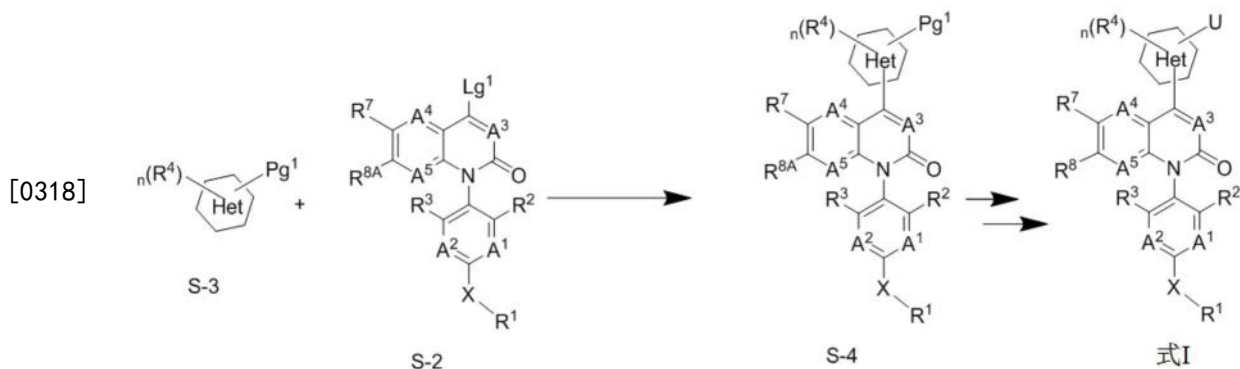
[0316] 在某些情况下,引入R<sup>8</sup>和/或U基团可以在并入不含U基团的杂环之后进行。例如,如反应式2中所示,S-3的杂环可与S-2反应形成中间体S-4。S-3中的Pg<sup>1</sup>通常是氢或氮保护基团,例如Boc。通常,为了引入U基团,S-4可以在适当的条件下脱保护。该脱保护步骤随后可产生NH部分,其可与适当的U基团供体反应以得到式I。通常,该U基团供体可具有式U-



形式,或一种激活形式,例如酰氯, 其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>可为本文的任一定义。与反应

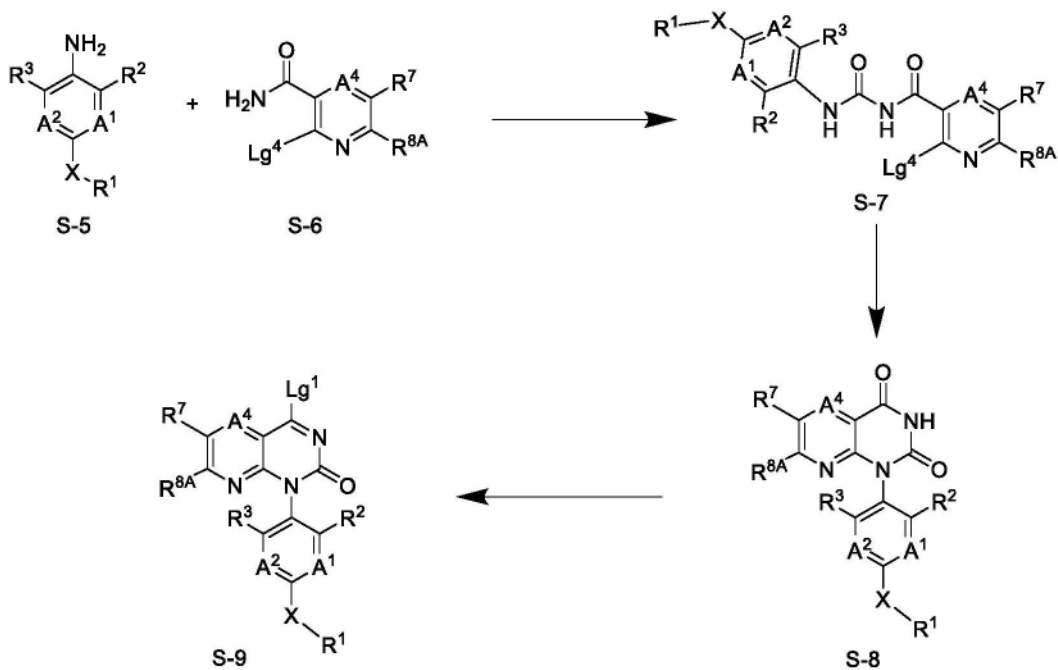
式1一样,R<sup>8A</sup>可以与R<sup>8</sup>相同或不同。在R<sup>8A</sup>不同于R<sup>8</sup>的情况下,合成方法还包括将R<sup>8A</sup>转化为R<sup>8</sup>。如上所述,R<sup>8A</sup>可以是离去基团,例如卤化物或磺酸盐离去基团,并且可以通过一个步骤或多个步骤与合适的配体耦合以引入所需的R<sup>8</sup>基团。在应用时,R<sup>8A</sup>转化为R<sup>8</sup>可以在引入S-3的杂环和/或U基团之前或之后发生。化合物2中的变量X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Het、n、U、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>可为本发明定义的任意变量。

[0317] 反应式2

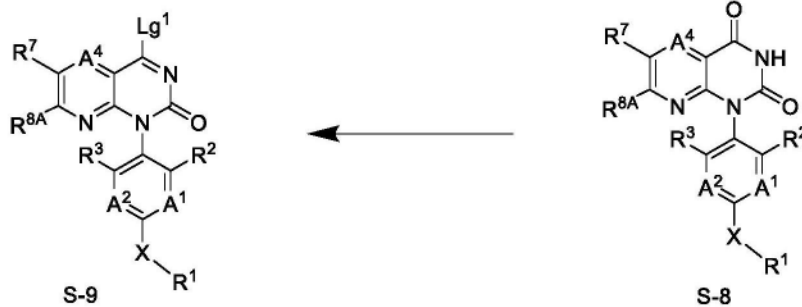


[0319] 在一些实施方式中,式I的-X-R<sup>1</sup>基团可衍生自式I的其它化合物。例如,在一些实施方式中,某些式I化合物中的-X-R<sup>1</sup>基团可为-SO<sub>2</sub>Me,并且此类化合物可通过氧化过程从式I的相应化合物制备,其中-X-R<sup>1</sup>基团为-S-Me。其中-X-R<sup>1</sup>基团为-SO<sub>2</sub>Me的式I化合物也可作为合成其它式I化合物的起始原料。如本领域技术人员所显而易见的,所述转化可在本文所述的任何适当的中间体中实现。式I的-X-R<sup>1</sup>基团的其它衍生物也可能存在,并且在某些情况下可用于制备本公开的化合物。

[0320] 中间化合物S-2的典型制备方法包括形成6,6-双环。例如,反应式3给出制备化合物S-2中A<sup>3</sup>和A<sup>5</sup>为N原子的典型工艺。因此,化合物S-5可通过羰基供体(例如草酰氯)与化合物S-6偶联以形成中间体S-7,其中Lg<sup>4</sup>是离去基团,例如卤化物(例如Cl)或磺酸盐离去基团。然后化合物S-7可典型地由碱介导的环化反应从而形成化合物S-8。例如,化合物S-8可通过与POCl<sub>3</sub>或其他合适的试剂反应从而转化为化合物S-9。实施例部分给出了各种化合物S-5的示例性合成方法。可根据本发明类似地合成其它S-5化合物。化合物S-6有时可从商业上获得或由本领域技术人员采用其他方式制备。反应式3中的变量X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8A</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>4</sup>可以是本文定义的任意变量。



[0321]



反应式 3

[0322] 如本领域技术人员显而易见的,某些官能团可能需要常规的保护基团以避免发生不期望的反应。用于各种官能团的适当的保护基团以及用于特定官能团保护和脱保护的适宜条件是本领域公知的。例如,许多保护基团在“Protective Groups in Organic Synthesis”(第4版,P.G.M.Wuts,T.W.Greene,John Wiley,2007)以及其中引用的参考文献中均有描述。本发明所述用于反应的试剂通常为已知化合物,或者可以通过已知程序或其明显改造来制备。例如,许多试剂可从商业供应商处获得,如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee,Wisconsin,USA)、Sigma (St.Louis,Missouri,USA)。其他的可通过标准参考文本中描述的程序或其明显修改来制备,如《Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis》,第1-15卷(John Wiley和Sons,1991),《Rodd's Chemistry of Carbon Compounds》,第1-5卷和补充(Elsevier Science Publishers,1989),《Organic Reactions》,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991),《March's Advanced Organic Chemistry》(Wiley,第7版)和《Larock's Comprehensive Organic Transformations》(Wiley VCH,1999)以及这些文件的任何可用更新版本。

[0323] 药物组合物

[0324] 某些实施例涉及包含本公开的一种或多种化合物的药物组合物。

[0325] 该药物组合物可任选地包含医药上可接受的赋形剂。在一些实施例中,药物组合物包含本公开的化合物(例如,式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物或其医药上可接受的盐)及医药上可接受的赋形剂。医学上可接受的赋形剂为本领域公知的。适当的赋形剂包括且不限于,例如,封装材料或添加剂,例如吸收促进剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、膨胀剂、填充剂、调味剂、保湿剂、润滑剂、香味剂、防腐剂、推进剂、释放剂、杀菌剂、甜味剂、增溶剂、润湿剂及其混合物。另见雷明顿的《药学的科学与实践》,第21版,A.R.Gennaro(Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,Md.,2005;通过引用并入本文),其公开了用于配制药物组合物的各种赋形剂及其制备的已知技术。

[0326] 药物组合物可包含本发明任何一种或多种化合物。例如,在一些实施方式中,药物组合物包含治疗有效剂量的式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一的1-186号化合物,或药学上可接受的盐)。在本发明所述的任一实施方式中,药物组合物可包含治疗有效量的选自1-186号化合物的化合物或其医药上可接受的盐。

[0327] 所述药物组合物也可以制备成通过任何已知的给药途径给药,所述给药途径包括但不限于口服给药、非肠道给药、吸入给药等。

[0328] 在一些实施方式中,药物组合物可以制备成用于口服给药。口服制剂可以以离散单元呈现,例如胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂,每个单元均含有预定量的活性化合物;呈粉末或颗粒;呈水或非水液体中的溶液或悬浮液;或呈水包油或油包水乳液。用于制备口服给药组合物的赋形剂为本领域公知的。适当的赋形剂包括且不限于,例如,琼脂、海藻酸、氢氧化铝、苯甲醇、苯甲酸苄酯、1,3-丁二醇、卡波姆、蓖麻油、纤维素、醋酸纤维素、可可脂、玉米淀粉、玉米油、棉籽油、交联聚维酮、甘油二酯、乙醇、乙基纤维素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明胶、胚芽油、葡萄糖、甘油、花生油(groundnut oil)、羟丙基甲基纤维素、异丙醇、生理盐水、乳糖、氢氧化镁、硬脂酸镁、麦芽、甘露醇、单甘油酯、橄榄油、花生油(peanut oil)、磷酸钾盐、马铃薯淀粉、聚维酮、丙二醇、林格氏液、红花油、芝麻油、羧甲基纤维素钠、磷酸钠、月桂酸硫酸钠、山梨醇钠、大豆油、硬脂酸、硬脂富马酸盐、蔗糖、表面活性剂、滑石粉、黄芪胶(tragacanth)、四氢糠醇、甘油三酯、水及其混合物。

[0329] 在一些实施方式中,将药物组合物制备成用于肠外给药的剂型(例如静脉注射或输液、皮下注射或肌肉内注射)。肠外制剂可以是例如水溶液、悬浮液或乳液。本领域已知用于制备肠外制剂的赋形剂。适宜的赋形剂包括但不限于例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、葡萄糖、胚芽油、花生油(groundnut oil)、脂质体、油酸、橄榄油、花生油(peanut oil)、林格溶液、红花油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等渗氯化钠溶液、水及其混合物。

[0330] 在一些实施例中,将药物组合物配制成吸入用制剂。所述可吸入制剂可配制为,例如,可通过定量雾化吸入器给药的鼻喷雾剂、干粉或气雾剂。用于制备吸入制剂的赋形剂为本领域公知。适当的赋形剂包括但不限于例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末以及这些物质的混合物。喷雾还可以包含推进剂,如氯氟烃和未取代的挥发性碳氢化合物,如丁烷和丙烷。

[0331] 药物组合物中可包括各种量的本公开的化合物,这取决于多种因素,例如化合物的预期用途、效力和选择性。在一些实施方式中,药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物(例如,式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IIIIV、任一1-186号化合物或其药学上可接受的盐)。在一些实施例中,药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。如本文所用到的,本公开的化合物的治疗有效量是治疗如本文所述的疾病或病症的有效量,其可取决于治疗的接受者、所治疗的疾病或病症及其严重程度、含有该化合物的组合物,给药时间、给药途径、治疗持续时间、化合物效力(例如,抑制KRAS G12C)、其清除率以及是否与其他药物联合用药。

[0332] 对于兽医用途,本公开的化合物可根据正常兽医实践制备成适宜的可接受的剂型。兽医可以容易地确定最适合特定动物的给药方案和给药途径。

[0333] 在一些实施方式中,将单独使用本公开的化合物、或与传统上用于治疗此类疾病的另一药剂或干预治疗剂联合使用以治疗KRAS相关疾病的所有必需组分可包装到一个试剂盒中。具体地说,在一些实施方式中,本发明提供了一种用于治疗性干预疾病的试剂盒,其包含包装的一组药物,该药物包括本发明所公开的化合物以及用于将所述药物制备为可使用形式的缓冲液和其他组分,和/或用于递送此类药物的装置,和/或用于与本公开的化合物联合治疗的任何药剂,和/或药物包装中的疾病治疗说明。这些说明可固定于任何有形媒介中,例如印刷纸,或者计算机可读的磁性或光学介质,或者引用远程计算机数据源(例如可经由因特网访问的万维网页面)的指令。

[0334] 治疗方法

[0335] 本公开的化合物可用作治疗活性物质,用于治疗 and/或预防与RAS相关的疾病或紊乱,例如KRAS G12C。

[0336] 在一些实施方式中,本公开提供一种抑制RAS介导的细胞信号传导的方法,其包括将有效量的一种或多种本公开的化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物中或其医学上可接受的盐)。RAS介导的信号转导的抑制可以通过本领域已知的多种方法来评估和证明。例子包括且不限于:(a) RAS的GTPase活性降低;(b) GTP结合亲和力降低或GDP结合亲和力升高;(c) GTP的 $K_{off}$ 升高或GDP的 $K_{off}$ 降低;(d) RAS途径的下游信号传导分子水平降低,例如pMEK、pERK或pAKT水平的降低;和/或(e) RAS复合物与下游信号分子(包括但不限于Raf)结合的降低。试剂盒和商业上可用的检测方法可用于测定上述的一种或多种。

[0337] 在一些实施方式中,本公开提供一种抑制细胞中KRAS、HRAS和/或NRAS G12C的方法,该方法包括使细胞与有效量的一种或多种本公开的化合物(例如,式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物或其药学上可接受的盐)接触。

[0338] 在一些实施方式中,本发明提供了一种针对有需要的受试者治疗疾病或病症的方法,例如,与KRAS、HRAS和/或NRAS的G12C突变相关的癌症,例如与KRAS G12C相关的癌症。在一些实施方式中,该方法包括向受试者给药治疗有效量的本公开的化合物(例如,式I化合

物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物或其药学上可接受的盐)或治疗有效量的本文所述药物组合物。

[0339] 在一些实施方式中,提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括对有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物(例如,式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物或其药学上可接受的盐)或包含本公开的化合物的药物组合物。在一些实施方式中,癌症包括KRAS、HRAS和/或NRAS的G12C突变,例如KRAS的G12突变。如US2018/0334454中所述,确定肿瘤或癌症是否包含KRAS、HRAS和/或NRAS的G12C突变是本领域已知的。在各种实施方式中,癌症可以是胰腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌或肺癌(例如,非小细胞肺癌)。在一些实施方式中,癌症是血液学癌症(例如,本文所述)。在一些实施方式中,所述癌症是MYH相关的息肉。在一些实施方式中,所述癌症是胆囊癌、甲状腺癌或胆管癌。癌症包括并不限于急性髓细胞白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症(如淋巴瘤和卡波西肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、非典型畸胎瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、骨髓增生性疾病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、中枢神经系统肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、嗅神经母细胞瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇癌和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、转移性颈鳞癌伴隐匿原发灶、中线束癌、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、蕈样肉芽肿、骨髓发育不良综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮细胞瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、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(NSCLC)、口腔癌(oral cancer)、唇癌和口腔癌(oral cavity cancer)、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养层肿瘤、儿童罕见癌症,尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒引起的癌症。

[0340] 在一些实施方式中,本公开提供了一种治疗需要治疗的受试者的疾病或病症(例如本发明所述的癌症)的方法,其中该方法包括确定受试者是否具有KRAS、HRA和/或NRA的G12C突变,例如KRAS G12C突变,以及如果确定受试者具有KRAS、HRA和/或NRAS G12C突变,例如KRAS G12C突变,然后向受试者施用治疗有效剂量的至少一种本公开的化合物(例如,式I化合物(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV、任一1-186号化合物或其药学上可接受的盐)或包含本公开的至少一种化合物的药物组合物。

[0341] 在血液系统恶性肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)中也发现了KRAS、HRAS和/或NRAS的G12C突变。因此,某些实施方式提出针对治疗有需要的受试者的血液恶性肿瘤的方法,该方法通常包括向受试者施用本公开的化合物(例如,以药物组合物的形式)。此类恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、慢性髓细胞白血病(CML)、急性单核细胞白血病(AMoL)和/或其他白血病。在一些实施方式中,血液恶性肿瘤还可包括淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤)、浆细胞恶性肿瘤(例如多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤)和沃尔丹斯特伦巨球蛋白血症。

[0342] 本公开的化合物可用作单一疗法或联合疗法。在一些实施方式中,联合疗法包括对受试者采用化学治疗剂、治疗性抗体、辐射、细胞疗法或免疫疗法治疗。在一些实施方式中,本公开的化合物还可与附加药物活性化合物对需要用药的受试者(例如,具有如本文所述的与KRAS G12C突变相关的癌症的受试者)同时联合用药或以任意顺序联合用药。在一些实施方式中,附加药物活性化合物可以是化学治疗剂、治疗性抗体等。任何已知的化学治疗剂可以与本公开的化合物组合使用。在一些实施方式中,本发明化合物还可与本领域技术人员熟知的放射疗法、激素疗法、细胞疗法、手术和免疫疗法组合使用。

[0343] 本公开的化合物可与许多目前本领域公知的化学治疗剂组合使用。在一些实施方式中,化学治疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、插层抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素所组成的组中。例子不限于化学治疗剂、细胞毒性剂及非肽小分子,例如格列卫®(Gleevec®, 甲磺酸伊马替尼)、凯普瑞斯®(Kyprolis®, 卡非佐米)、硼替佐米®(Velcade®, 硼替佐米)、Casodex(比卡鲁胺)、易瑞沙®(Iressa®, 吉非替尼)、维奈托克(venetoclax)及阿霉素及一系列化学治疗剂。化学治疗剂的实例包括且不限于烷基化剂,例如噻替派和环磷酰胺(CYTOXANTM);烷基磺酸盐,例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类,例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和脲多巴(uredopa);乙炔亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺,三亚乙基磷酰胺、三乙烯硫磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)、三羟甲基三聚氰胺(trimethylolomelamine);氮芥,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴、胆甾醇对苯乙酸氮芥(phenesterine)、泼尼莫司汀、曲洛磷胺、尿嘧啶;亚硝基脲类(nitrosureas),如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,如阿克拉霉素类(aclacinomysins)、放线菌素、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、加利车霉素(calicheamicin)、卡柔比星(carubicin)、洋红霉素、嗜癌素(carzinophilin)、CasodexTM、色霉素(chromomycins)、放线菌素D、道诺霉素、地托比星、6-重氮-5-氧-L-正亮氨酸、阿霉素、表柔比星、去氧阿霉素、去甲氧基柔红霉素、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺伽霉素、橄榄霉素(olivomycins)、培普霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链霉黑素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢产物,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,如氟

达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，如安西他滨、氮杂胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄激素，如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺药，如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂，如亚叶酸(frolinic acid)；乙酰葡萄糖苷；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；安吡啶；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依达曲沙(edatraxate)；地磷酰胺(defofamine)；地美可辛；地吡醌；伊佛米新(elfomithine)；依利醋铵；埃博霉素；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍脞；米托蒽醌；单派潘生丁；二胺硝吡啶；喷司他丁；苯来美特(phenamet)；吡柔比星；足叶草酸(podophyllinic acid)；2-乙基酰肼；甲基卞肼；PSK多糖复合物；雷佐生；西索非兰；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；胍血生；加西托新(gacytosine)；阿糖胞苷("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷类，例如紫杉醇和多烯紫杉醇；维甲酸；埃斯波霉素；卡培他滨；以及医药上可接受的上述任何一种盐、酸或衍生物。

[0344] 还包括作为合适的化疗的细胞调节剂的抗激素剂，其作用是调节或抑制对肿瘤的激素作用，例如抗雌激素，包括例如三苯氧胺(Nolvadex™)、雷洛昔芬、芳香化酶抑制4(5)-咪唑、4-羟基三苯氧胺、曲沃昔芬(trioxifene)、克西芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬(法雷斯顿)；和抗雄激素类药物，如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；苯丁酸氮芥；吉西他滨；6-硫代鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，如顺铂和卡铂；长春花碱；铂；足叶乙甙(VP-16)；异环磷酰胺；丝裂霉素C；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；去甲长春碱(navelbine)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷；道诺霉素；氨基蝶呤；希罗达；伊班膦酸钠；喜树碱-11(CPT-11)；拓扑异构酶抑制剂RFS2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。

[0345] 如有需要，本公开的化合物或药物组合物可与常用的抗癌药物组合使用，例如赫赛汀®、阿瓦斯丁®、艾比妥®、利妥昔单抗®、紫杉酚®、阿纳托唑®、泰索帝®、ABVD、勒欐碱AVICINE、阿巴戈沃单抗、吡啶甲酰胺、阿德卡他单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、阿法拉丁(Alpharadin)、艾维昔布(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-羧醛缩氨基硫(3-Aminopyridine-2-carbox-aldehyde thiosemicarbazone)、氨萘非特、蒽醌、抗CD22抗毒素、抗肿瘤药、抗肿瘤草药、阿帕齐克内(Apaziquone)、阿替莫德、咪唑硫嘌呤、贝洛替康、苯达莫司汀、阿法替尼2992(BIBW 2992)、比里科达(Biricoda)、布洛他林(Brostallicin)、苔藓抑素、丁硫氨酸亚砷胺,CBV(化疗)、花萼海绵诱癌素、细胞周期非特异性抗肿瘤药物、二氯乙酸、圆皮海绵内酯、依沙芦星、依诺他滨、埃博霉素、艾日布林、依维莫司、依喜替康、依昔舒林、弥罗松酚、吠咯地辛、磷雌酚、ICE化疗养生法、IT-101、伊美克、咪喹莫特、氮茛并氮茛、伊洛福芬、Laniquidar、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、甲硫恩酮、勒托替康、马磷酰胺、米托唑胺、萘氧啶、奈达铂、奥拉帕利、奥他赛、PAC-1、木瓜、匹杉琼、蛋白酶体抑制剂、雷别卡霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德、鲁比替康、SN-38、沙丁胺醇A(Salinosporamide A)、阿帕西他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆素、他拉泊芬、Tariquidar、喃氟啶-脲嘧啶、替莫唑胺、替司他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂，三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、乌拉莫司汀、瓦迪梅赞(Vadimezan)、长春氟宁、ZD6126或Zosuquidar。

[0346] 本公开的化合物也可与干扰或抑制RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR信号通路的附加

的医药活性化合物联合使用。在其它此类组合中,附加医药活性化合物为PD-1和PD-L1拮抗剂。本公开的化合物或药物组合物也可与一种或多种一定量的物质联合使用,所述物质选自EGFR抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、Mcl-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法的,包括单克隆抗体、免疫调节酰亚胺(IMiDs)、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1和抗OX40剂、GITR激动剂、CAR-T细胞和BiTEs。

[0347] 在Goldberg等人,Blood 110(1):186-192(2007),Thompson等人,Clin.Cancer Res.13(6):1757-1761(2007),和Korman等人,国际申请号PCT/JP2006/309606(公开号WO 2006/121168 A1)中描述了示例性抗PD-1或抗PDL-1抗体及其使用方法,其中每一个都通过引用明确并入本文中,包括:派姆单抗(pembrolizumab, **Keytruda**®)、纳武利尤单抗(nivolumab, **Opdivo**®)、伊匹单抗<sup>TM</sup>(Yervoy<sup>TM</sup>,pilimumab)或Tremelimumab(抗CTLA-4)、galiximab(加利昔单抗,抗B7.1)、M7824(一种双功能抗PD-L1/TGF- $\beta$ Trap融合蛋白)、AMP224(抗B7DC)、BMS-936559(抗B7-H1)、MPDL3280A(抗B7-H1)、MEDI-570(抗ICOS)、AMG 404、AMG557(抗B7H2)、MGA271(抗B7H3)、IMP321(抗LAG-3)、BMS-663513(抗CD137)、PF-05082566(抗CD137)、CDX-1127(抗CD27)、抗OX40(Providence Health Services)、huMAbOX40L(抗OX40L)、Ataccept(抗TACI)、CP-870893(抗CD40)、Lucatumumab(抗CD40)、Dacetuzumab(抗CD40)、Muromonab-CD3(抗CD3)、Ipilimumab(抗CTLA-4)。免疫疗法还包括基因工程T细胞(如CAR-T细胞)和双特异性抗体(如BiTEs)。有用的附加试剂还包括且不限于抗EGFR抗体和小分子EGFR抑制剂,例如西妥昔单抗(Erbitux)、帕尼妥单抗(Vectibix)、扎鲁单抗、尼莫单抗、马妥单抗、吉非替尼、厄洛替尼(Tarceva)、拉帕替尼(TykerB)等。有用的附加试剂还包括且不限于CDK抑制剂,例如CDK4/6抑制剂,如塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、palbociclib(PD-0332991)、玻玛西林(abemaciclib)、地那西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965等。有用的附加试剂还包括并不限于MEK抑制剂,如曲美替尼(美金尼特®)、CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、ARRY-438162和PD-325901。WO 2019/213516给出了可与KRAS G12C抑制剂组合使用的附加试剂的列表。这些附加试剂也可与本公开的化合物结合使用。

[0348] 如实施例部分所示,化合物44、126和145与各种试剂的组合,包括铂基药物(顺铂或卡铂)、SHP2抑制剂(RMC-4550、(3-((3S,4S)-4-氨基-3-甲基-2-氧代-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)-5-甲基吡嗪-2-基)甲醇)、MEK抑制剂(曲美替尼)在几种动物模型中在减少肿瘤体积方面显示出协同效应。因此,在一些实施方式中,本公开的化合物(例如化合物44、126或145)可与铂基药物(例如顺铂或卡铂)、SHP2抑制剂(例如RMC-4550、RMC-4630、TN0155)和/或MEK抑制剂(例如曲美替尼)组合使用。

[0349] 本发明中的给药不限于任何特定的给药途径。例如,在一些实施方式中,给药方式可为经口给药、经鼻给药、经皮给药、肺给药、吸入给药、颊给药、舌下给药、腹膜内给药、皮下注射、肌肉内注射、静脉内注射、直肠给药、胸膜内给药、鞘内注射和肠外给药。在一些实施方式中,给药方式为口服给药。

[0350] 包括剂量在内的给药方案可以变化和调整,这取决于治疗的接受者、正在治疗的疾病或病症及其严重程度、含有化合物的组合物、给药时间、给药途径、治疗的持续时间、化合物的效力,其清除率以及是否与其他药物合用。

[0351] 定义

[0352] 应理解所有部分及其组合均保持适当的化合价。

[0353] 还应理解,本文的可变部分的具体实施方式可以与具有相同标识符的另一个具体实施方式相同或不同。

[0354] 用于本文变量的合适的原子或基团是独立选择的。变量的定义可以组合。以式I为例,可以将式I中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Het、n、U、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>中的任何一个的定义与式I中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Het、n、U、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>和A<sup>5</sup>中的其他的定义中的任何一个组合。该组合也被考虑并在本发明的范围内。

[0355] 下文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。根据元素周期表(CAS版本,化学和物理手册,第75版,内页)来确定化学元素,并且特定的官能团通常如本文所述定义。另外,在以下书刊中描述了有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性:Thomas Sorrell,有机化学,大学科学书刊,索萨里托,1999年(Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999);Smith和March,March的高级有机化学,第5版,John Wiley and Sons,纽约,2001年(Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5<sup>th</sup> Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001);Larock,综合有机转化,VCH Publishers公司,纽约,1989年(Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989);以及Carruthers,有机合成的一些现代方法,第三版,剑桥大学出版社,剑桥,1987年(Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3<sup>rd</sup> Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987)。本公开不以任何方式受到本文所述取代基的示例性列表的限制。

[0356] 本公开的化合物可包含一个或多个不对称中心和/或轴向手性,并因此可以以各种异构形式(例如,对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以是单个对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,这些方法包括手性高效液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可以通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等人,对映异构体,外消旋体和拆分物(Wiley Interscience,纽约,1981年)(Jacques et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981));Wilén等人,Tetrahedron 33:2725(1977)(Wilén et al.,Tetrahedron 33:2725(1977));和ElieI,碳化合物的立体化学(McGraw-Hill,纽约,1962年)(ElieI,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962));以及Wilén,拆分剂和光学分辨率表,268页(E.L.Elíel版,巴黎圣母大学出版社,1972年,巴黎圣母院)(Wilén,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Elíel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本公开另外涵盖为基本上不含其他异构体的单独的异构体,以及可选地,为包括外消旋混合物的各种异构体的混合物的本文所述的化合物。当具体绘制立体化学时,应当理解,就该特定的手性中心或轴向手性而言,该化合物主要以所绘制的立体异构体形式存在,例如,其他立体异构体的量,为小于20%,小于10%,小于5%,小于1%,以重量计,以HPLC面积计,或两者,或不可检测。鉴于本公开,本领域技术人员可以确定(包括通过使用手性HPLC)立体异构体的存在和/或量。

[0357] 本公开的化合物可以具有阻转异构体。在本文描述的任何实施方式中,当适用时,

本公开的化合物可以以任何比例的阻转异构体的混合物形式存在。在一些实施方式中,当适用时,化合物可以分离的单独的阻转异构体存在,其基本上不含(例如,含有小于20%,小于10%,小于5%,小于1%,以重量计,以HPLC面积计,或两者,或含有不可检测量)其他阻转异构体。实施例部分显示了本公开化合物的一些示例性的分离的阻转异构体。如本领域技术人员所理解的,当在单键(例如联芳基单键)周围旋转受到限制时,化合物可以以阻转异构体的混合物存在,且每个单独的阻转异构体是可分离的。

[0358] 当列出值范围时,则意图包含该范围内的每个值和子范围。例如,“C<sub>1-6</sub>”旨在涵盖C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>。

[0359] 如本文所用,术语“本公开的化合物”或“本发明的化合物”是指如下各项:本文所述的根据式I(例如,式I-1、I-2、I-3A、I-3A-1、I-3A-C、I-3A-N、I-3B、I-3C、I-4A、I-4B、I-4C、I-3B-1、I-3C-1、I-4A-1、I-4B-1、I-4C-1、I-5、I-6、I-7或I-8)、式II、式III、式IV的化合物的任一个,1-186号化合物中的任何一个,其同位素标记的化合物(例如其中一个氢原子被氘原子取代的氘类似物,其氘原子的丰度高于其自然丰度),其可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物),其几何异构体,其阻转异构体,其互变异构体,其构象异构体,和/或其可药用盐(例如,酸加成盐,如HCl盐,或碱加成盐,如Na盐)。为避免产生疑问,1-186号化合物或化合物1-186指本文中所述标记为整数1、2、3、……,186的化合物,例如参见实施例1-23的标题化合物和表1。本公开的化合物的水合物和溶剂合物被认为是本公开的组合物,其中所述化合物分别与水或溶剂缔合。

[0360] 本公开的化合物可以以同位素标记或富含同位素的形式存在,所述形式包含一个或多个原子,其原子质量或质量数不同于自然界中最常见的原子质量或质量数。同位素可以是放射性同位素或非放射性同位素。氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限于<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl和<sup>125</sup>I。包含这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。

[0361] 如本文所用,措辞——化合物的“给药”、“给药”化合物或它们的其他变形是指向需要治疗的个体提供化合物或化合物的前药。

[0362] 如本文所用,术语“烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指直链或支链脂族饱和烃。在一些实施方式中,烷基可包含1至12个碳原子(即C<sub>1-12</sub>烷基)或指定的碳原子数(即,C<sub>1</sub>烷基(如甲基),C<sub>2</sub>烷基(如乙基),C<sub>3</sub>烷基(如丙基或异丙基)等)。在一个实施方式中,烷基为直链C<sub>1-10</sub>烷基。在另一个实施方式中,烷基为支链C<sub>3-10</sub>烷基。在另一个实施方式中,烷基为直链C<sub>1-6</sub>烷基。在另一个实施方式中,烷基为支链C<sub>3-6</sub>烷基。在另一个实施方式中,烷基为直链C<sub>1-4</sub>烷基。例如,本文所用的C<sub>1-4</sub>烷基是指选自甲基、乙基、丙基(正丙基)、异丙基、丁基(正丁基)、仲丁基、叔丁基和异丁基的基团。任选取代的C<sub>1-4</sub>烷基是指所定义的C<sub>1-4</sub>烷基,其任选地被如本文所述的一个或多个允许的取代基取代。如本文所用,术语“亚烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指衍生自烷基的二价基团。例如,非限制性的直链亚烷基包括-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等。

[0363] 如本文所用,术语“杂烷基”是指一个或多个碳被杂原子(如O或N)取代的如上所定义的烷基。杂烷基可以由其碳数表示。例如,C<sub>1-4</sub>杂烷基是指含有1-4个碳的杂烷基。当任选地被取代时,杂烷基的杂原子或碳原子可以被允许的取代基取代。如本文所用,术语“亚杂烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指衍生自杂烷基的二价基团。

[0364] 如本文所用,术语“烯基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指含有1个、2个或3个碳-碳双键的如上定义的烷基。在一个实施方式中,烯基为 $C_{2-6}$ 烯基。在另一个实施方式中,烯基为 $C_{2-4}$ 烯基。非限制性的示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0365] 如本文所用,术语“炔基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指含有1至3个碳-碳三键的如上定义的烷基。在一个实施方式中,炔基具有1个碳-碳三键。在一个实施方式中,炔基为 $C_{2-6}$ 炔基。在另一个实施方式中,炔基为 $C_{2-4}$ 炔基。非限制性的示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0366] 如本文所用,术语“烷氧基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指式 $OR^{a1}$ 的基团,其中 $R^{a1}$ 为烷基。

[0367] 如本文所用,术语“卤代烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在优选的实施方式中,卤代烷基是被1、2或3个氟原子取代的烷基。在一个实施方式中,卤代烷基是 $C_{1-10}$ 卤代烷基。在一个实施方式中,卤代烷基是 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施方式中,卤代烷基是 $C_{1-4}$ 卤代烷基。

[0368] “碳环基”或“碳环”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指在非芳香环系统中具有3至10个环碳原子(“ $C_{3-10}$ 碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。碳环基可以是单环的(“单环碳环基”)或包含稠合、桥接或螺环系统,例如双环系统(“双环碳环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括环系统,其中如上定义的碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点是在碳环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳数。非限制性的示例性碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、十氢化萘基、金刚烷基、环戊烯基和环己烯基。

[0369] 在一些实施方式中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“ $C_{3-10}$ 环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至8个环碳原子(“ $C_{3-8}$ 环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至6个环碳原子(“ $C_{3-6}$ 环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至6个环碳原子(“ $C_{5-6}$ 环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至10个环碳原子(“ $C_{5-10}$ 环烷基”)。

[0370] “杂环基”或“杂环”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指具有环碳原子和1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅)的3至10元非芳族环系统的基团(“3-10元杂环基”)。在化合价允许的情况下,在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环双环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的杂环与一个或多个碳环基稠合的,其中连接点在碳环基或杂环上的环系统,或其中如上所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的,其中连接点在杂环上的环系统,并且在这种情况下,环成员的数目继续表示杂环系统中环成员的数目。

[0371] 示例性的含有1个杂原子的3元杂环基包括但不限于,氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的含有1个杂原子的4元杂环基包括但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有1个杂原子的5元杂环基包括但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含

有2个杂原子的5元杂环基包括但不限于,二氧杂环戊基、氧硫杂环戊基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。示例性的含有3个杂原子的5元杂环基包括但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有1个杂原子的6元杂环基包括但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和四氢噻喃基(thianyl)。示例性的含有2个杂原子的6元杂环基包括但不限于,哌嗪基、吗啉基、1,4-二硫杂环己基(dithianyl)和二噁烷基。示例性的含有2个杂原子的6元杂环基包括但不限于三嗪基。示例性的含有1个杂原子的7元杂环基包括但不限于,氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的含有1个杂原子的8元杂环基包括但不限于,氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C<sub>6</sub>芳基环稠合的5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的与芳基环稠合的6元杂环基(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0372] “芳基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指具有在芳香环系统(“C<sub>6-14</sub>芳基”)中提供的6-14个碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳香环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个π电子)的基团。在一些实施方式中,芳基具有6个环碳原子(“C<sub>6</sub>芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基具有10个环碳原子(“C<sub>10</sub>芳基”;例如,萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基具有14个环碳原子(“C<sub>14</sub>芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中自由基或连接点在芳基环上的环系统,并且在这种情况下,碳原子数继续表示芳环系统中的碳原子数。

[0373] “芳烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指被一个或多个芳基取代,优选被一个芳基取代的烷基。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基等。当芳烷基被称为被任选取代时,芳烷基的烷基部分或芳基部分可被任选取代。

[0374] “杂芳基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫)的5-10元单环或双环4n+2芳环系统(例如,具有在环阵列中共享的6或10个π电子)的基团(“5-10元杂芳基”)。在化合价允许的情况下,在包含一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接点在杂芳基环上的环系统,并且在这种情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上的环系统,并且在这种情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。其中一个环不包含杂原子的双环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咔唑基等),连接点可以在任一环上,即带有杂原子的环(如2-吡啶基)或不包含杂原子的环(如5-吡啶基)。

[0375] 示例性的含有1个杂原子的5元杂芳基包括但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有2个杂原子的5元杂芳基包括但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有3个杂原子的5元杂芳基包括但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有4个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有1个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有2个杂原子的6元杂芳基包括但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有3个或4个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三

嗪基和四嗪基。示例性的含有1个杂原子的7元杂芳基包括但不限于,氮杂萘基(azepinyl)、氧杂萘基(oxepinyl)和硫杂萘基(thiepinyl)。示例性的5,6-双环杂芳基基团包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基基团包括但不限于,萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹噁啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0376] “杂芳烷基”,单独或作为另一基团的一部分使用时,是指被一个或多个杂芳基取代,优选被一个杂芳基取代的烷基。当杂芳烷基被称为被任选取代时,杂芳烷基的烷基部分或杂芳基部分可以被任选取代。

[0377] 如本领域技术人员通常所理解的,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和杂亚芳基分别是指烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基的对应二价基团。

[0378] “任选取代的”基团,例如任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,是指各自的未取代或取代的基团。通常,术语“取代的”,无论是否由术语“任选地”引导,是指基团(例如碳或氮原子)上存在的至少一个氢被允许的取代基取代,例如,其上取代产生稳定的化合物的取代基,例如,不会自发发生转化(例如通过重排、环化、消除或其他反应)的化合物。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,该取代基在各个位置上可以相同或不同。通常,当被取代时,本文中的任选取代的基团可以被1-5个取代基取代。如果适用,取代基可以是碳原子取代基、氮原子取代基、氧原子取代基或硫原子取代基。

[0379] 除非有相反的确切说明,否则取代基和/或变量的组合仅在该组合是化学上允许的并产生稳定化合物的情况下才是允许的。“稳定的”化合物是可以制备和分离并且其结构和性质在足以使该化合物用于本文所述目的(例如,向受试者治疗性施用)的时间内保持不变或可以基本保持不变的化合物。

[0380] 在一些实施方式中,本文的“任选取代的”非芳族基团可以是未取代的或被1,2或3个独立地选自F、Cl、-OH、氧代(如适用)、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、苯基、含有1或2个环杂原子(独立地选自O、S和N)的5或6元杂芳基、含有1或2个环杂原子(独立地选自O、S和N)的4-7元杂环基的取代基所取代,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基苯基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被1,2或3个独立地选自F、-OH、氧代(如适用)、 $C_{1-4}$ 烷基、氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基(例如 $CF_3$ )、 $C_{1-4}$ 烷氧基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代。在一些实施方式中,本文中的“任选取代的”芳族基团(包括芳基和杂芳基)可以是未取代的或被1,2或3个独立地选自F、Cl、-OH、-CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、苯基、含有1或2个环杂原子(独立地选自O、S和N)的5或6元杂芳基、含有1或2个环杂原子(独立地选自O、S和N)的4-7元杂环基的取代基所取代,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被1,2或3个独立地选自F、-OH、氧代(如果适用)、 $C_{1-4}$ 烷基、氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基所取代。

[0381] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-

OR<sup>aa</sup>、-ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>、-SH、-SR<sup>aa</sup>、-SSR<sup>cc</sup>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O)R<sup>aa</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)OR<sup>aa</sup>、-SC(=O)R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-P(OR<sup>cc</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>、-P(OR<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>、-OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>、-B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>)、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;其中X<sup>-</sup>是抗衡离子;或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、=NR<sup>bb</sup>、或=NOR<sup>cc</sup>取代;

[0382] R<sup>aa</sup>的每个实例独立地选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>aa</sup>基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基分别被0,1,2,3,4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0383] R<sup>bb</sup>的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>bb</sup>基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4,或5个R<sup>dd</sup>基团取代;其中X<sup>-</sup>是抗衡离子;

[0384] R<sup>cc</sup>的每个实例独立地选自氢、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个R<sup>cc</sup>基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0385] R<sup>dd</sup>的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个R<sup>sg</sup>基团取代,或两个偕

$R^{dd}$ 取代基可以连接形成=O或=S;其中 $X^-$ 是抗衡离子;

[0386]  $R^{ee}$ 的每个实例独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳环基、 $C_{6-10}$ 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个 $R^{gg}$ 基团取代;

[0387]  $R^{ff}$ 的每个实例独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳环基、3-10元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10元杂芳基,或两个 $R^{ff}$ 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个 $R^{gg}$ 基团取代;以及

[0388]  $R^{gg}$ 的每个实例独立地是卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳环基、 $C_{6-10}$ 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕 $R^{gg}$ 取代基可以连接形成=O或=S;其中 $X^-$ 是抗衡离子。

[0389] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电的基团相关联以维持电中性的带负电基团。阴离子抗衡离子可以是单价的(即,包括一个形式负电荷)。阴离子抗衡离子也可以是多价的(即,包括一个以上的形式负电荷),例如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤离子(例如F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、磺酸根离子(例如甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B[3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>和碳硼烷阴离子(例如CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>或(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>)。示例性的可为多价的抗衡离子包括CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>、羧酸根阴离子(例如酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)、以及碳硼烷根(carboranes)。

[0390] “卤”或“卤素”是指氟(氟,-F)、氯(氯,-Cl)、溴(溴,-Br)或碘(碘,-I)。

[0391] “酰基”是指选自-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CHO、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>或-C(=S)SR<sup>aa</sup>的部分,其中R<sup>aa</sup>和R<sup>bb</sup>如本文所定义。

[0392] 在化合价允许的情况下,氮原子可以被取代或未被取代,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于,氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或两个与氮原子连接的R<sup>cc</sup>基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个R<sup>dd</sup>基团取代,并且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如上文所定义。

[0393] 在某些实施方式中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括但不限于,-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、芳族-C<sub>1-10</sub>烷基、杂芳族-C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0,1,2,3,4或5个R<sup>dd</sup>基团取代,并且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如本文所定义。氮保护基是本领域公知的,包括在通过引用并入本文的有机合成中的保护基,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley& Sons,1999年(Protective Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3<sup>rd</sup> edition,John Wiley&Sons,1999)中详细描述的那些。

[0394] 示例性的氧原子取代基包括但不限于-R<sup>aa</sup>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>、-P(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(OR<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>和-P(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,其中X<sup>-</sup>、R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>和R<sup>cc</sup>如本文所定义。在某些实施方式中,存在于氧原子上的氧原子取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基是本领域公知的,包括在通过引用并入本文的有机合成中的保护基,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley&Sons,1999年(Protective Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3<sup>rd</sup> edition,John Wiley&Sons,1999)中详细描述的那些。示例性的氧保护基包括但不限于,烷基醚或取代的烷基醚,例如甲基、烯丙基、苄基、取代的苄基(如4-甲氧基苄基)、甲氧基甲基(MOM)、苄氧基甲基(BOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)等,甲硅烷基醚,例如三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEOS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)等,缩醛或缩酮,例如四氢吡喃基(THP),酯,例如甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯等,碳酸盐,磺酸盐,如甲磺酸盐(甲磺酸酯)、苄基磺酸盐和甲苯磺酸盐(Ts)等。

[0395] 术语“离去基团”在合成有机化学领域中具有其通常的含义,例如,它可以指能够被亲核试剂取代的原子或基团。参见,例如,Smith, March高级有机化学第6版,(501-502)(Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502))。合适的离去基团的实例包括但不限于,卤素(例如F、Cl、Br或I(碘))、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷磺酰基氧基、芳磺酰基氧基、烷基-羰氧基(例如乙酰氧基)、芳基羰氧基、芳氧基、甲氧基、N, O-二甲基羟氨基、9-苯基黄嘌呤基(pixyl)和卤代甲酸酯基。

[0396] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的

组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域所公知的。

[0397] 术语“互变异构体”或“互变异构”是指由氢原子的至少一种形式迁移和化合价的至少一种变化(例如,单键至双键,三键至单键,反之亦然)产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-至-烯醇,酰胺-至-酰亚胺,内酰胺-至-内酰亚胺,烯胺-至-亚胺,以及烯胺-至-(不同的烯胺)的互变异构化。

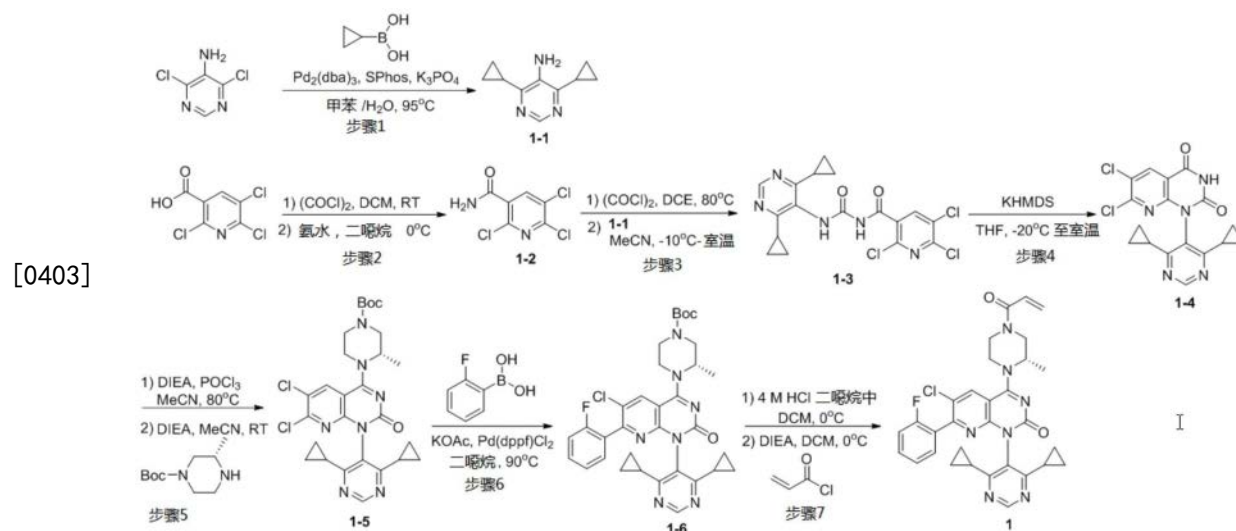
[0398] 如本文所用,术语“受试者”(在本文中可替代地称为“患者”)是指已成为治疗、观察或实验对象的动物,优选为哺乳动物,最优选为人。

[0399] 如本文所用,术语“治疗”是指消除、减少或改善疾病或病症和/或与其相关的症状。尽管没有排除,但是治疗疾病或病症并不需要完全消除疾病、病症或与其相关的症状。如本文所用,术语“治疗”等可以包括“预防性治疗”,其是指在没有疾病或病症再发展或疾病或病症复发,但是具有疾病或病症再发展或疾病或病症复发的风险,或有疾病或病症再发展或疾病或病症复发倾向的受试者中,降低疾病或病症的再发展或先前控制的疾病或病症复发的可能性。术语“治疗”和同义词是指向需要这种治疗的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物。

[0400] 实施例

[0401] 在适当的情况下,优选实施例的各种起始材料、中间体和化合物可以使用诸如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱等常规技术来进行分离和纯化。这些化合物的表征可以用常规方法进行,例如熔点、质谱、核磁共振和其他各种光谱分析。下文更详细地描述本文所述产物的合成步骤的示例性实施例。

[0402] 实施例1:化合物1的合成



[0404] 步骤1:

[0405] 将4,6-二氯嘧啶-5-胺(8.15g, 50mmol)、环丙基硼酸(21.5g, 250mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(31.8g, 150mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(4.6g, 5mmol)和Sphos(4.1g, 10mmol)的混合物溶于甲苯(180mL)和水(20mL)中,在95°C、氮气气氛下搅拌30分钟。将反应冷却至室温,然后用水洗

涤。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶通过快速柱层析法(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到1-1。

[0406] 步骤2:在室温下向2,5,6-三氯烟酸(10g,44mmol)的二氯甲烷(100mL)悬浮液中添加草酰氯(11g,88mmol)和15滴干燥的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。30分钟后,将所得溶液浓缩,将残余物溶解于二噁烷(40mL)中。在0℃下滴加100mL氨水(水中NH<sub>3</sub>为28%),将反应混合物再搅拌10分钟,过滤并用水洗。收集滤饼并冷冻干燥,得到1-2。

[0407] 步骤3:将1-2(550mg,2.44mmol)溶于二氯乙烷(DCE)(5mL)的溶液用草酰氯(464.5mg,3.66mmol)处理。将混合物在80℃搅拌45分钟,然后浓缩。将残余物溶解于乙腈(5mL)中并冷却至-10℃,然后添加1-1(1g,5.86mmol)的乙腈(5mL)溶液。所得溶液在室温下搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/9至1/3),得到1-3。

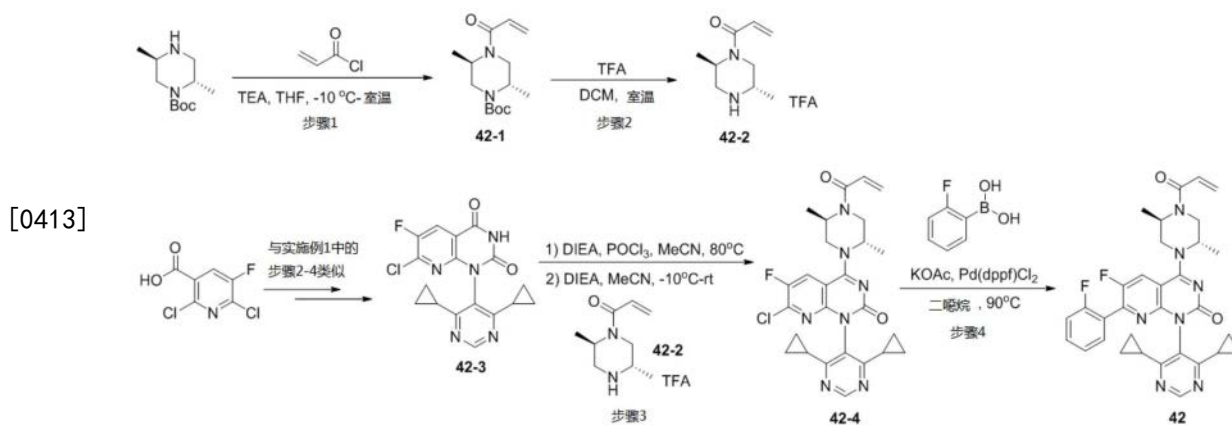
[0408] 步骤4:将1-3(845mg,1.98mmol)溶于四氢呋喃(THF)(40mL)中,在-20℃下,边搅拌边加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(KHMDS)(5mL,在四氢呋喃(THF)中1M,5.0mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭反应,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/9至2/1),得到1-4。

[0409] 步骤5:在80℃下将1-4(250mg,0.64mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(107.6mg,0.83mmol)和POCl<sub>3</sub>(117.9mg,0.77mmol)溶于乙腈(3mL)所得的混合物搅拌30分钟。将反应混合物冷却至-10℃并添加N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(248.4mg,1.92mmol),随后滴加含有叔丁基(3S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸盐(384.9mg,1.92mmol)的乙腈(1mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。用冰淬灭反应,然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/4至1/1),得到1-5。

[0410] 步骤6:将1-5(100mg,0.18mmol)、2-氟苯基硼酸(48.9mg,0.35mmol)、醋酸钾(KOAc)(85.7mg,0.87mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(12.8mg,0.017mmol)溶于二噁烷(2mL)和水(3滴)所得的混合物在90℃下、N<sub>2</sub>气氛下搅拌1.5小时。冷却混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。通过制备TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=15/1)纯化残余物,得到1-6。

[0411] 步骤7:将1-6(70mg,0.11mmol)和HCl在二噁烷(4M,1mL,4mmol)和二氯甲烷(DCM)(2mL)中的溶液在0℃搅拌2小时。然后将混合物浓缩,得到的残留物溶解在二氯甲烷(DCM)(3mL)中。在0℃下添加N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(171.7mg,1.33mmol),然后滴加丙烯酰氯(10.2mg,0.11mmol)的二氯甲烷(DCM)(1mL)溶液。将混合物在0℃搅拌10分钟,浓缩得到残余物,残余物采用制备型HPLC(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液(10mM)和乙腈(30%-54%))纯化,得到化合物1(30mg)。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=586.3;HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ8.73(s,1H),8.47(s,1H),7.55(m,1H),7.40-7.28(m,3H),6.87(m,1H),6.24-6.18(m,1H),5.78(dd,J=10.4,2.4Hz,1H),4.98(brs,1H),4.43-4.03(m,3H),3.90-3.70(m,1H),3.66-3.44(m,1H),3.27-3.08(m,1H),1.85-1.68(m,2H),1.35(d,J=6.7Hz,3H),0.97-0.81(m,8H)。FNMR(282MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ-113.10(1F)。

[0412] 实施例2:化合物42的合成



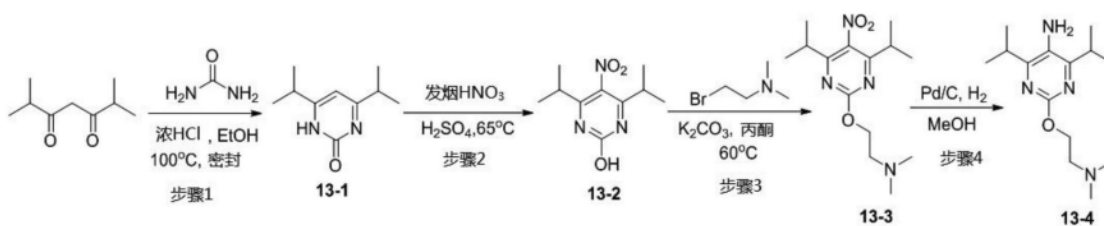
[0414] 步骤1、将叔丁基-(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸酯(2.14g,10mmol)和丙烯酰氯(990mg,11mmol)溶于四氢呋喃(THF)(30mL)中,所得溶液在-10℃、氮气气氛下边搅拌边添加三乙胺(3.03g,30mmol)的四氢呋喃(THF)(10mL)溶液。将混合物逐渐加热至室温并搅拌0.5小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶(石油醚/乙酸乙酯=1/10)快速柱层析纯化,得到42-1。

[0415] 步骤2:向42-1(804mg,3mmol)溶于二氯甲烷(DCM)(5mL)的溶液中添加三氟乙酸(2mL)。将混合物在室温下搅拌1.5小时,然后浓缩得到42-2。

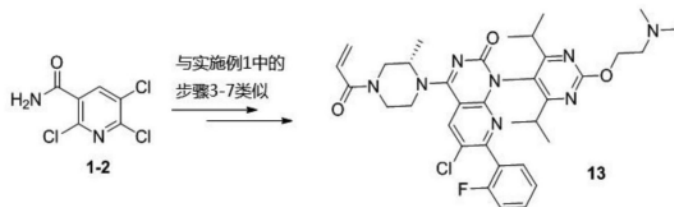
[0416] 步骤3:在室温下向42-3(746mg,2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(387mg,3mmol)的乙腈(20mL)溶液中滴加POCl<sub>3</sub>(367mg,2.4mmol)。将混合物在80℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至-10℃并用N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(3.87g,30mmol)处理,随后添加42-2(1.58g,4mmol)的乙腈(10mL)溶液。将混合物在室温下搅拌1小时,然后用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶(二氯甲烷(DCM)至-二氯甲烷(DCM)/MeOH=10/1)柱层析纯化,得到42-4。

[0417] 步骤4:将42-4(104mg,0.2mmol)、(2-氟苯基)硼酸(42mg,0.3mmol)、醋酸钾(157mg,1.6mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(15mg,0.02mmol)溶于二噁烷(3mL)和水(3滴)所得的混合物在90℃下、氮气气氛下搅拌3小时。过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(水中含有0.05%的三氟乙酸(TFA)的乙腈:25%至95%)纯化滤液,得到化合物42(58mg)。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=584.1;HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ8.73(s,1H),8.33-29(m,1H),7.58-7.51(m,1H),7.40-7.29(m,3H),6.87-6.74(m,1H),6.17-6.13(m,1H),5.74-5.69(m,1H),4.91-4.72(m,1.5H),4.51-4.43(m,0.5H),4.20-4.12(m,1.5H),3.82-3.77(m,2H),3.49-3.45(m,0.5H),1.73-1.66(m,2H),1.30-1.15(m,6H),0.99-0.72(m,8H)。FNMR(376MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ-113.32(1F),-128.68(1F)。

[0418] 实施例3:化合物13的合成



[0419]



[0420] 步骤1: 在室温下向250mL密封管中加入2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(10g, 64.0mmol)、尿素(7.69g, 128.0mmol)、乙醇(EtOH)(120mL)和浓HCl(50mL)。将得到的混合物在100℃下搅拌18小时。将混合物冷却至室温并浓缩。加入水和乙酸乙酯,分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到13-1。

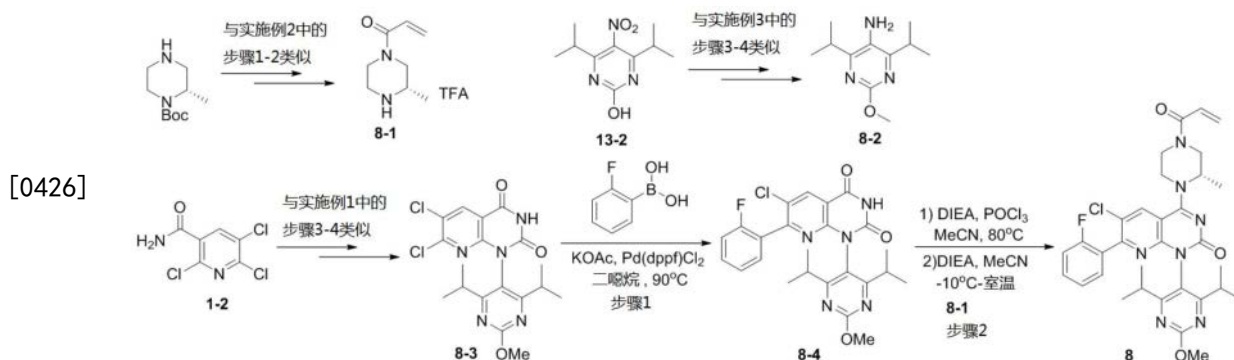
[0421] 步骤2: 在室温下将13-1(8.40g, 46.6mmol)溶于浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100mL)的溶液中边搅拌边滴加发烟HNO<sub>3</sub>(11.75g, 186.4mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌6小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到13-2。

[0422] 步骤3: 在室温下,向13-2(4g, 17.8mmol)和碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)(4.9g, 35.5mmol)的丙酮(80mL)溶液中边搅拌边分批加入2-溴-N,N-二甲基乙烷-1-氢溴酸胺(4.96g, 21.3mmol)。将所得混合物在氮气氛围下、于60℃搅拌16小时,冷却至室温,并浓缩。将残余物用水稀释,并用二氯甲烷(DCM)/MeOH(10/1)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到13-3。

[0423] 步骤4: 将13-3(300mg, 1.0mmol)、10%Pd/C(38.1mg)和MeOH(10mL)的混合物在室温,H<sub>2</sub>气氛下搅拌过夜。过滤所得混合物,并将滤液浓缩,得到13-4。

[0424] 按照实施例1中的类似步骤合成化合物13。LCMS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=677.4; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8.48(s, 1H), 7.60-7.44(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.20(t, J=6.7Hz, 1H), 6.98-6.79(m, 1H), 6.22(d, J=15.6Hz, 1H), 5.78(d, J=10.2Hz, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.50-4.28(m, 4H), 4.21-4.03(m, 1H), 3.90-3.60(m, 2H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.71-2.59(m, 4H), 2.21(s, 6H), 1.35(d, J=6.6Hz, 3H), 1.06(d, J=6.5Hz, 6H), 0.91(d, J=6.4Hz, 6H)。<sup>19</sup>F NMR(282MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ -114.70(1F)。

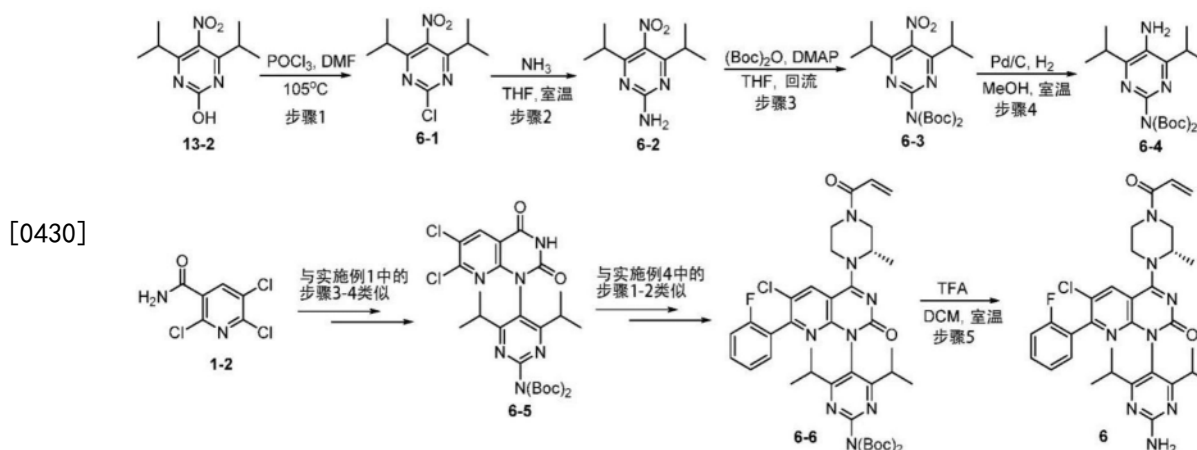
[0425] 实施例4: 化合物8的合成



[0427] 步骤1:将8-3 (350mg, 0.82mmol)、(2-氟苯基)硼酸 (172mg, 1.23mmol)、乙酸钾 (640mg, 6.56mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (58mg, 0.08mmol) 溶于二噁烷(7mL)和水(0.2mL)的混合物在90℃、氮气气氛下搅拌2小时。将该反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到8-4。

[0428] 步骤2:在室温下,向8-4 (82mg, 0.17mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(DIEA) (360mg, 2.8mmol) 在乙腈(3mL)中的溶液中逐滴加入POCl<sub>3</sub> (135mg, 0.88mmol)。将反应混合物在80℃加热30分钟,冷却至-10℃,加入N,N-二异丙基乙胺(DIEA) (129mg, 1mmol), 然后加入8-1 (118mg, 0.26mmol) 的乙腈溶液(2mL)。将混合物在室温搅拌1小时,用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(在水中具有0.05%三氟乙酸(TFA)的乙腈:5%至65%),得到化合物8(26.2mg)。LCMS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 620.1; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8.44-8.42 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 5.73 (dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 6H), 0.87 (d, J=6.4Hz, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 114.78 (1F)。

[0429] 实施例5:化合物6的合成



[0431] 步骤1:向13-2 (7g, 31mmol) 的三氯磷酸酯(40mL)溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (0.4g, 5.6mmol)。将混合物在105℃下搅拌0.5小时,冷却并浓缩。将粗残余物用乙酸乙酯和冰水稀释。分离有机层,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到6-1。

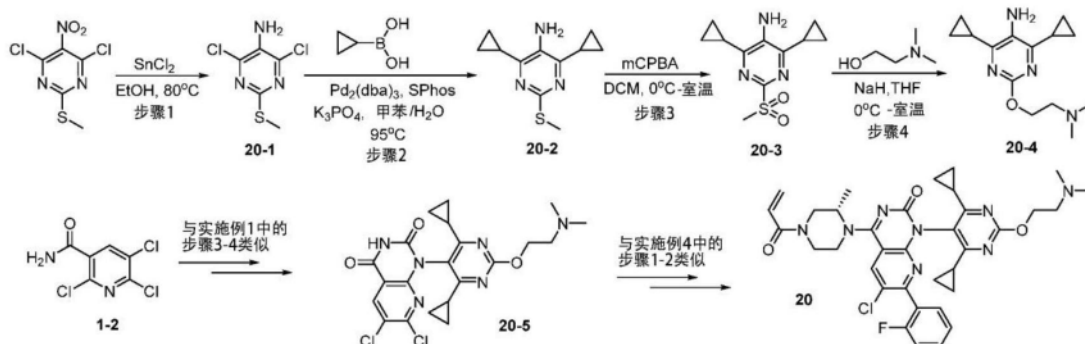
[0432] 步骤2:将6-1(0.95g, 3.7mmol)和氨水(8mL)在四氢呋喃(40mL)中的混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到6-2。

[0433] 步骤3:将6-2(1.1g, 4.9mmol)、碳酸二叔丁酯(3.2g, 14.7mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.6g, 4.9mmol)在四氢呋喃(30mL)中的混合物回流0.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到6-3。

[0434] 步骤4:在氢气气氛下,将6-3(1.7g, 4mmol)、氨水(0.05mL)和10%的Pd/C(400mg)在甲醇(40mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并浓缩滤液,得到6-4。

[0435] 步骤5:在室温下,向6-6(50mg, 0.062mmol)的二氯甲烷(1.5mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5mL)。将混合物搅拌1小时,浓缩,并通过制备型HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液:25%至95%),得到化合物6(17.8mg)。LCMS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=605.1; HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ8.41-8.39(m, 1H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.85-6.81(m, 1H), 6.20-6.15(m, 1H), 5.73(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.92(brs, 1H), 4.34-4.23(m, 2H), 4.13-3.98(m, 1H), 3.58-3.43(m, 2H), 3.24-3.08(m, 1H), 2.50-2.48(m, 2H), 1.29(d, J=6.8Hz, 3H), 0.98(d, J=6.4Hz, 6H), 0.83(d, J=6.8Hz, 6H)。FNMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ-114.67(1F)。

[0436] 实施例6:化合物20的合成



[0437]

[0438] 步骤1:向4,6-二氯-2-(甲硫基)-5-硝基嘧啶(2.4g, 12.5mmol)的乙醇(50mL)溶液中加入氯化亚锡(8.3g, 43.7mmol),将反应混合物在80°C加热4小时。用饱和碳酸钠溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到20-1。

[0439] 步骤2:在氮气气氛下,向20-1(1.8g, 8.6mmol)、环丙基硼酸(3.7g, 42.8mmol)、磷酸钾(6.5g, 30.2mmol)和2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苯(705mg, 1.72mmol)在甲苯(60mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)中的混合物中加入三(二亚苄基丙酮)-二钯(789mg, 0.86mmol)。将反应混合物在95°C下搅拌3小时,冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到20-2。

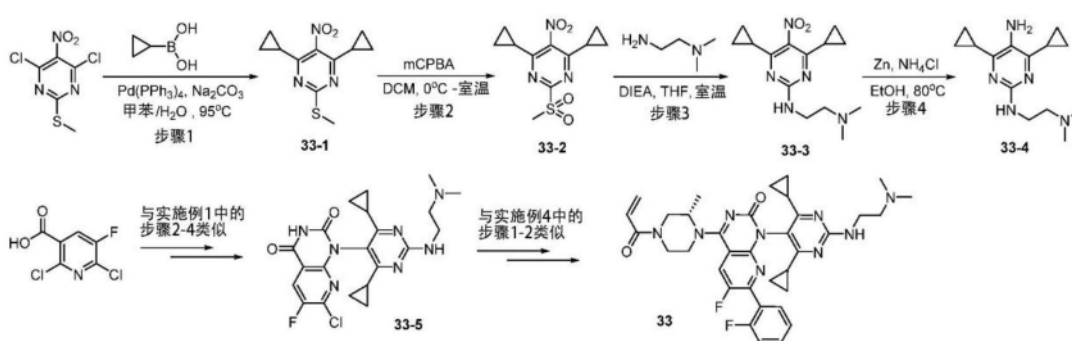
[0440] 步骤3:在0°C下,向20-2(1.4g, 6.3mmol)的二氯甲烷(70mL)溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(3.3g, 19.0mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤混合物并浓缩滤液。残

余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到20-3。

[0441] 步骤4:在0℃下,向2-(二甲基氨基)乙醇(1.5g,18mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中加入氢化钠(1.4g,36mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并加入20-3(1.4g,5.5mmol)。在室温下搅拌3小时后,用水淬灭混合物并浓缩。残余物经制备型HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液:5%至25%),得到20-4,为三氟乙酸(TFA)盐。

[0442] 按照实施例1和实施例4中的类似步骤合成20。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 673.1; HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ 9.46 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.17 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.38-3.98 (m, 3H), 3.78-3.57 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 3H), 2.80 (d, J=4.4Hz, 6H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.08-0.80 (m, 8H)。FNMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ -113.43 (1F)。

[0443] 实施例7:化合物33的合成



[0444]

[0445] 步骤1:在氮气气氛下,向4,6-二氯-2-(甲硫基)-5-硝基嘧啶(2.4g,10mmol)、环丙基-硼酸(3.7g,42.8mmol)、碳酸钠(3.2g,30.2mmol)在甲苯(60mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)中的混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.1g,1.0mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌3小时。然后将反应混合物冷却,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=6/1),得到33-1。

[0446] 步骤2:在0℃下,向33-1(2.0g,8.0mmol)的二氯甲烷(80mL)溶液中加入3-氯过氧-苯甲酸(3.5g,20.0mmol),并在室温下搅拌反应混合物2小时。过滤混合物并浓缩滤液。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=4/1),得到33-2。

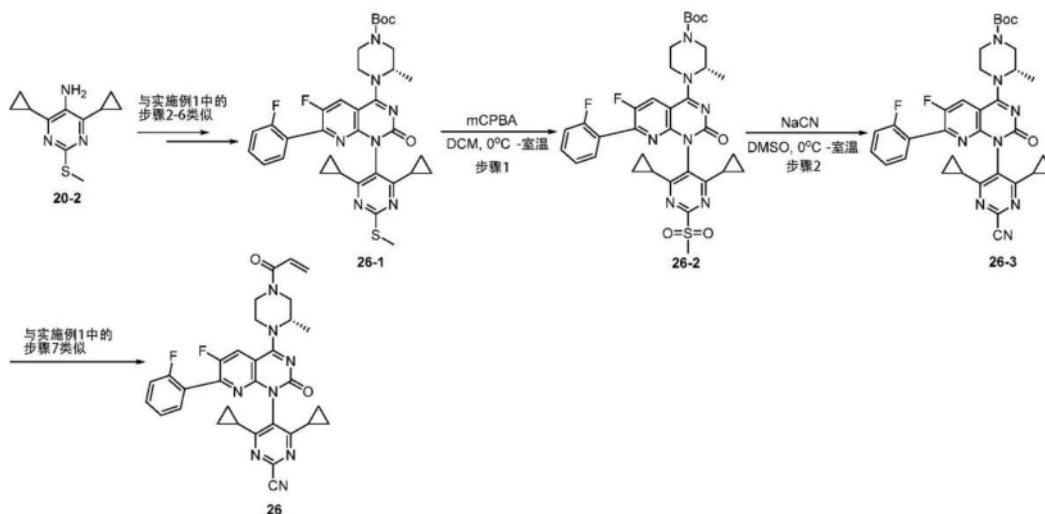
[0447] 步骤3:向33-2(940mg,5.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(1.29g,10.0mmol)的四氢呋喃(12mL)溶液中加入N,N-二甲基乙二胺(510mg,5.8mmol),在室温下搅拌混合物2小时。然后浓缩反应溶液,残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到33-3。

[0448] 步骤4:将33-3(700mg,3.6mmol)和Zn粉(1.3g,20.0mmol)在乙醇(20mL)和饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(3.0mL)中的混合物在85℃下搅拌4小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到33-4。

[0449] 按照实施例1和实施例4中的类似步骤合成33。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 656.2; HNMR (400MHz, methanol-d<sub>4</sub>, ppm) : δ 8.25-8.20 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 3.2Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.62-1.50 (m,

2H), 1.45 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 4H), 0.88-0.73 (m, 4H). FNMR (376MHz, methanol-d<sub>4</sub>, ppm): δ-115.0 (1F), -129.2 (1F).

[0450] 实施例8:化合物26的合成



[0451]

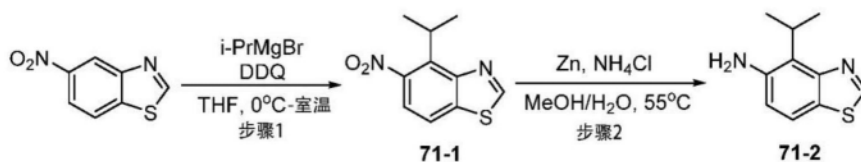
[0452] 按照实施例1中的类似步骤合成26-1。

[0453] 步骤1:在0°C下,向26-1 (500mg, 0.75mmol)的二氯甲烷 (8mL) 溶液中加入3-氯过氧苯甲酸 (260mg, 1.5mmol), 并在室温下搅拌反应混合物2小时。过滤混合物并浓缩滤液。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化 (乙酸乙酯/二氯甲烷=1/1至乙酸乙酯), 得到26-2。

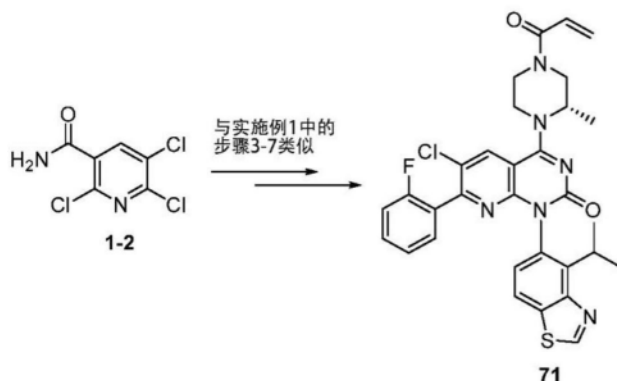
[0454] 步骤2:在0°C下,向26-2 (300mg, 0.43mmol)的二甲基亚砷 (DMSO) (4mL) 溶液中加入NaCN (106mg, 2.2mmol), 并在室温下搅拌反应混合物18小时。然后将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到26-3。

[0455] 按照实施例1中的类似步骤合成26。LCMS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 595.3; HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ8.43-8.35 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.44-7.27 (m, 3H), 6.95-6.81 (m, 1H), 6.21 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.70-3.42 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.15-0.90 (m, 8H). FNMR (282MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ-113.63 (1F), -128.34 (1F).

[0456] 实施例9:化合物71的合成



[0457]



[0458] 步骤1:在0℃下,向5-硝基-1,3-苯并噻唑(8.0g,44.4mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中加入异丙基溴化镁的四氢呋喃(2M,24.4mL,48.8mmol)溶液。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后向其中加入2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)(12.1g,53.2mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下再搅拌2小时。混合物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1),得到71-1。

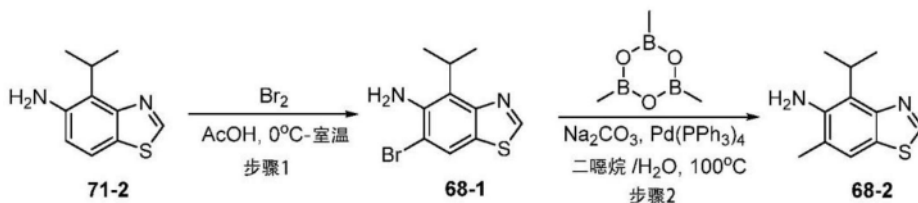
[0459] HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm): $\delta$ 9.62(s,1H),8.27(d,J=6.0Hz,1H),7.84(d,J=

[0460] 9.0Hz,1H),3.56-3.47(m,1H),1.54(d,J=6.9Hz,6H)。

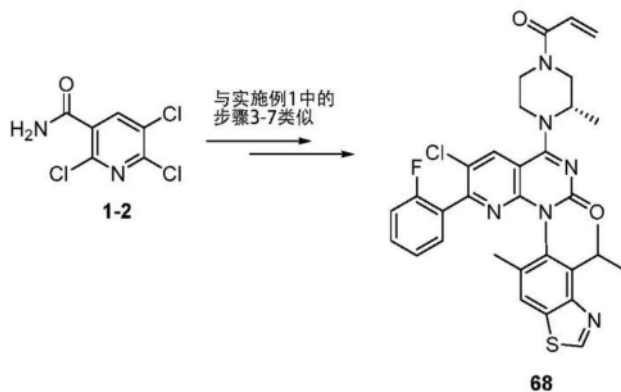
[0461] 步骤2:将71-1(79mg,0.35mmol)、NH<sub>4</sub>Cl(189mg,3.5mmol)、Zn(231mg,3.5mmol)在MeOH(100mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)中的混合物在55℃下搅拌2小时。过滤所得混合物,用乙酸乙酯洗涤滤饼。浓缩合并的有机层,得到残余物,残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1),得到71-2。

[0462] 按照实施例1中的类似步骤合成71。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=603.3;HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm): $\delta$ 9.42(s,1H),8.46-8.42(m,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.52-7.42(m,1H),7.32-7.12(m,4H),6.97-6.81(m,1H),6.25-6.19(d,J=17.4Hz,1H),5.79(dd,J=10.2,2.4Hz,1H),5.05-4.85(m,1H),4.45-4.00(m,3H),3.90-3.40(m,2H),3.00-3.30(m,1H),2.99-2.85(m,1H),1.44-1.26(m,9H)。FNMR(282MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm): $\delta$ -114.01(1F)。

[0463] 实施例10:化合物68的合成



[0464]

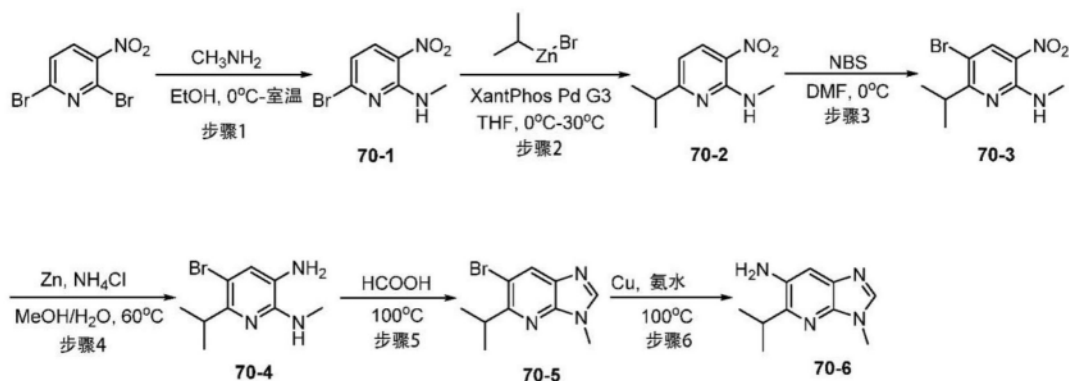


[0465] 步骤1: 在0℃下, 向71-2 (2.0g, 10.6mmol) 的HOAc (40mL) 溶液加入Br<sub>2</sub> (1.7g, 10.6mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。混合物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=99/1), 得到68-1。

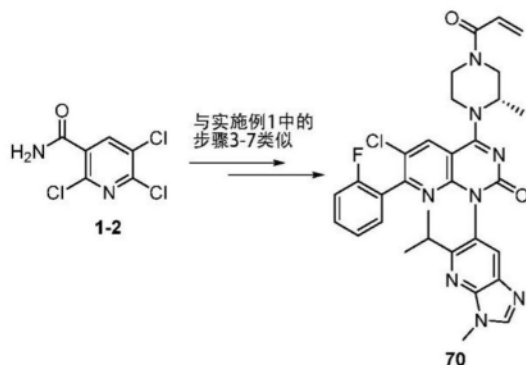
[0466] 步骤2: 向68-1 (2.4g, 8.8mmol) 在20mL 1,4-二噁烷/H<sub>2</sub>O (5/1) 中的溶液中加入三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷 (2.2g, 17.6mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.35g, 22.1mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.0g, 0.89mmol)。在氮气气氛下, 将得到的混合物在100℃下搅拌5小时。冷却至室温后, 将混合物用水洗涤, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。浓缩并通过制备型TLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到68-2。

[0467] 按照实施例1中的类似步骤合成68。LCMS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 617.1; HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 9.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 3H), 6.98-6.81 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.2, 2.4Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.49-4.28 (m, 2H), 4.25-4.02 (m, 1H), 3.87-3.45 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.27 (dd, J=6.9, 1.8Hz, 3H)。FNMR (282MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ -114.35 (1F)。

[0468] 实施例11: 化合物70的合成



[0469]



[0470] 步骤1:在0℃下,向2,6-二溴-3-硝基吡啶(50g,177mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (37.6g,355mmol)在EtOH(500mL)中的搅拌混合物中滴加 $\text{CH}_3\text{NH}_2$ 的四氢呋喃(THF)溶液(107mL,214mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物,滤饼用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液,得到固体,将其从乙酸乙酯/石油醚(10/1)中重结晶,得到70-1。

[0471] 步骤2:在室温下,向70-1(10g,43mmol)和XantPhos Pd G3(408mg,0.43mmol)的四氢呋喃(THF)(100mL)溶液中滴加异丙基溴化锌的四氢呋喃(THF)溶液(0.5M,33mL,66mmol)。在氩气气氛下,将所得混合物在30℃下搅拌3小时。室温下用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩并经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1),得到70-2。

[0472] 步骤3:在0℃下,向70-2(1.5g,7.7mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(15mL)溶液中滴加NBS(1.64g,9.2mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(15mL)溶液。将得到的混合物在0℃下搅拌2小时,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤后,浓缩滤液,得到残余物,残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到70-3。

[0473] 步骤4:将70-3(1.5g,5.5mmol)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2.34g,43.7mmol)和Zn(1.8g,27.4mmol)在甲醇(15mL)/ $\text{H}_2\text{O}$ (8mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。过滤混合物,浓缩以除去甲醇,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到70-4。

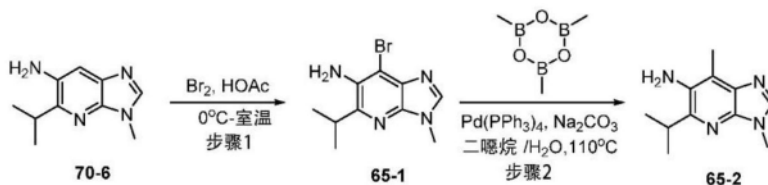
[0474] 步骤5:将70-4(1.2g,4.9mmol)的甲酸(10mL)溶液在100℃下搅拌过夜。然后冷却,用水稀释并用NaOH中和至pH=7。用EtOAc萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并浓缩,得到70-5。

[0475] 步骤6:将70-5(2.9g,11.4mmol)和Cu(362mg,5.7mmol)在氨水(40mL)中的混合物在室温下搅拌0.5小时,然后在100℃下搅拌过夜。所得混合物用乙酸乙酯萃取,经无水

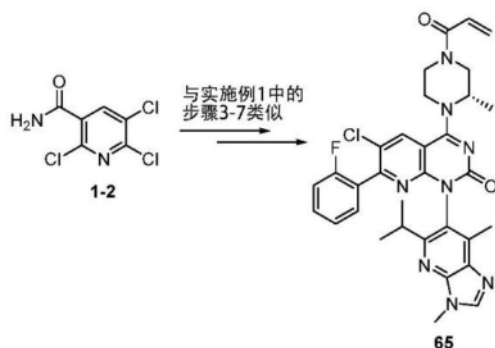
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1),得到70-6。

[0476] 按照实施例1中的类似步骤合成70。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 601.4; HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ 8.51-8.39 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.35-7.12 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 1H), 6.23 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.45-4.00 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.35 (dd, J=13.1, 6.6Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.06 (dd, J=6.7, 2.3Hz, 3H)。FNMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ-114.16 (1F)。

[0477] 实施例12:化合物65的合成



[0478]

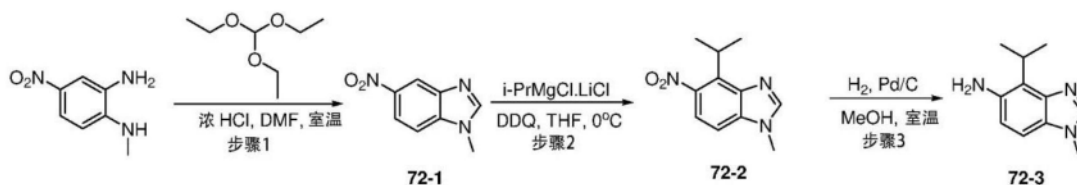


[0479] 步骤1:在0°C下,向70-6 (30mg, 1.57mmol) 的HOAc (15mL) 和CHCl<sub>3</sub> (6mL) 溶液中滴加 Br<sub>2</sub> (252mg, 1.57mmol) 的HOAc (1mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后用饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/9),得到65-1。

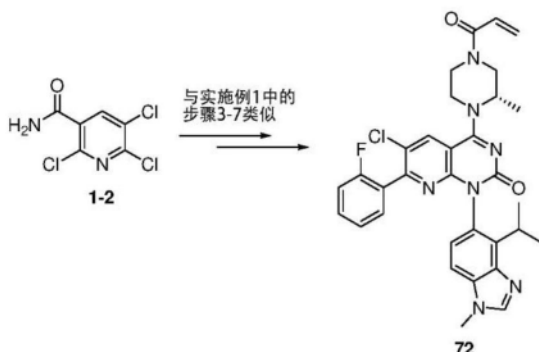
[0480] 步骤2:在氮气气氛下,将65-1 (200mg, 0.74mmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷 (559mg, 4.45mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (85mg, 0.074mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196mg, 1.85mmol) 在二噁烷/H<sub>2</sub>O (5/1, 2mL) 中混合物在110°C下搅拌3小时。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到65-2。

[0481] 按照实施例1中的类似步骤合成65。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 615.3; HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ 8.48-8.47 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.24-6.19 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.90-3.46 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 3H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (dd, J=6.4, 1.8Hz, 3H)。FNMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ-114.52 (1F)。

[0482] 实施例13:化合物72的合成



[0483]



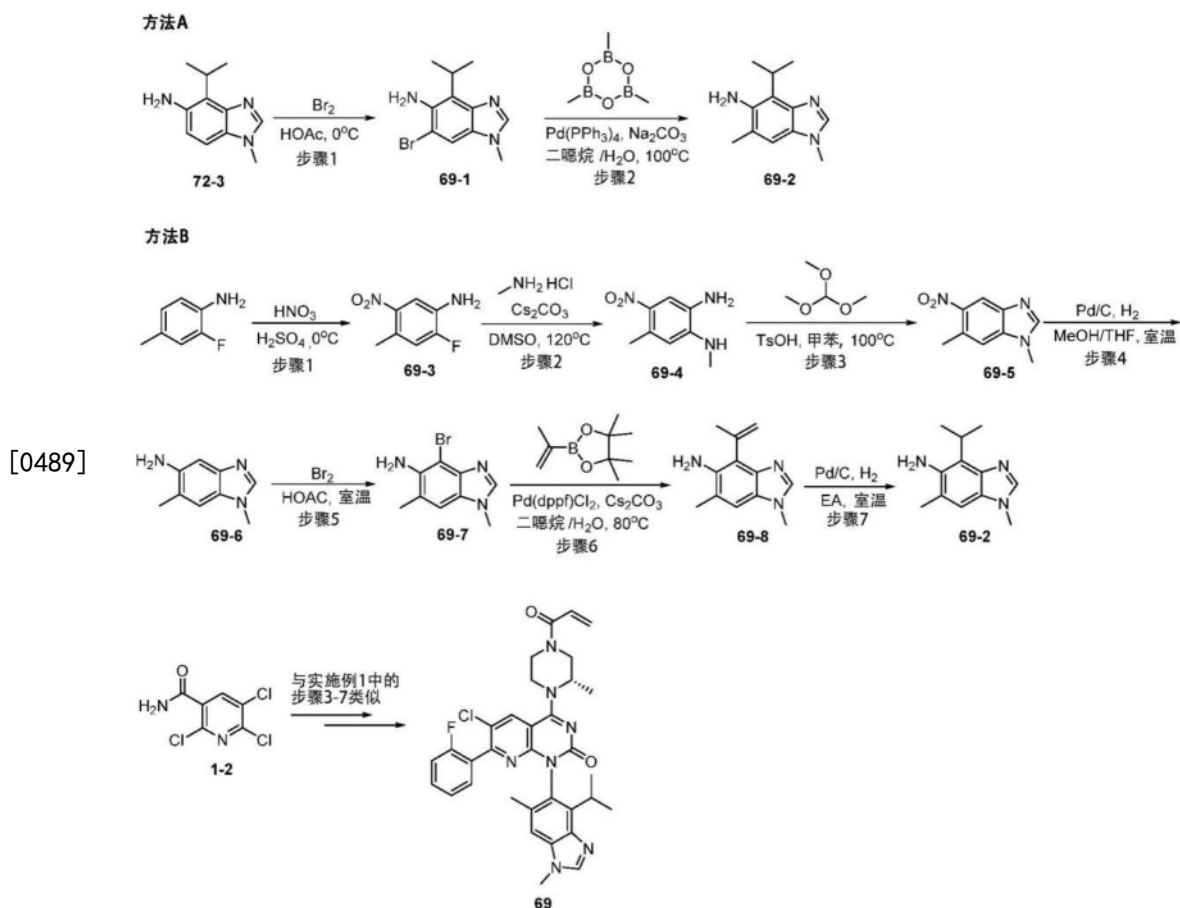
[0484] 步骤1:在室温下,向 $N^1$ -甲基-4-硝基苯-1,2-二胺(25g,149mmol)和原甲酸三甲酯(200mL)的 $N,N$ -二甲基甲酰胺(DMF)(300mL)溶液中滴加浓HCl(16mL)。在室温下搅拌过夜后,浓缩混合物。将残余物溶于乙酸乙酯。混合物用 $Et_3N$ 碱化。有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=12/1),得到72-1。

[0485] 步骤2:在 $0^\circ C$ 下,向72-1(32g,180mmol)的四氢呋喃(80mL)溶液中加入 $i-PrMgCl \cdot LiCl$ (210mL,在四氢呋喃(THF)中1.3M,271mmol)。将混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌0.5小时。然后加入2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)(49.2g,216mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液。将混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌1小时。在 $0^\circ C$ 下用水淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化,得到72-2。

[0486] 步骤3:在氢气气氛下,将72-2(7.0(石油醚/乙酸乙酯=4/1)g,31.9mmol)和10%Pd/C(3.4g)在甲醇(30mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物,滤饼用MeOH洗涤。浓缩滤液,得到72-3。

[0487] 按照实施例1中的类似步骤合成72。LCMS(ESI, $m/z$ ): $[M+H]^+ = 600.4$ ;HNMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ,ppm): $\delta$ 8.44-8.36(m,1H),8.15(s,1H),7.48-7.43(m,1H),7.41-7.38(d, $J=8.4$ Hz,1H),7.27-7.14(m,3H),7.02-6.98(dd, $J=10.5,2.1$ Hz,1H),6.91-6.85(m,1H),6.24-6.19(d, $J=16.2$ Hz,1H),5.79-5.75(dd, $J=12.9,2.4$ Hz,1H),4.95-4.85(m,1H),4.36-4.05(m,3H),3.81(s,3H),3.67-3.40(m,2H),3.20-2.90(m,1H),2.75-2.70(m,1H),1.39-1.29(m,9H)。FNMR(282MHz,DMSO- $d_6$ ,ppm): $\delta$ -114.19(1F)。

[0488] 实施例14:化合物69的合成



## [0490] 方法A

[0491] 步骤1: 在0°C下, 向4-异丙基-1-甲基-1,3-苯并二唑-5-胺(6.0g, 31.7mmol)的HOAc(20mL)溶液中滴加Br<sub>2</sub>(5.1g, 31.7mmol)的HOAc(2mL)溶液。搅拌1小时后, 浓缩混合物。使残余物在乙酸乙酯和2M NaOH之间分配。有机层用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1), 得到69-1。

[0492] 步骤2: 在氮气气氛下, 将69-1(3.8g, 14.2mmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(3.6g, 28.4mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0g, 28.4mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.64g, 1.42mmol)在30mL的二噁烷/H<sub>2</sub>O(5/1)中混合物在100°C下搅拌5小时。冷却至室温后, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过制备型TLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到69-2。

## [0493] 方法B

[0494] 步骤1: 在0°C下, 向2-氟-4-甲基苯胺(10.0g, 79.9mmol)的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100mL)溶液中滴加浓HNO<sub>3</sub>(5.66g, 87.9mmol)的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(11.2mL)溶液。在0°C搅拌3小时后, 将反应混合物倒入冰水(600mL)中, 并通过缓慢加入NaOH溶液(180g溶于240mL水中)碱化所得混合物。然后过滤并干燥, 得到69-3。

[0495] 步骤2: 向69-3(5g, 29.4mmol)的DMSO(35mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(47.88g, 146.9mmol)和甲胺盐酸盐(5.95g, 88.2mmol)。将混合物在120°C下搅拌过夜。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取溶液。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1至1/4), 得到69-4。

[0496] 步骤3: 向69-4(3.2g, 15.9mmol)的甲苯(12mL)溶液中加入三甲氧基甲烷(3.54g,

33.4mmol) 和4-甲基苯磺酸 (60.5mg, 0.35mmol)。在氮气气氛下,将该溶液在100℃下搅拌2小时。除去溶剂,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1),得到69-5。

[0497] 步骤4:在氢气气氛下,将69-5 (3.2g, 16.7mmol) 和Pd/C (10%, 300mg) 在MeOH (10mL) 和四氢呋喃 (THF) (30mL) 中的混合物在室温下搅拌6小时。然后过滤,浓缩滤液,得到69-6。

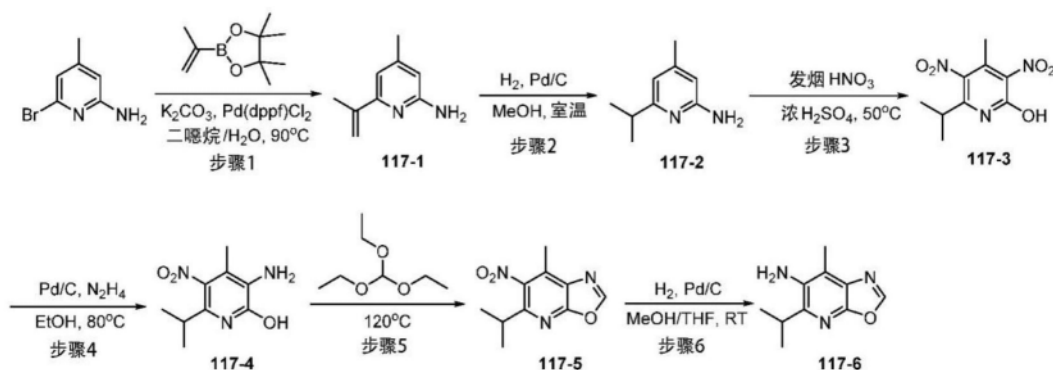
[0498] 步骤5:向69-6 (2.51g, 15.5mmol) 的HOAc (25mL) 溶液中加入溴 (2.5g, 15.5mmol)。在室温下搅拌1小时后,将溶液用水稀释并用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH=8。用乙酸乙酯萃取溶液。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1至1/4),得到69-7。

[0499] 步骤6:在N<sub>2</sub>下,向69-7 (1.6g, 6.6mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二杂氧硼烷 (1.67g, 10.0mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.41g, 16.6mmol) 在二噁烷 (16mL) 和水 (3mL) 中的混合物中加入Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (243mg, 0.33mmol)。在氮气气氛下,将混合物在80℃下搅拌2.5小时。用乙酸乙酯和H<sub>2</sub>O稀释溶液。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1至1/3),得到69-8。

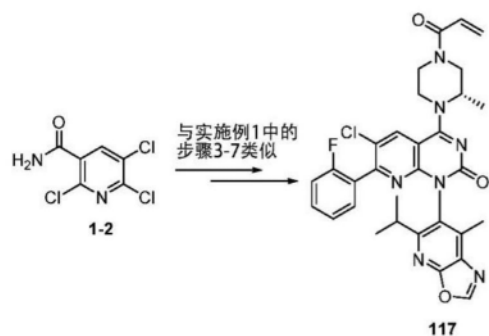
[0500] 步骤7:在氢气气氛下,将69-8 (1.1g, 5.4mmol) 和Pd/C (10%, 100mg) 在乙酸乙酯 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌2小时。然后过滤,浓缩滤液,得到69-2。

[0501] 按照实施例1中的类似步骤合成69。LCMS (ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 614.1; HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ8.49-8.42 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.33-7.13 (m, 4H), 6.94-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.46-4.04 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.05 (m, 3H), 2.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.43-1.20 (m, 9H)。FNMR (282MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ-114.52 (1F)。

[0502] 实施例15:化合物117的合成



[0503]



[0504] 步骤1:在室温和氩气气氛下,向6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(10g,53.5mmol)、 $K_2CO_3$ (18.5g,133.7mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(11.7g,69.5mmol)在二噁烷(100mL)和 $H_2O$ (20mL)中的混合物中加入Pd(dppf) $Cl_2$ (3.91g,5.35)。在氩气气氛下,将所得混合物在90℃下搅拌2小时。用水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到117-1。

[0505] 步骤2:在氢气气氛下,将117-1(6.0g,40.5mmol)和10%Pd/C(1.2g)在甲醇(60mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物,并将滤饼用MeOH洗涤。浓缩滤液,得到117-2。

[0506] 步骤3:在0℃下,向117-2(3.0g,20mmol)的 $H_2SO_4$ (35mL)溶液中滴加发烟 $HNO_3$ (4.5mL,71mmol)。将混合物在50℃下搅拌2小时。在0℃下用冰淬灭反应。用乙酸乙酯萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到117-3。

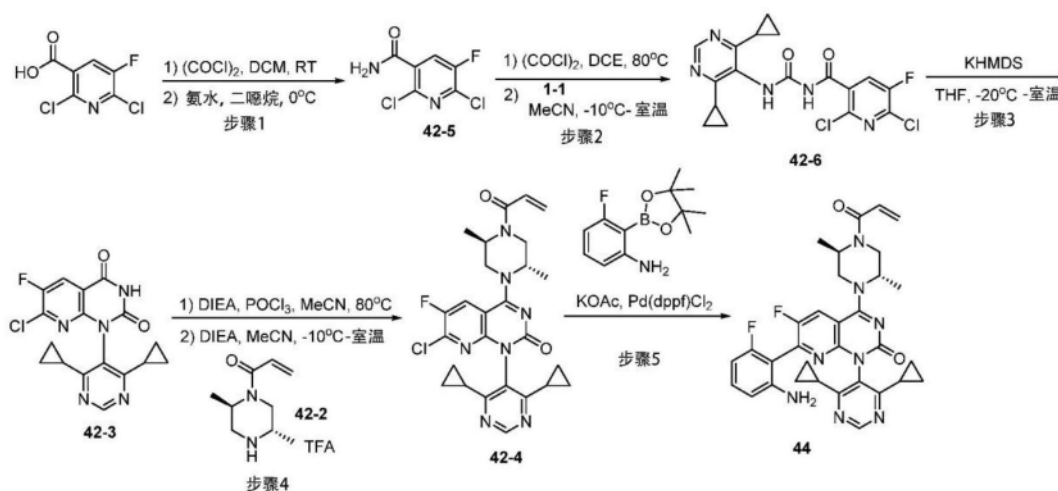
[0507] 步骤4:在氩气气氛下,将117-3(3.8g,15.75mmol)、10%Pd/C(1.0g)和水合肼(80%,3.8mL)在乙醇(80mL)中的混合物在80℃下搅拌1.5小时。过滤混合物,并用乙腈洗滤饼。浓缩滤液,得到117-4。

[0508] 步骤5:在氩气气氛下,将117-4(2.0g,9.47mmol),HCl的MeOH溶液(1mL,4.0mmol)和原甲酸三乙酯(20mL)的混合物在120℃下搅拌2天。浓缩混合物,得到残余物,残余物经过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到117-5。

[0509] 步骤6:在氢气气氛下,将117-5(1.1g,4.97mmol)和10%Pd/C(354mg)在MeOH(10mL)和四氢呋喃(THF)(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,用MeOH洗涤滤饼。浓缩滤液,得到117-6。

[0510] 按照实施例1中的类似步骤合成117。LCMS(ESI, m/z):  $[M+H]^+ = 602.4$ ; HNMR(300MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 8.83(s, 1H), 8.55-8.45(m, 1H), 7.54-7.41(m, 1H), 7.36-7.13(m, 3H), 6.96-6.80(m, 1H), 6.25(d, J=16.8Hz, 1H), 5.78(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.99(brs, 1H), 4.43-4.33(m, 2H), 4.25-4.00(m, 1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.69-3.44(m, 1H), 3.27-3.12(m, 1H), 2.84-2.78(m, 1H), 2.20(d, J=2.4Hz, 3H), 1.34(d, J=6.6Hz, 3H), 1.10(d, J=6.6Hz, 3H), 1.00-0.98(m, 3H)。FNMR(282MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ -114.30(1F)。

[0511] 实施例16:化合物44的合成



[0512]

[0513] 步骤1:向2,6-二氯-5-氟烟酸(23g,0.11mol)在二氯甲烷(300mL)中的混合物中加入二甲基甲酰胺(0.2mL)。然后在室温下于30分钟内缓慢加入草酰氯(33g,0.26mol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩,得到油状物,将其溶于二噁烷(50mL)中。在0℃下于30分钟内将该溶液加入到氢氧化铵(150mL)中。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,然后过滤。滤饼用冷却水(50mL)洗涤,干燥,得到42-5。

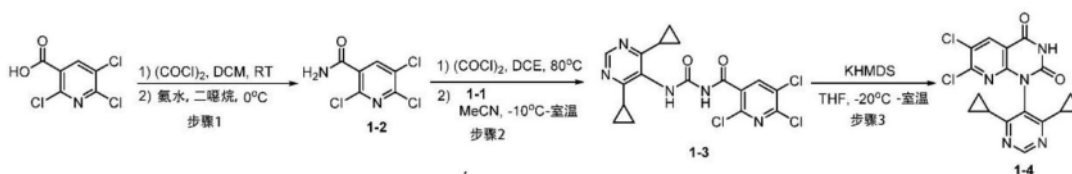
[0514] 步骤2:用草酰氯(8.68g,68.4mmol)处理42-5(11g,52.6mmol)的1,2-二氯乙烷(80mL)溶液。将混合物在80℃下搅拌45分钟,浓缩反应物。将残余物溶解在乙腈(100mL)中,冷却至-10℃,然后加入1-1(9.6g,55.2mmol)的THF(30mL)溶液。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释溶液并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=4/1),得到42-6。

[0515] 步骤3:向-20℃下的42-6(7.9g,19.3mmol)的四氢呋喃(THF)(100mL)搅拌溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(KHMDS)(38.6mL,1M的四氢呋喃(THF)溶液,38.6mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(石油醚至石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到42-3。

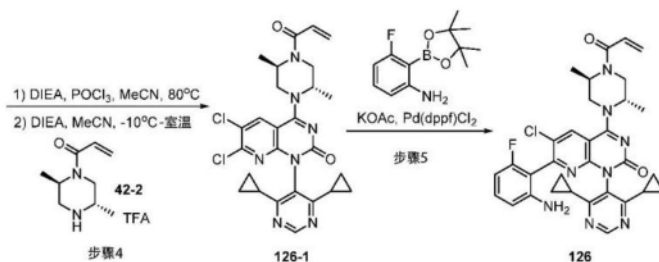
[0516] 步骤4:在室温下,向42-3(746mg,2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(387mg,3mmol)的MeCN(20mL)溶液中滴加POCl<sub>3</sub>(367mg,2.4mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌45分钟,然后在-10℃下滴加N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(3.87g,30mmol)和42-2(1.58g,4mmol)的MeCN(10mL)溶液。在室温搅拌1小时后,用冰水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇=10/1),得到42-4。

[0517] 步骤5:在氮气气氛下,将42-4(8mg,0.15mmol)、3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(42mg,0.18mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(13mg,0.018mmol)和KOAc(40mg,0.41mmol)在二噁烷(3mL)/H<sub>2</sub>O(1滴)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将该混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过制备型HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液(30%至65%)),得到44。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=599.1;HNMR(400MHz,mehtanol-d<sub>4</sub>,ppm):δ8.73(s,1H),8.26-8.22(m,1H),7.15-7.09(m,1H),6.84-6.74(m,1H),6.53(d,J=8.4Hz,1H),6.42-6.38(m,1H),6.30-6.24(m,1H),5.83-5.78(m,1H),5.01(brs,1H),4.91-4.83(m,1H),4.53-4.29(m,2H),3.96-3.89(m,1.5H),3.54-3.50(m,0.5H),1.82-1.75(m,1H),1.73-1.66(m,1H),1.47(d,J=6.8Hz,3H),1.37-1.27(m,3H),1.16-1.05(m,4H),1.03-0.97(m,2H),0.88-0.83(m,2H)。FNMR(376MHz,mehtanol-d<sub>4</sub>,ppm):δ-114.9(1F),-125.6(1F)。

[0518] 实施例17:化合物126的合成



[0519]



[0520] 步骤1:向在室温下的2,5,6-三氯烟酸(10g,44mmol)在二氯甲烷(100mL)中的悬浮液中加入草酰氯(11g,88mmol)和15滴干N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。30分钟后,浓缩所得溶液,得到残余物,将其溶于二噁烷(40mL)中。在0°C下滴加100mL氨水(28%的NH<sub>3</sub>水溶液),并将反应混合物再搅拌10分钟,过滤,并用水洗涤。收集滤饼并冷冻干燥,得到1-2。

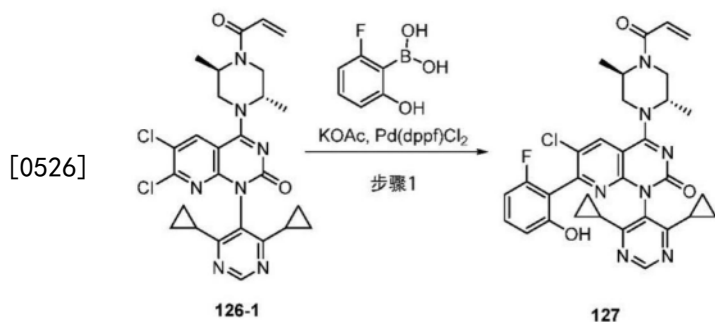
[0521] 步骤2:用草酰氯(464.5mg,3.66mmol)处理1-2(550mg,2.44mmol)的二氯乙烷(DCE)(5mL)溶液。将混合物在80°C下搅拌45分钟,然后浓缩。将残余物溶于乙腈(5mL)中,冷却至-10°C,然后加入1-1(1g,5.86mmol)的乙腈(5mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/9至1/3),得到1-3。

[0522] 步骤3:向-20°C下的1-3(845mg,1.98mmol)的四氢呋喃(THF)(40mL)搅拌溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钾(KHMDS)(5mL,1M的四氢呋喃(THF)溶液,5.0mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/9至2/1),得到1-4。

[0523] 步骤4:在室温下,向1-4(1.0g,2.56mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(1.32g,10.25mmol)的MeCN(20mL)溶液中滴加POCl<sub>3</sub>(790mg,5.12mmol)。将所得溶液在80°C下搅拌45分钟,然后在-10°C下滴加N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(6.62g,51.25mmol)和42-2(1.45g,5.12mmol)的MeCN(5mL)溶液。在室温搅拌1小时后,然后用冰水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0/1至3/1),得到126-1。

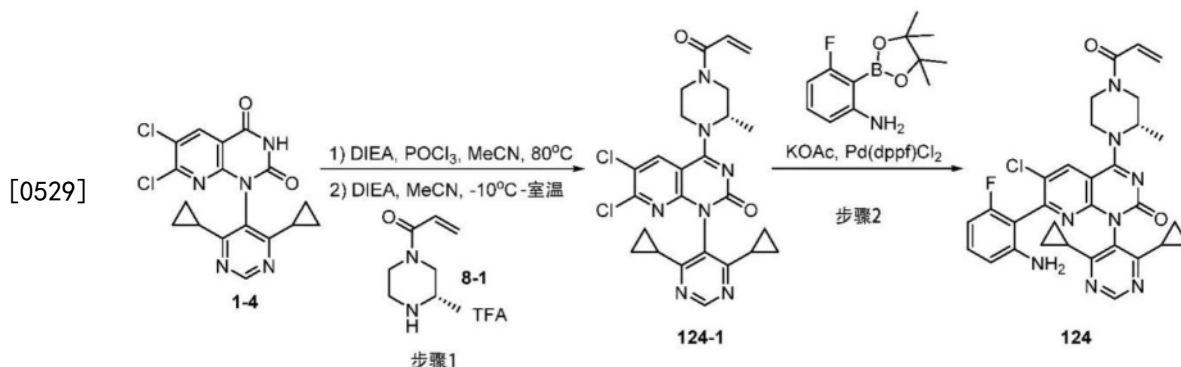
[0524] 步骤5:在氮气气氛下,将126-1(120mg,0.22mmol)、3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(104mg,0.44mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(16mg,0.022mmol)和KOAc(108mg,1.11mmol)在二噁烷(3mL)/H<sub>2</sub>O(1滴)中的混合物在80°C下搅拌2小时。将该混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过制备型HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液(34%至45%)),得到126。LCMS(ESI, m/z):[M+H]<sup>+</sup>=615.3;HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ8.74(s,1H),8.52-8.35(m,1H),7.16-7.07(m,1H),6.94-6.76(m,1H),6.51(d,J=6.0Hz,1H),6.38(t,J=6.6Hz,1H),6.20(dd,J=12.6,1.8Hz,1H),5.76(dd,J=12.6,1.6Hz,1H),4.91-4.80(m,2H),4.51-3.50(m,6H),1.91-1.65(m,1H),1.45-1.15(m,6H),1.10-0.70(m,8H)。FNMR(376MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ-114.30(1F)。

[0525] 实施例18:化合物127的合成



[0527] 步骤1:在氮气气氛下,将126-1(200mg,0.37mmol)、2-氟-6-羟基苯基硼酸(115mg,0.74mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(27mg,0.037mmol)和KOAc(181mg,1.85mmol)在二噁烷(3mL)/H<sub>2</sub>O(1滴)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将该混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过制备型HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液:25%至48%),得到127。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=616.2;HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ10.16(s,1H),8.71(s,1H),8.50-8.40(m,1H),7.31-7.23(m,1H),6.86-6.67(m,3H),6.20(d,J=16.5Hz,1H),5.79-5.74(m,1H),4.99-4.78(m,1.5H),4.55-4.45(m,0.5H),4.40-4.05(m,1.5H),3.95-3.68(m,2H),3.55-3.45(m,0.5H),1.80-1.60(m,2H),1.34(s,3H),1.30-1.23(m,3H),0.95(d,J=5.7Hz,2H),0.90(s,4H),0.82(s,2H)。FNMR(282MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ-115.33(1F)。

[0528] 实施例19:化合物124的合成

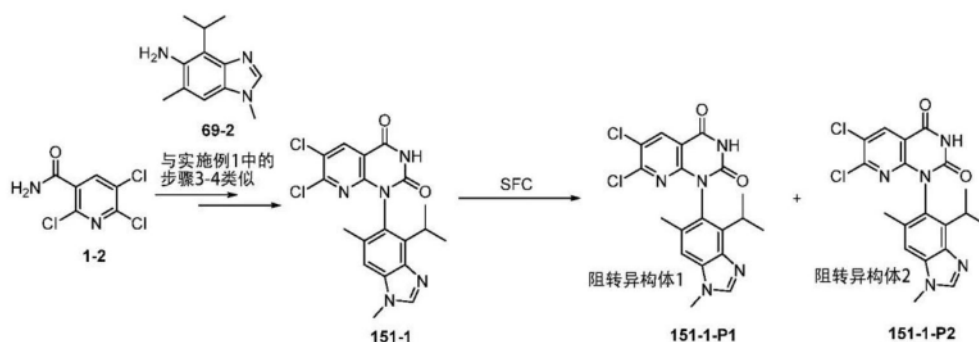


[0530] 步骤1:在室温下,向1-4(900mg,2.3mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(1.2g,9.3mmol)的MeCN(3mL)溶液中滴加POCl<sub>3</sub>(707mg,4.6mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌45分钟,然后在-10℃下滴加N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(6.62g,51.25mmol)和8-1(889mg,5.8mmol)的MeCN(2mL)溶液。在室温搅拌1小时后,用冰水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物经过硅胶快速柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=0/1至3/1),得到124-1。

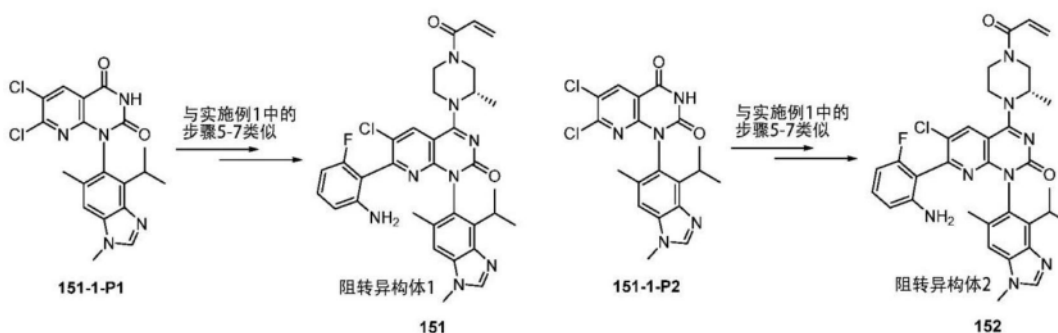
[0531] 步骤2:在氮气气氛下,将124-1(170mg,0.32mmol)、3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(153mg,0.64mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(36mg,0.048mmol)和KOAc(158mg,1.61mmol)在二噁烷(3mL)/H<sub>2</sub>O(1滴)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将该混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物经过制备型HPLC纯化(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液与乙腈(26%至42%)),得到124。LCMS(ESI,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=601.4;HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm):δ8.74(s,1H),8.52-8.35(m,1H),7.19-7.07(m,1H),6.86-6.80(m,1H),6.51(d,J=8.1Hz,1H),6.38(t,J=9.0Hz,1H),6.22(d,J=16.8Hz,1H),

5.78 (dd,  $J=10.5, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.22 (brs, 2H), 5.12-4.96 (m, 1H), 4.49-4.29 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.35 (dd,  $J=23.7, 6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.15-0.75 (m, 8H). FNMR (282MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ -114.17 (1F).

[0532] 实施例20: 化合物151和化合物152的合成



[0533]

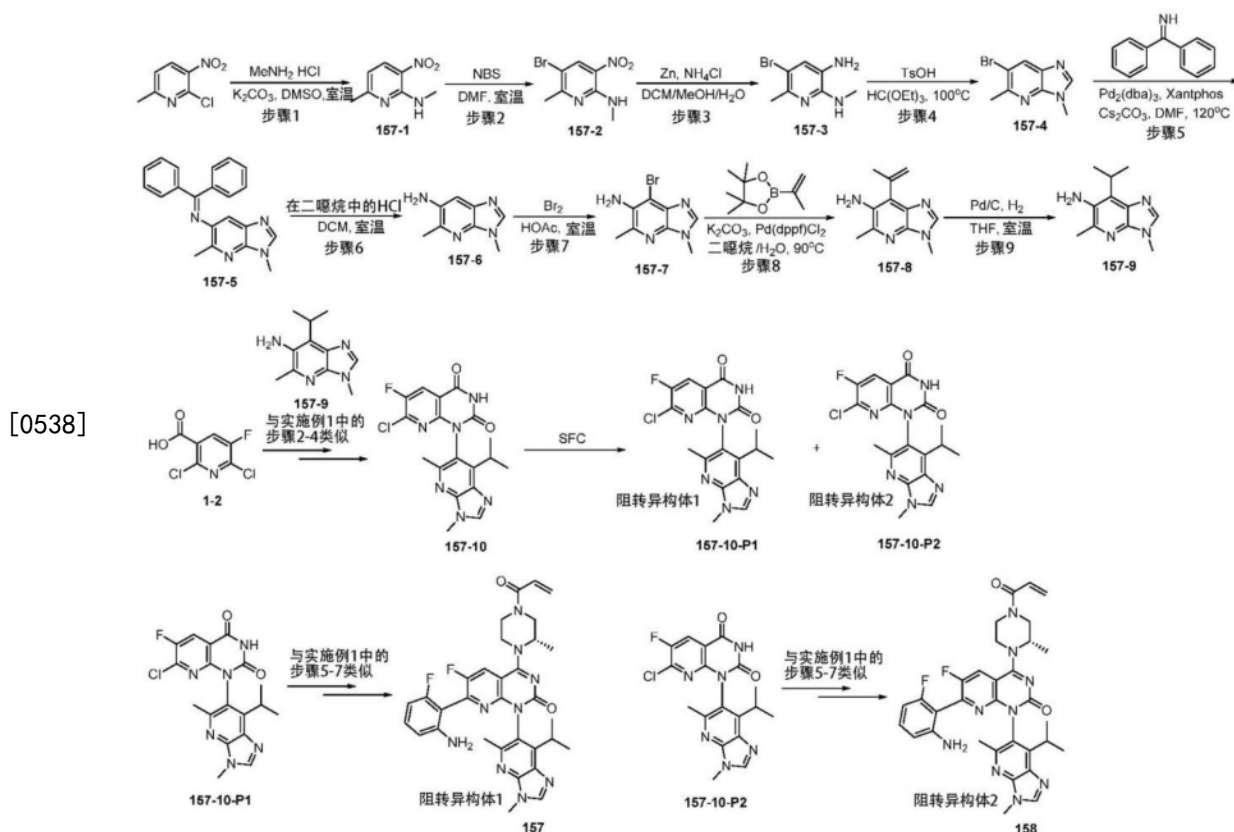


[0534] 按照实施例1中的类似步骤合成151-1。通过超临界流体色谱SFC(Dr.Maisch MIC, 250x 25mm, 10 $\mu\text{m}$ , 55%MeOH/ $\text{CO}_2$ , 70mL/min, 100bar) 纯化151-1 (1.7g), 得到两个峰: 151-1-P1 (峰1, 623mg, 98.1% ee) 和151-1-P2 (峰2, 756mg, >99% ee)。

[0535] 按照实施例1中的类似步骤合成151。LCMS (ESI,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 629.3$ ; HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 8.45-8.40 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J=15.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.34-6.18 (m, 2H), 5.77 (dd,  $J=10.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 0.5H), 4.32-4.15 (m, 2H), 4.08-4.04 (m, 0.5H), 3.84-3.61 (m, 4.5H), 3.50-3.47 (m, 0.5H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 0.5H), 2.74-2.70 (m, 0.5H), 2.01 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.35-1.18 (m, 9H)。

[0536] 按照实施例1中的类似步骤合成152。LCMS (ESI,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 629.1$ ; HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J=15.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 5.77 (dd,  $J=10.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 5.04 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.47-3.99 (m, 3H), 3.85-3.39 (m, 5H), 3.21-3.01 (m, 1H), 2.91-2.63 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 3H), 1.39-1.14 (m, 9H)。

[0537] 实施例21: 化合物157和化合物158的合成



[0539] 步骤1:向2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶 (25g, 144.5mmol) 和 $K_2CO_3$  (59.8g, 433.5mmol) 在二甲基亚砜 (DMSO) (200mL) 中的混合物中滴加甲胺盐酸盐 (11.8g, 173.4mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到157-1。

[0540] 步骤2:将157-1 (23.3g, 139.5mmol) 和N-溴琥珀酰亚胺 (26g, 146.5mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (250mL) 溶液在室温下搅拌2小时。将该反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到157-2。

[0541] 步骤3:在氮气气氛下,将157-2 (32g, 131mmol)、锌粉 (85g, 1310mmol)、 $NH_4Cl$  (34.7g, 655mmol) 在水 (30mL) 和二氯甲烷/甲醇 (1/1, 150mL) 中的溶液在室温下搅拌2小时。过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼。用水稀释合并的滤液并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到157-3。

[0542] 步骤4:在氮气气氛下,将157-3 (19.3g, 89.8mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (1.7g, 8.97mmol) 的原甲酸三乙酯 (150mL) 溶液在100°C下搅拌2小时。用水稀释所得混合物,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥,浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1),得到157-4。

[0543] 步骤5:在氮气气氛下,将157-4 (11g, 48.9mmol)、二苯甲胺 (13.3g, 73.3mmol)、碳酸铯 (31.9g, 97.8mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (2.23g, 2.44mmol) 和Xantphos (2.83g, 4.88mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (100mL) 中的混合物在120°C下搅拌过夜。将得到的混合物冷却,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/5),得到157-5。

[0544] 步骤6:向157-5 (12.80g, 39.26mmol) 的二氯甲烷 (60mL) 溶液中滴加HCl的二噁烷

溶液(4M, 30mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。向溶液中加入乙腈(30mL), 并过滤, 得到157-6。

[0545] 步骤7: 向157-6(8.8g, 54.3mmol)的乙酸(150mL)溶液中滴加Br<sub>2</sub>(8.7g, 54.3mmol)。在氮气气氛下, 将混合物在室温下搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠溶液将所得溶液调节至pH=7-8。用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩, 得到残余物, 残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/5), 得到157-7。

[0546] 步骤8: 在氮气气氛下, 将157-7(6.3g, 26.25mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(7.93g, 47.25mmol)、碳酸钾(9.1g, 65.6mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.54g, 2.1mmol)在二噁烷(60mL)和H<sub>2</sub>O(12mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物冷却, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层经合并, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩, 得到残余物, 残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1), 得到157-8。

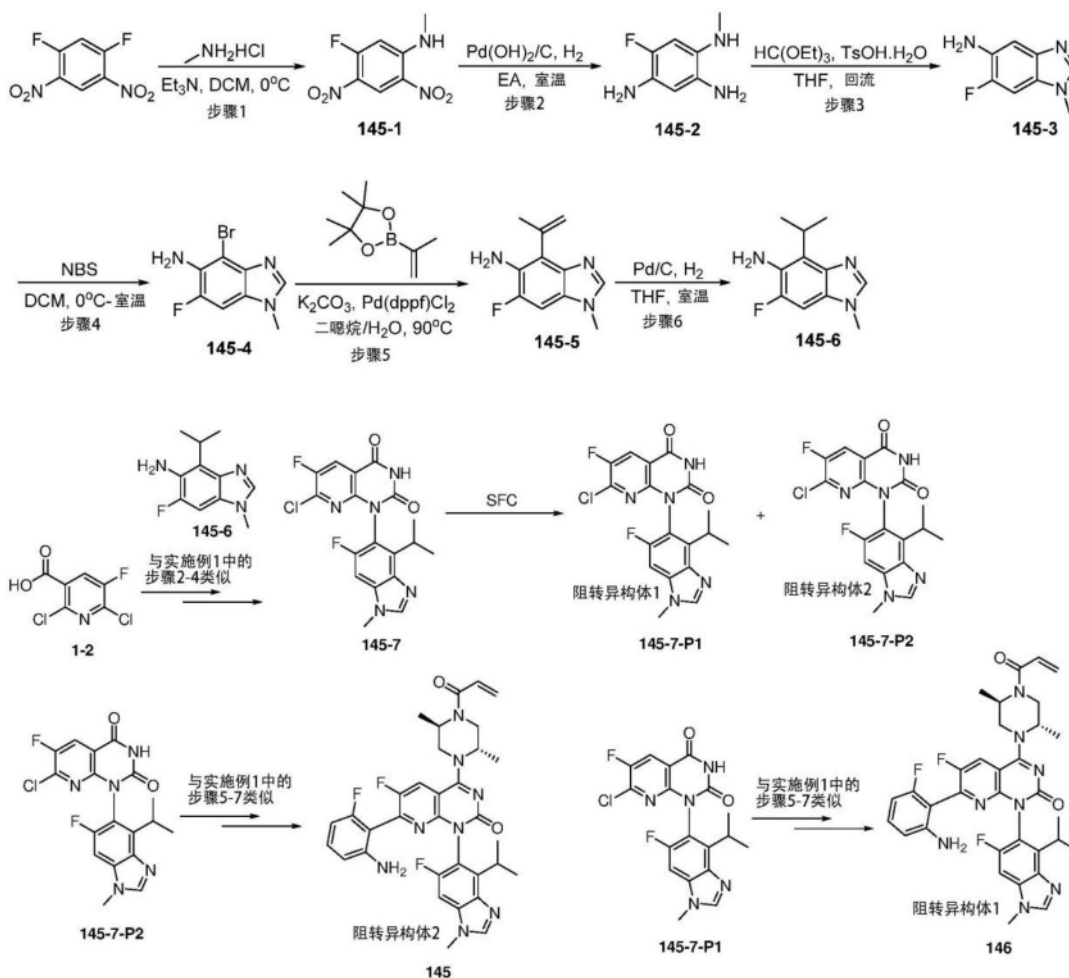
[0547] 步骤9: 在氢气气氛下, 将157-8(4.5g, 22.28mmol)和10%Pd/C(0.45g)在四氢呋喃(50mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物, 用四氢呋喃洗涤固体。浓缩滤液, 得到157-9。

[0548] 按照实施例1中的类似步骤合成157-10。通过超临界流体色谱SFC(Dr. Maisch MIC, 250x 25mm, 10μm, 40%EtOH/CO<sub>2</sub>, 70mL/min, 100bar)纯化157-10(1.15g), 得到两个峰: 157-10-P1(峰1, 523mg, >99% ee)和157-10-P2(峰2, 578mg, >99% ee)。

[0549] 按照实施例1中的类似步骤合成157。LCMS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=614.6; HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ8.40-8.25(m, 2H), 7.06(dd, J=15.0, 8.1Hz, 1H), 6.95-6.80(m, 1H), 6.42(d, J=8.2Hz, 1H), 6.37-6.30(m, 1H), 6.22(d, J=16.8Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.4, 2.2Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.95(s, 1H), 4.45-4.41(m, 0.5H), 4.31-4.28(m, 1.5H), 4.17(d, J=11.6Hz, 0.5H), 4.04(d, J=13.0Hz, 0.5H), 3.81(s, 3H), 3.75-3.59(m, 1H), 3.53-3.46(m, 1H), 3.11(t, J=11.3Hz, 1H), 2.85-2.70(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H), 1.24(d, J=6.9Hz, 3H)。

[0550] 按照实施例1中的类似步骤合成158。LCMS(ESI, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=614.2; HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ8.40-8.25(m, 2H), 7.06(dd, J=15.0, 8.2Hz, 1H), 6.94-6.81(m, 1H), 6.42(d, J=8.2Hz, 1H), 6.37-6.31(m, 1H), 6.21(dd, J=16.2, 4.6Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.4, 2.2Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.90(s, 1H), 4.45-4.41(m, 0.5H), 4.31-4.28(m, 1.5H), 4.17(d, J=11.6Hz, 0.5H), 4.04(d, J=13.0Hz, 0.5H), 3.81(s, 3H), 3.72-3.68(m, 1.5H), 3.49-3.33(m, 0.5H), 3.12(t, J=12.0Hz, 1H), 2.82-2.72(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.35(d, J=6.8Hz, 6H), 1.24(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0551] 实施例22: 化合物145和化合物146的合成



[0553] 步骤1:在0℃下,向1,5-二氟-2,4-二硝基苯(50.0g,245mmol)的二氯甲烷(DCM)(500mL)的溶液中加入三乙胺(49.5g,490mmol),然后分批加入甲胺盐酸盐(16.5g,245mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌2小时。加入水(1L)和乙酸乙酯(1L)。分离水层,并用乙酸乙酯萃取。有机层经合并,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到145-1。

[0554] 步骤2:向145-1(34.0g,158mmol)的乙酸乙酯(500mL)溶液中加入10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(3.4g)。在氢气气氛下,将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。浓缩滤液,得到145-2。

[0555] 步骤3:将145-2(19g,122mmol)、原甲酸三乙酯(36.1g,244mmol)和对甲苯磺酸一水合物(2.32g,12.2mmol)在四氢呋喃(200mL)中的混合物回流2个小时。将混合物冷却,用水稀释并用乙酸乙酯/四氢呋喃(1/1)萃取。有机层经合并,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/3),得到145-3。

[0556] 步骤4:在0℃下,向145-3(9g,54.5mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中分批加入N-溴琥珀酰亚胺(9.7g,54.5mmol)。将所得溶液加热至室温,并搅拌1小时。将该混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。有机层经合并,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/2),得到145-4。

[0557] 步骤5:在氩气气氛下,将145-4(5.95g,23.4mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(6.14g,36.6mmol)、碳酸钾(8.07g,58.5mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.71g,

2.34mmol) 在二噁烷 (60mL) 和H<sub>2</sub>O (12mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物冷却,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层经合并,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到残余物,残余物经过硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到145-5。

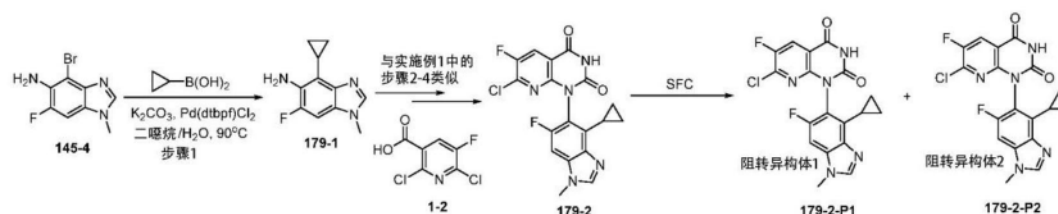
[0558] 步骤6:在氢气气氛下,将145-5 (2.53g, 12.3mmol) 和10%Pd/C (0.25g) 在四氢呋喃 (50mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,用四氢呋喃洗涤固体。浓缩滤液,得到145-6。

[0559] 按照实施例1中的类似步骤合成145-7。通过超临界流体色谱SFC (Dr. Maisch MIC, 250x 25mm, 10μm, 50%MeOH/CO<sub>2</sub>, 80mL/min, 100bar) 纯化145-7 (1.08g), 得到两个峰:145-7-P1 (峰1, 600mg, >99% ee) 和145-7-P2 (峰2, 326mg, >99% ee)。

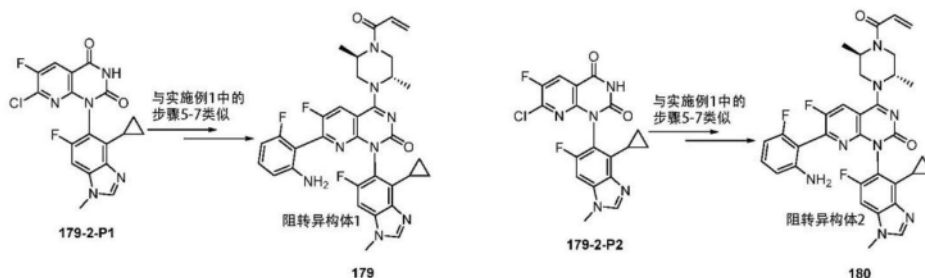
[0560] 按照实施例1中的类似步骤合成145。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 631.4; HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ8.28-8.20 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=15.2, 8.0Hz, 1H), 6.91-6.78 (m, 1H), 6.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.37 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.19 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.85-4.72 (m, 1.5H), 4.50-4.47 (m, 0.5H), 4.25-4.15 (m, 1.5H), 3.91-3.70 (m, 5H), 3.50-3.42 (m, 0.5H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.47-1.08 (m, 12H)。

[0561] 按照实施例1中的类似步骤合成146。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> = 631.3; HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : δ8.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.09 (dd, J=15.2, 8.0Hz, 1H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.37 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.19 (dd, J=16.8, 2.0Hz, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 0.5H), 4.49-4.45 (m, 0.5H), 4.18-4.02 (m, 1.5H), 3.99-3.66 (m, 5H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 1.50-0.95 (m, 12H)。

[0562] 实施例23:化合物179和化合物180的合成



[0563]



[0564] 步骤1:在氮气气氛下,将145-4 (1g, 4.1mmol)、环丙基硼酸 (2.8g, 32.9mmol)、Pd (dtbpf)Cl<sub>2</sub> (270mg, 0.4mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4g, 10.1mmol) 在二噁烷 (50mL) 和水 (10mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物冷却,浓缩,得到残余物,残余物经过反相HPLC纯化(乙腈的含0.05%的三氟乙酸(TFA)的水溶液:18%至20%),得到179-1。

[0565] 按照实施例1中的类似步骤合成179-2。通过超临界流体色谱SFC (Dr. Maisch MIC, 250x 25mm, 10μm, 55%MeOH/CO<sub>2</sub>, 100mL/min, 100bar) 纯化179-2 (1.34g), 得到两个峰:179-

2-P1 (峰1, 560mg, >99% ee) 和179-2-P2 (峰2, 730mg, >99% ee)。

[0566] 按照实施例1中的类似步骤合成179。LCMS (ESI, m/z) :  $[M+H]^+ = 629.3$ ; HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) :  $\delta$  8.30 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.43 (d, J=8Hz, 1H), 6.38-6.32 (m, 1H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.12-4.06 (m, 1.5H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 3H), 0.79-0.75 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 1H)。FNMR (376MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) :  $\delta$ -113.81 (1F), -126.99 (1F), -127.16 (1F)。

[0567] 按照实施例1中的类似步骤合成180, 为三氟乙酸 (TFA) 盐。LCMS (ESI, m/z) :  $[M+H]^+ = 629.3$ ; HNMR (400MHz, MeOD- $d_4$ , ppm) :  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.90-6.70 (m, 1H), 6.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.37-6.25 (m, 2H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 3H), 0.94-0.81 (m, 3H), 0.55-0.53 (m, 1H)。FNMR (376MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) :  $\delta$ -116.28 (1F), -123.46 (1F), -126.84 (1F)。

[0568] 可以通过按照本文所述的合成方法来制备式 (I) 和 (II) 的化合物。表1列出了与实施例1-23中描述的方法类似地制备的一些化合物的代表性分析数据。

[0569] 表1. 式 (I) 和 (II) 化合物的表征

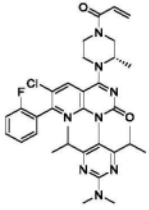
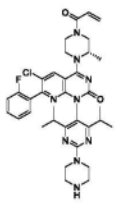
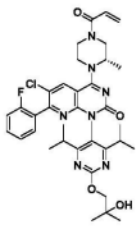
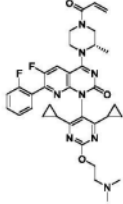
[0570]

化合物编号	结构	[M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR 和 <sup>19</sup> F-NMR
2		615.3	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.03-6.78 (m, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 5.82 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.52-4.28 (m, 2H), 4.15-3.55 (m, 3H), 3.45-3.25 (m, 1H), 3.19-2.95 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 6H), 0.99-0.88 (m, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.71 (1F).
3		623.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 11.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21-4.05 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 1.78 (brs, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 8H).
4		587.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.66 (s, 1H), 8.48-8.47 (m, 2H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.21-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.38-4.11 (m, 3H), 3.62-3.42 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 0.96-0.72 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -123.33 (1F).
5		611.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H),

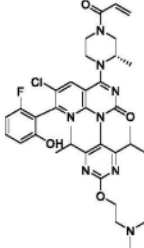
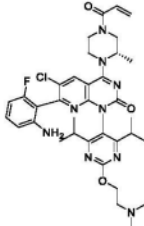
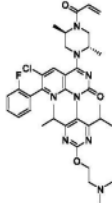
[0571]

			4.34-4.31 (m, 3H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.25-2.98 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 1H), 1.66-1.65 (m, 1H), 0.96-0.80 (m, 8H).
7		645.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 5H), 3.38-3.04 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 4H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.91 (1F).
9		604.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.47-8.40 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.81 (1F).
11		619.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.45-8.36 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.06-6.73 (m, 2H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 6H), 0.90-0.79 (m, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.83 (1F).

[0572]

12		633.1	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.45-8.36 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.29 (dd, <math>J</math> = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J</math> = 10.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.15-4.97 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.56-2.42 (m, 2H), 1.46 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 3H), 1.11 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 6H), 0.93 (d, <math>J</math> = 6.8 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> -115.63 (1F).</p>
14		674.2	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.76 (br s, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <math>J</math> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 5H), 3.81-3.52 (m, 2H), 3.31-3.01 (m, 5H), 2.54-2.47 (m, 2H), 1.30 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, <math>J</math> = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> -115.08 (1F).</p>
16		678.4	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.48-8.47 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.78 (dd, <math>J</math> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.35-4.69 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.72-3.42 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 1.35 (d, <math>J</math> = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.07 (d, <math>J</math> = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, <math>J</math> = 6.6 Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> -114.70 (1F).</p>
21		657.2	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> 9.51 (brs, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.17 (d, <math>J</math> = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, <math>J</math> = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.28-3.98 (m, 3H),</p>

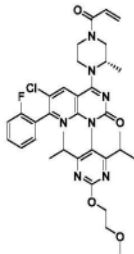
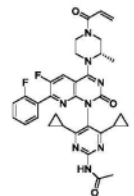
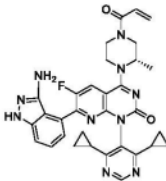
[0573]

			3.70-3.57 (m, 2H), 3.45-3.23 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 1.69 (brs, 2H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99-0.78 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -113.74 (1F), -129.25 (1F).
22		693.1	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.45-8.44 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.30 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -117.41 (1F).
23		692.2	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.35-6.28 (m, 2H), 5.82 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.76-4.73 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 3H), 1.18-1.13 (m, 6H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -117.38 (1F).
24		691.2	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.47-8.45 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.53-4.29 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.78-2.64 (m, 2H), 1.50-1.27 (m, 6H), 1.17-1.14 (m,

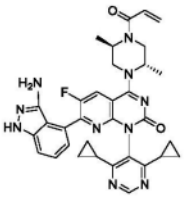
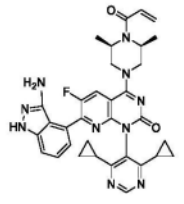
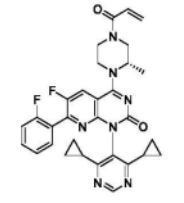
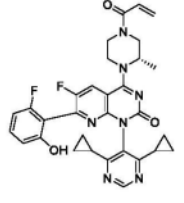
[0574]

			6H), 1.02-0.98 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -116.00 (1F).
27		584.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 8.32-8.26 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.39-3.97 (m, 3H), 3.77-3.35 (m, 2H), 3.29-3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.98-0.89 (m, 4H), 0.87-0.72 (m, 4H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -113.71 (1F), -129.20 (1F).
28		600.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 10.19 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.39-3.97 (m, 3H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.79 (m, 6H), 0.72-0.67 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -115.13 (1F), -128.41 (1F).
29		599.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 8.31-8.25 (m, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.39-3.97 (m, 3H), 3.73-3.42 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.91-0.81 (m, 6H), 0.73-0.68 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -113.98 (1F), -126.93 (1F).
31		691.2	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.61 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.75-4.74 (m, 2H),

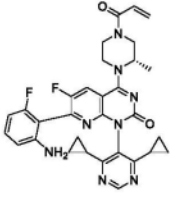
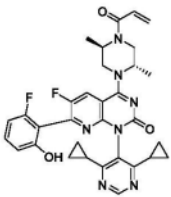
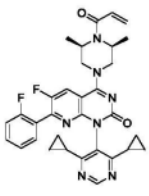
[0575]

			4.73-4.69 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.73- 2.69 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18-1.15 (m, 6H), 1.01-0.99 (m, 6H).
32		664.1	HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ 8.44-8.42 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -113.74 (1F).
35		627.1	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.26-8.22 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 4H), 0.96-0.79 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -114.92 (1F), -128.80 (1F).
36		607.1	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.69 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.30 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 4H), 0.77-0.76 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -128.50 (1F).

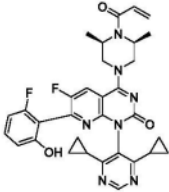
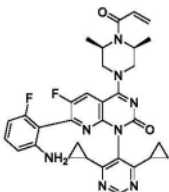
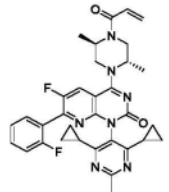
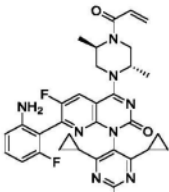
[0576]

37		621.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.69 (s, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.95-4.91 (m, 0.5H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 0.5H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 4H), 0.80-0.72 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -128.32 (1F).</p>
38		621.2	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 11.97 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.93-0.84 (m, 6H), 0.77-0.72 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -128.89 (1F).</p>
39		570.1	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.72 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.23-3.04 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.98-0.86 (m, 6H), 0.82-0.77 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -113.53 (1F), -128.96 (1F).</p>
40		586.1	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.20 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H),</p>

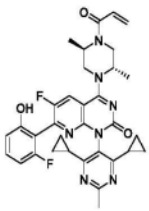
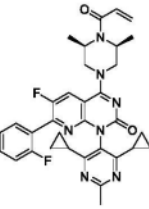
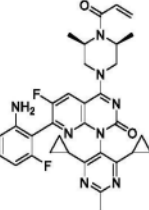
[0577]

			4.29-4.25 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95-0.84 (m, 6H), 0.77-0.73 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -115.16 (1F), -128.10 (1F).
41		585.1	HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.39-3.98 (m, 3H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 6H), 0.78-0.73 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -113.86 (1F), -126.67 (1F).
43		600.1	HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ 10.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.87-6.65 (m, 3H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.91-4.72 (m, 1.5H), 4.59-4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.05 (m, 1.5H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 0.5H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 6H), 0.97-0.72 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -115.09 (1F), -127.86 (1F).
45		584.1	HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.15 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (brs, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.00-0.86 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -113.40 (1F), -128.61 (1F).

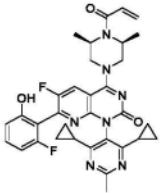
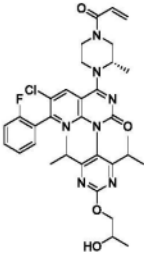
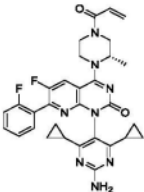
[0578]

46		600.1	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.20 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.80-6.65 (m, 3H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.96-0.82 (m, 6H), 0.76-0.71 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.19 (1F), -127.81 (1F).</p>
47		599.1	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.74 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.13-1.11 (m, 4H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -114.97 (1F), -125.58 (1F).</p>
50		598.1	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.33-8.28 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.84-4.44 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.23-1.14 (m, 3H), 0.95-0.73 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -113.54 (1F), -128.96 (1F).</p>
51		613.1	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.26-8.21 (m, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.53-4.29 (m, 2H), 3.97-3.50 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.37-1.27 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 4H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.85-0.72 (m, 2H). FNMR</p>

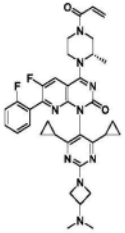
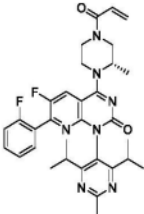
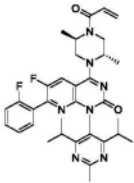
[0579]

			(376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -115.04 (1F), -125.80 (1F).
52		614.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 10.19 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 6.87-6.67 (m, 3H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.45 (m, 2H), 4.16-3.75 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 6H), 0.90-0.77 (m, 6H), 0.71-0.69 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -115.06 (1F), -128.17 (1F).
53		598.1	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.37 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.76-4.58 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 13.6 Hz, 5.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -114.80 (1F), -128.40 (1F).
54		613.1	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.37 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 16.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 4.76-4.59 (m, 2H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.18-1.06 (m, 4H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -115.06 (1F), -125.72 (1F).

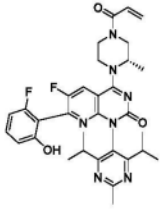
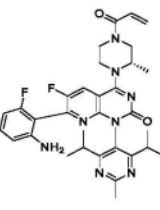
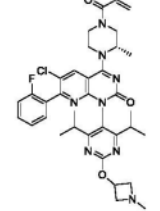
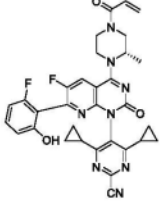
[0580]

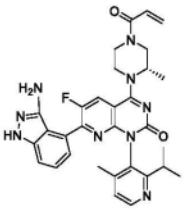
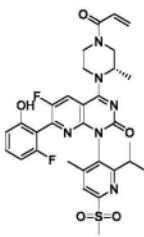
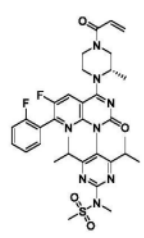
55		614.1	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.34 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.59 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.17-1.01 (m, 4H), 0.97-0.78 (m, 4H).            FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -116.09 (1F), -127.30 (1F).</p>
19		664.4	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.48 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.22-6.15 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.91-4.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).            FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.72 (1F).</p>
30		585.1	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.29-8.24 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.17-0.93 (m, 8H).            FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.1 (1F), -128.6 (1F).</p>

[0581]

34		668.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.24-8.19 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.71-3.54 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 4H), 0.85-0.73 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.0 (1F), -129.2 (1F).</p>
48		588.2	<p>HNMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.38-4.28 (m, 3H), 3.70-3.42 (m, 2H), 3.24-3.06 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.45 (1F), -129.22 (1F).</p>
49		602.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.28-8.24 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 0.5H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 0.5H), 2.77-2.67 (m, 5H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.18-1.15 (m, 6H), 1.01-0.97 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.34 (1F), -128.47 (1F).</p>

[0582]

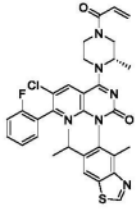
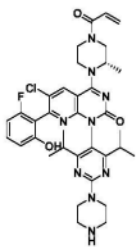
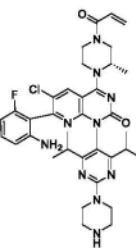
77		604.2	<p>HNMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.18 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.25-3.07 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.82 (1F), -128.85 (1F).</p>
78		603.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.35-8.20 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.27 (m, 2H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 10.4, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (brs, 1H), 4.54-4.40 (m, 2 H), 4.21-4.05 (m, 1H), 3.88-3.46 (m, 3H), 2.82-2.66 (m, 5H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.21-1.11 (m, 6H), 1.09-0.95 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.58 (1F), -126.35 (1F).</p>
18		675.6	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.47 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 4.42-4.03 (m, 3H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.72 (1F).</p>
25		611.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.35-8.25 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.97-6.78 (m, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.33 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H),</p>

			1.88-1.80 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 3H), 1.25-0.89 (m, 8H).
			HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 11.85 (s, 1H), 8.51-8.26 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (dt, <i>J</i> = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 1.47-1.28 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.6 Hz, 3H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -129.05 (1F).
[0583]	<p><b>59</b></p> 	582.3	
	<p><b>60</b></p> 	639.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.30 (brs, 1H), 8.39-8.25 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.65 (m, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.77-3.44 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -115.72 (1F), -125.98 (1F).
	<p><b>56</b></p> 	681.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.27 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.37-3.31-3.19 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 6H), 1.01-0.99 (m, 6H). FNMR (376 MHz,

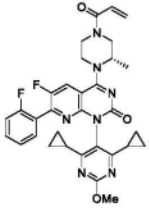
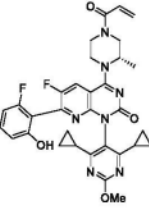
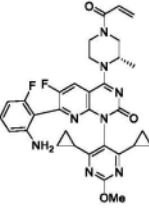
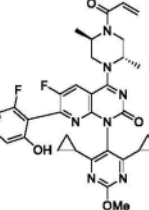
[0584]

			methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -115.37 (1F), -128.78 (1F).
<b>114</b>		635.2	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.35-8.30 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.89-6.75 (m, 1H), 6.28 (dd, $J = 16.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 4.54-4.31 (m, 2H), 4.02-3.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 3H), 1.38-1.28 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.00-0.86 (m, 4H), 0.77-0.67 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -128.38 (1F).
<b>84</b>		688.4	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.45-8.42 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.87-6.73 (m, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.83-5.77 (m, 1H), 5.02-4.86 (m, 1.5H), 4.52-4.27 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 0.5H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 6H), 0.97-0.93 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -115.83 (1F).
<b>17</b>		689.1	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 8.50-8.46 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 3H), 6.93-6.81 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.45-3.96 (m, 3H), 3.90-3.55 (m, 3H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.89-2.52 (m, 5H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -114.82 (1F).

[0585]

66		617.1 HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 9.32 (s, 1H), 8.51-8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 5.81-5.72 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.25-4.01 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 3H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.25 (1F).
82		690.3 HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.57-4.33 (m, 2H), 4.23-3.98 (m, 5H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.76-3.53 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 4H), 2.63-2.47 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -117.33 (1F).
83		689.4 HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.44-8.41 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 2H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.13-4.96 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 4.23-4.02 (m, 5H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.14-1.08 (m, 6H), 1.03-0.89 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -116.98 (1F).

[0586]

61		600.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.31-8.26 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.03 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.96-0.94 (m, 4H), 0.86-0.76 (m, 4H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -113.68 (1F), -129.30 (1F).</p>
62		616.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.22 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 4H), 0.73-0.70 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.13 (1F), -128.47 (1F).</p>
74		615.4	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.30-8.25 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.87-0.72 (m, 4H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -113.92 (1F), -127.97 (1F).</p>
79		630.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.21 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.86-6.67 (m, 3H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H),</p>

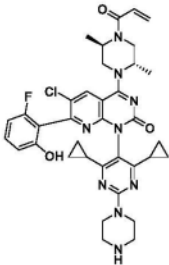
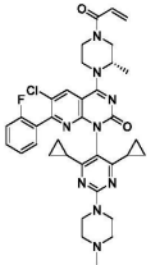
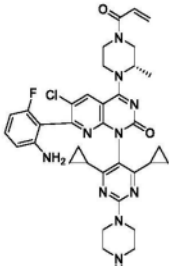
[0587]

			3.75 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 6H), 0.82-0.64 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -115.06 (1F), -128.21 (1F).
88		686.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.43-8.36 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.75-3.51 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -116.73 (1F).
89		700.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.40-8.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.95-4.71 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.83-3.46 (m, 5H), 3.19-3.03 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.85-0.72 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -116.78 (1F).
116		670.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.43-8.36 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.75-3.51 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.08-1.03 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 2H). FNMR (376

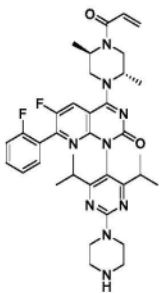
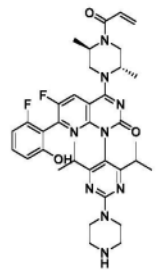
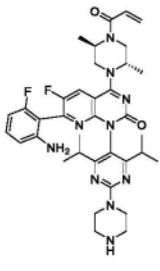
[0588]

			MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -114.81 (1F).
93		699.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.47-8.40 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.94-3.46 (m, 5H), 3.20-3.05 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 1.65-1.41 (m, 5H), 1.13-1.01 (m, 3H), 0.94-0.71 (m, 5H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -115.40 (1F).
87		703.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.43-8.40 (m, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.36-6.25 (m, 2H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.05-4.86 (m, 1.5H), 4.56-4.24 (m, 2H), 4.16-3.82 (m, 6H), 3.61-3.43 (m, 0.5H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.38-1.22 (m, 3H), 1.16-1.07 (m, 6H), 1.06-0.88 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ -117.07 (1F).
80		629.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.74-5.70 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.28-1.13 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.86-0.73 (m, 4H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): $\delta$ -113.81 (1F), -126.79 (1F).
85		684.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): $\delta$ 8.42-8.39 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 4.52-4.28 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 5.5H), 3.54-3.46

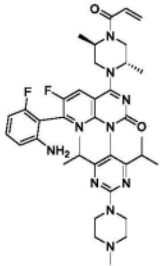
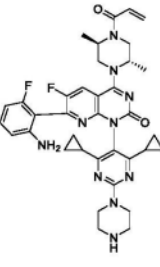
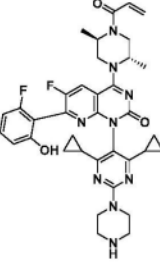
[0589]

			(m, 0.5H), 3.29-3.19 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 4H), 0.88-0.76 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -114.71 (1F).
86		700.3	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 2H), 4.51-4.27 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 5.5H), 3.54-3.51 (m, 0.5H), 3.21-3.18 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.05-0.93 (m, 4H), 0.83-0.71 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -116.71 (1F).
91		684.3	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.43-8.38 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.71-3.46 (m, 4H), 3.20-3.01 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.08-0.74 (m, 8H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -114.87 (1F).
92		685.3	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.47-8.39 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 14.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.23-4.93 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 4.25-3.86 (m, 6H), 3.81-3.37 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 4H), 1.71-1.37 (m, 5H), 1.13-1.00 (m, 3H), 0.99-0.81 (m, 3H), 0.79-0.65 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -115.33 (1F).

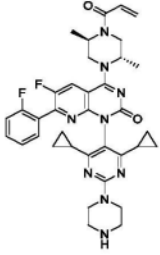
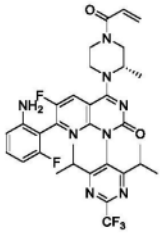
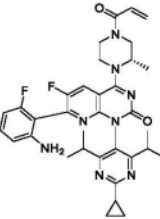
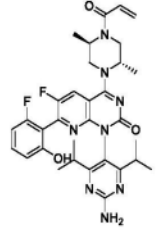
[0590]

94		672.4 HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.26-8.22 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 0.5H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 4H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 0.5H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 6H), 0.97-0.94 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -115.39 (1F), -128.98 (1F).
95		688.4 HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.21-8.18 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.90-4.89 (m, 0.5H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 4H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 0.5H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 6H), 0.97-0.95 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -116.75 (1F), -128.43 (1F).
96		687.4 HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.24-8.20 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.90-4.89 (m, 0.5H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 4H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 0.5H), 3.29-3.28 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.13-1.11 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -115.67 (1F), -126.72 (1F).

[0591]

97		701.4	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 1.13-1.11 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.82 (1F), -126.89 (1F).</p>
98		683.4	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.23-8.19 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.52-4.28 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 5.5H), 3.54-3.50 (m, 0.5H), 3.23-3.21 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.07-1.01 (m, 4H), 0.89-0.74 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.00 (1F), -126.22 (1F).</p>
100		684.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.22-8.18 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.85-6.62 (m, 3H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 4.52-4.27 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 5.5H), 3.55-3.51 (m, 0.5H), 3.22-3.19 (m, 4H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.25 (m, 3H), 1.06-0.95 (m, 4H), 0.83-0.72 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.46 (1F), -127.64 (1F).</p>

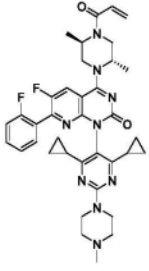
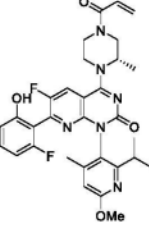
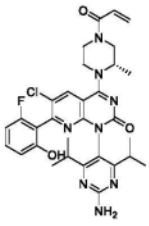
[0592]

102		668.4	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.23-8.19 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 5.5H), 3.55-3.50 (m, 0.5H), 3.23-3.20 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.45 (d, <math>J = 6.8</math> Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 4H), 0.87-0.73 (m, 4H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> -114.82, -128.93 (1F).</p>
118		657.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.32-8.27 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.51 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 5.82 (dd, <math>J = 10.4</math> Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 1H), 3.38-2.32 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 3H), 1.19 (dd, <math>J = 6.4</math> Hz, 2.4 Hz, 6H), 1.03 (dd, <math>J = 6.0</math> Hz, 2.4 Hz, 6H).</p>
105		629.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): <math>\delta</math> 8.32-8.22 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.52 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.29 (dd, <math>J = 16.0, 4.0</math> Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J = 10.4, 1.6</math> Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 2 H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.55 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.45 (d, <math>J = 5.6</math> Hz, 3H), 1.23-1.14 (m, 8H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.99-0.98 (m, 6H).</p>
109		619.5	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): <math>\delta</math> 10.20 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.83-6.69 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.21 (dd, <math>J = 14.4, 2.4</math> Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 0.5H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 0.5H),</p>

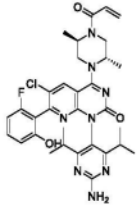
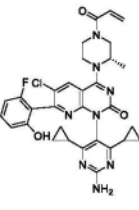
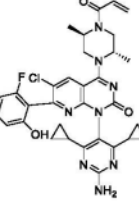
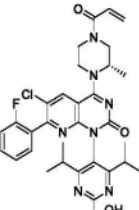
[0593]

			2.44-2.40 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): $\delta$ -115.72, -129.06 (1F).
115		699.3	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.46-8.38 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.07-4.84 (m, 2H), 4.60-4.19 (m, 2H), 4.09-4.80 (m, 6H), 3.22-3.19 (m, 4H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.90-0.72 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -115.20 (1F).
99		697.3	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.01-4.89 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.40-3.06 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.05-1.04 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -115.06 (1F), -126.25 (1F).
101		698.4	HNMR (400 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ 8.22-8.18 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 2H), 4.52-4.27 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.40-3.07 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.36-1.25 (m, 3H), 1.05-0.97 (m, 4H), 0.84-0.73 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- $d_4$ , ppm): $\delta$ -115.57 (1F), -127.69 (1F).

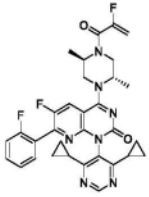
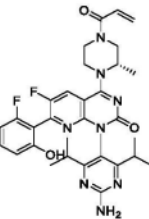
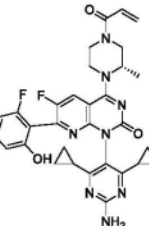
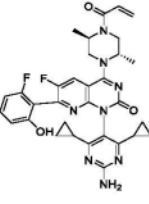
[0594]

103		682. HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.24-8.20 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.40-3.08 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 4H), 0.89-0.74 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -114.87 (1F), -128.95 (1F).
81		591.2 HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ 9.62 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.70-6.56 (m, 3H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 16.6, 1.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 5.31-5.01 (m, 1H), 4.95-4.65 (m, 1H), 4.61-4.25 (m, 1H), 4.35-4.03 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81-3.48 (m, 2H), 3.38-2.95 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 1.54 (t, <i>J</i> = 27.5 Hz, 3H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 6.9, 4.0 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). FNMR (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> , ppm): δ -107.71 (1F), -121.95 (1F).
106		621.2 HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.13 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.96-0.82 (m, 6H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -115.38 (1F).

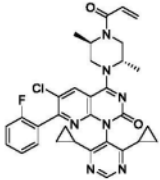
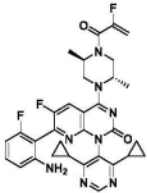
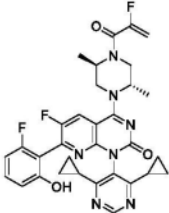
[0595]

107		635.4	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.84-4.48 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 1.5H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 0.5H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.6, 6H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.86 (1F).</p>
110		617.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.78-6.65 (m, 2H), 6.26-6.19 (m, 3H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.42-3.99 (m, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 4H), 0.64-0.60 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.34 (1F).</p>
111		631.2	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.21-6.16 (m, 2H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.80-4.48 (m, 2H), 4.30-3.99 (m, 1.5H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 0.5H), 1.44-1.20 (m, 8H), 0.86-0.73 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.34 (1F).</p>
10		648.	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.49 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.95-6.78 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.50-3.94 (m, 3H), 3.91-3.56 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.39 (1F).</p>

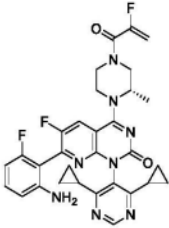
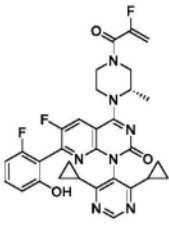
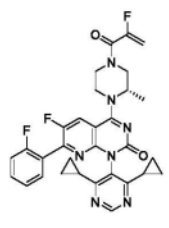
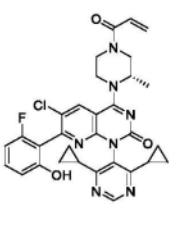
[0596]

135		602.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.71 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.36-5.18 (m, 2H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 0.5H), 4.51-4.23 (m, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 0.5H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 4H), 1.01-0.81 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -106.11(0.5F), -106.96 (0.5F), -114.72 (1F), -128.35 (1F).</p>
108		605.4	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.22 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.00 - 6.60 (m, 4H), 6.23 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 4.91 (brs, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 1H), 2.36- 2.27 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.76 (1F), -128.27 (1F).</p>
112		601.5	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.22 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 3H), 6.26-6.17 (m, 3H), 5.77 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.45-4.02 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 0.90-0.55 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.87 (1F), -128.82 (1F).</p>
113		615.3	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.25 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 1H), 6.88-6.68 (m, 4H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (dt, <i>J</i> = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.81 (brs, 2H), 4.55-3.70 (m, 3.5H), 3.55-3.45 (m, 0.5H), 1.48 (s, 2H), 1.37-1.11 (m, 6H), 0.96-0.56 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -115.21 (1F),</p>

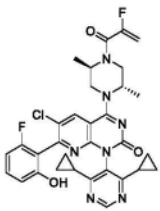
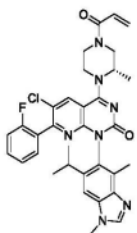
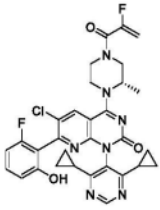
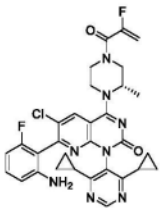
[0597]

			-128.21 (1F).
128		600.2	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.95-4.77 (m, 1.5H), 4.55-4.45 (m, 0.5H), 4.27-4.16 (m, 1.5H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 0.5H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8 Hz, 3H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 19.5, 6.6 Hz, 3H), 1.08 -0.74 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -112.94 (1F).
133		617.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.73 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 5.11-4.97 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 0.5H), 4.51-4.23 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 0.5H), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 4H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -106.08 (0.5F), -107.03 (0.5F), -114.93 (1F), -125.60 (1F).
134		618.2	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.69 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.35-5.19 (m, 2H), 5.11-4.97 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 0.5H), 4.51-4.23 (m, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 0.5H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.16-0.99 (m, 4H), 0.98-0.79 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -106.09 (0.5F), -106.94 (0.5F), -116.11 (1F), -127.30 (1F).

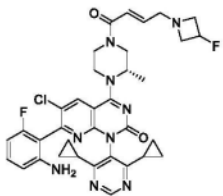
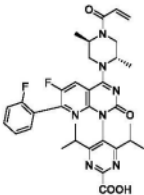
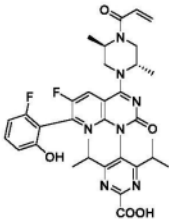
[0598]

136		603.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 21.2, 4.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.51-3.92 (m, 3H), 3.91-3.33 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 4H), 1.02-0.80 (m, 4H).            FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -106.88 (1F), -115.04 (1F), -125.77 (1F).</p>
137		604.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.69 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 21.2, 4.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.51-3.92 (m, 3H), 3.91-3.33 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.00 (m, 4H), 0.99-0.79 (m, 4H).            FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -106.84 (1F), -116.16 (1F), -127.44 (1F).</p>
138		588.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.71 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 21.6, 4.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 4.51-3.92 (m, 3H), 3.91-3.33 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.03 (m, 4H), 1.01-0.81 (m, 4H).            FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -106.87 (1F), -114.83 (1F), -128.55 (1F).</p>
125		602.4	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.03-0.73</p>

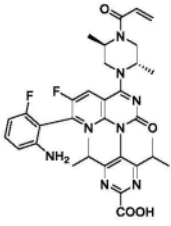
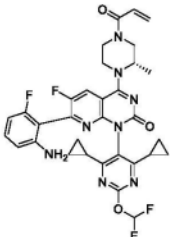
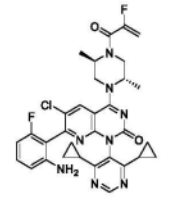
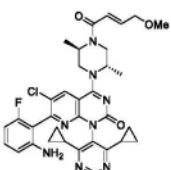
[0599]

			(m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -115.40 (1F).
130		634.4	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 6.79-6.64 (m, 2H), 5.42-5.16 (m, 2H), 5.01-4.80 (m, 1H), 4.85-4.72 (m, 0.5H), 4.35-4.12 (m, 2H), 3.92-3.42 (m, 2.5H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 6H), 0.97-0.80 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -105.08 (1F), -115.35 (1F).
67		614.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.48-8.46 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.13 (m, 3H), 6.88 (q, <i>J</i> = 14.8, 14.0 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 49.1, 13.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.35-1.30 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 3H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.49 (1F).
129		620.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.38 (dd, <i>J</i> = 18.4, 4.0 Hz, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 4.34-4.02 (m, 3H), 3.86-3.30 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -104.95 (1F), -115.42 (1F).
131		619.2	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.74 (s, 1H), 8.51-8.40 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.45-5.22 (m, 3H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.38 (dd, <i>J</i>

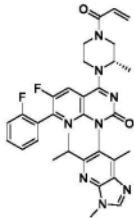
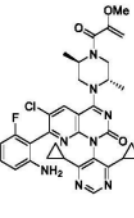
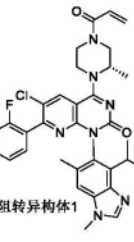
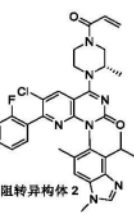
[0600]

			= 25.2, 6.6 Hz, 3H), 1.13-0.69 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -104.95 (1F), -114.15 (1F).
120		688.5	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.74 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 1H), 7.23-7.01 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.33-4.81 (m, 4H), 4.48-3.86 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 3H), 1.10-0.75 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.15 (1F), -177.44 (1F).
121		632.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.31-8.25 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 0.5H), 4.60-4.46 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 0.5H), 2.90-2.74 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.26-1.20 (m, 6H), 1.07-1.02 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -115.25 (1F), -128.10 (1F).
122		648.3	HNMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ 8.26-8.21 (m, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 0.5H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 0.5H), 2.87-2.71 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.22-1.19 (m, 6H), 1.07-1.03 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , ppm): δ -117.11 (1F), -127.79 (1F).

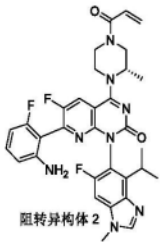
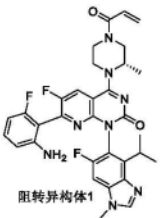
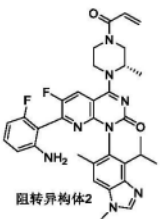
[0601]

123		647.3	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 0.5H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 0.5H), 2.90-2.74 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 6H), 1.08-1.05 (m, 6H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -115.73 (1F), -125.89 (1F).</p>
119		651.2	<p>HNMR (400 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ 8.28-8.23 (m, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 72.4 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.32-6.27 (m, 1H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.84-3.55 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 4H), 1.10-0.89 (m, 4H). FNMR (376 MHz, methanol-<i>d</i><sub>4</sub>, ppm): δ -91.15 (2F), -115.14 (1F), -125.91 (1F).</p>
132		633.2	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.75 (s, 1H), 8.55-8.40 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 5.01-4.62 (m, 1.5H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H), 3.84-3.40 (m, 1.5H), 1.87-1.63 (m, 2H), 1.48-1.17 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 6H), 0.88-0.78 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -104.54 (1F), -114.23 (1F).</p>
140		659.4	<p>HNMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.74 (s, 1H), 8.57-8.34 (m, 1H), 7.11 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81-6.56 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.92-4.47 (m, 2H), 4.40-3.69 (m, 6H), 3.63-3.30 (m, 3H), 1.86-1.67</p>

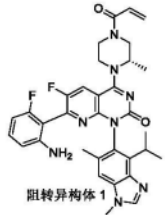
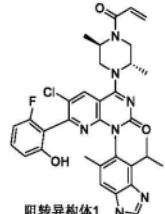
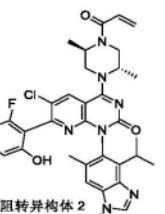
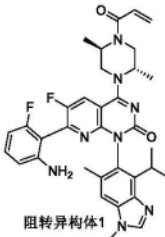
[0602]

			(m, 2H), 1.42-1.11 (m, 6H), 1.10-0.77 (m, 8H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.15 (1F).
73		599.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.36-8.34 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.24-6.19 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2 Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94-3.63 (m, 2H), 3.55-3.10 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.34 (1F), -129.70 (1F).
139		645.5	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.79-8.72 (m, 1H), 8.55-8.37 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.30-4.65 (m, 3H), 4.51-4.03 (m, 4H), 3.90-3.35 (m, 6H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.39-1.14 (m, 6H), 1.09-0.75 (m, 8H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -114.00 (1F).
141		614.1	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.50-8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 4H), 6.98-6.80 (m, 1H), 6.28-6.14 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.48-3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.43 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.42-1.18 (m, 9H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm) δ -114.53 (1F).
142		614.1	HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.50-8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 4H), 6.98-6.80 (m, 1H), 6.30-6.13 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.48-3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.43 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 1H), 1.98

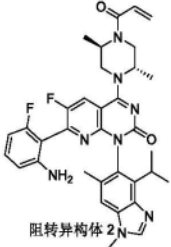
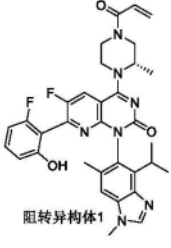
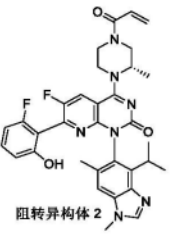
[0603]

			(s, 3H), 1.42-1.18 (m, 9H). FNMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm) δ -114.50 (1F).
143	 <p>阻转异构体2</p>	617.4	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.36-8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.99 (brs, 1H), 4.45-4.37 (m, 0.5H), 4.34-4.22 (m, 1.5H), 4.18-4.10 (m, 0.5H), 4.08-4.01 (m, 0.5H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 0.5H), 3.49-3.42 (m, 0.5H), 3.26-3.23 (m, 0.5H), 3.12-3.06 (m, 0.5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.28 (m, 6H).
144	 <p>阻转异构体1</p>	617.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.27 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.88 (brs, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 0.5H), 4.18-4.14 (m, 0.5H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 1.5H), 3.62-3.50 (m, 0.5H), 3.23-3.18 (m, 0.5H), 3.18-3.10 (m, 0.5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 6H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
147	 <p>阻转异构体2</p>	613.4	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.28-8.23 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 14.9, 8.2 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 0.5H), 4.33-4.26 (m, 1.5 H), 4.20-4.12 (m, 0.5H), 4.05-3.99 (m, 0.5H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1.5H), 3.55-3.46 (m, 0.5H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 1.24 (d, <i>J</i> =

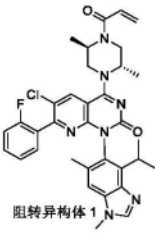
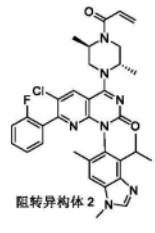
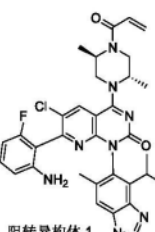
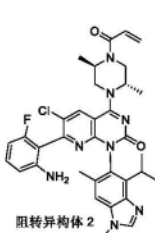
[0604]

			6.9 Hz, 3H).
148	 阻转异构体 1	613.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 0.5H), 4.32-4.14 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 0.5H), 3.86-3.64 (m, 4.5H), 3.49-3.44 (m, 0.5H), 3.49-3.44 (m, 0.5H), 3.30-3.26 (m, 0.5H), 3.11-3.06 (m, 0.5H), 2.87-2.76 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
149	 阻转异构体 1	644.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.03 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.75-6.50 (m, 2H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 4.92-4.73 (m, 1.5H), 4.53-4.42 (m, 0.5H), 4.18-4.03 (m, 1.5H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 0.5H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.45-1.15 (m, 12H).
150	 阻转异构体 2	644.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 9.88 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 6.90-6.77 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 2H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.91-4.72 (m, 1.5H), 4.55-4.40 (m, 0.5H), 4.23-3.99 (m, 1.5H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 0.5H), 2.81-2.62 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.43-1.13 (m, 12H).
153	 阻转异构体 1	627.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.50-8.30 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H),

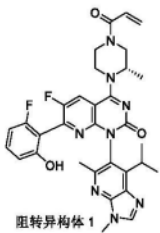
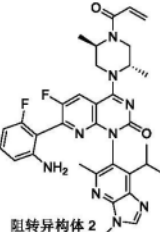
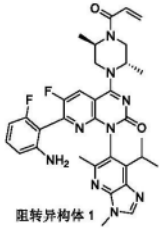
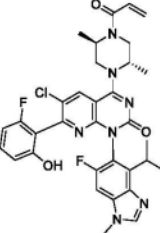
[0605]

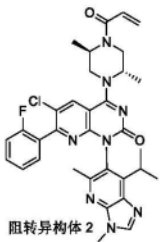
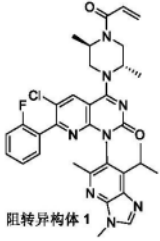
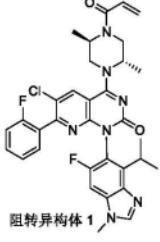
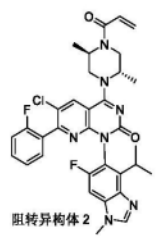
			4.79-4.74 (m, 0.5H), 4.49-4.44 (m, 0.5H), 4.16-4.05 (m, 1.5H), 3.92-3.86 (m, 5H), 3.58-3.54 (m, 0.5H), 2.94-2.84 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.35-1.11 (m, 12H).
154	 <p>阻转异构体 2</p>	627.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.30-8.15 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 14.9, 8.2 Hz, 1H), 6.90-6.77 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.86-4.75 (m, 1.5H), 4.53-4.44 (m, 0.5H), 4.20-4.07 (m, 1.5H), 3.90-3.75 (m, 5H), 3.56-3.47 (m, 0.5H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.37-1.19 (m, 12H).
155	 <p>阻转异构体 1</p>	614.6	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.14 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 0.5H), 4.28-4.20 (m, 1.5H), 4.16-4.13 (m, 0.5H), 4.04-4.01 (m, 0.5H), 3.88-3.65 (m, 4.5H), 3.55-3.45 (m, 0.5H), 3.28-3.26 (m, 0.5H), 3.13-3.09 (m, 0.5H), 2.85-2.70 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
156	 <p>阻转异构体 2</p>	614.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.15 (s, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 25.6, 15.4 Hz, 1H), 6.70-6.54 (m, 2H), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.48-4.22 (m, 2H), 4.19-3.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.39-1.21 (m, 9H).

[0606]

159	 <p>阻转异构体 1</p>	628.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 0.5H), 4.49-4.45 (m, 0.5H), 4.20-4.09 (m, 1.5H), 3.95-3.75 (m, 5H), 3.52-3.32 (m, 0.5H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.42-1.13 (m, 12H).
160	 <p>阻转异构体 2</p>	628.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 4H), 6.94-6.73 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.80-4.41 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1.5H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 0.5H), 2.76-2.64 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.37-1.16 (m, 12H).
161	 <p>阻转异构体 1</p>	643.1	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.48-8.40 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.17-5.02 (m, 2H), 4.90-4.72 (m, 1.5H), 4.49-4.44 (m, 0.5H), 4.16-4.04 (m, 1.5H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 0.5H), 2.93-2.73 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.40-1.00 (m, 12H).
162	 <p>阻转异构体 2</p>	643.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23-6.13 (m, 1H), 5.83-5.68 (m, 1H), 5.15-5.01 (m, 2H), 4.90-4.70 (m, 1.5H), 4.49-4.44 (m, 0.5H), 4.22-3.98 (m, 1.5H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 0.5H), 2.91-2.57 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.36-1.13 (m, 12H).

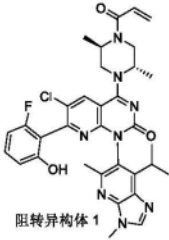
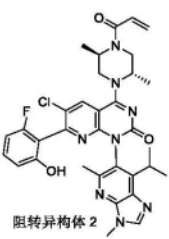
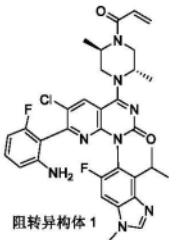
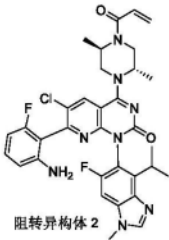
[0607]

163	 <p>阻转异构体 1</p>	615.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.16 (brs, 1H), 8.45-8.25 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.75-6.48 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.18-3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
164	 <p>阻转异构体 2</p>	628.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.41-8.25 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 6.85 (td, <i>J</i> = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.97-4.75 (m, 1.5H), 4.52-4.45 (m, 0.5H), 4.21-4.04 (m, 1.5H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 0.5H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.33-1.16 (m, 12H).
165	 <p>阻转异构体 1</p>	628.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.41-8.23 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.97-4.75 (m, 1.5H), 4.55-4.48 (m, 0.5H), 4.17-4.09 (m, 1.5H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 0.5H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.37-1.10 (m, 12H).
166		648.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.15-10.05 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.72-4.94 (m, 1.5 H), 4.42-4.52 (m, 0.5 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99-2.75 (m, 1H), 1.45-1.10 (m, 12H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm) δ -115.47(1F),

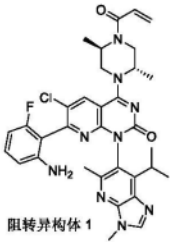
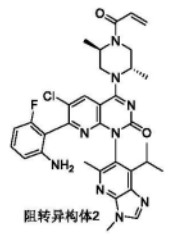
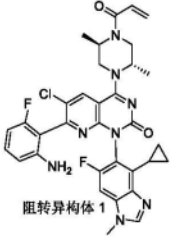
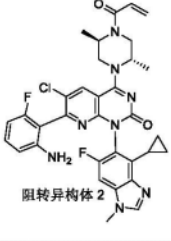
			-127.34(1F).
167	 <p>阻转异构体 2</p>	629.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.36-7.11 (m, 3H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.96-4.72 (m, 1.5H), 4.53-4.43 (m, 0.5H), 4.20-4.13 (m, 1.5H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 0.5H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.50-1.10 (m, 12H).
168	 <p>阻转异构体 1</p>	629.6	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 3H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.96-4.74 (m, 1.5H), 4.52-4.44 (m, 0.5H), 4.24-4.14 (m, 1.5H), 3.94-3.69 (m, 5H), 3.50-3.48 (m, 0.5H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.46-1.10 (m, 12H).
169	 <p>阻转异构体 1</p>	632.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 3H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 0.5H), 4.50-4.43 (m, 0.5H), 4.23-4.10 (m, 1.5H), 3.96-3.74 (m, 5H), 3.53-3.48 (m, 0.5H), 2.98-2.69 (m, 1H), 1.47-1.05 (m, 12H).
170	 <p>阻转异构体 2</p>	632.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 3H), 6.90-6.77 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.81-4.74 (m, 0.5H), 4.53-4.45 (m, 0.5H), 4.25-4.10 (m, 1.5H), 3.98-3.60 (m, 5H), 3.52-3.48 (m, 0.5H), 2.91-2.80 (m, 1H), 1.50-1.02 (m, 12H).

[0608]

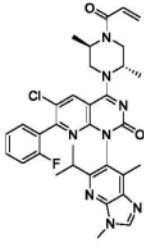
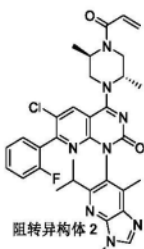
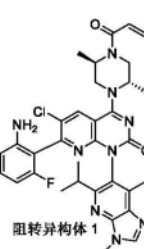
[0609]

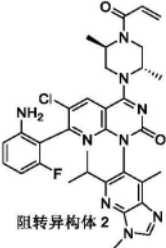
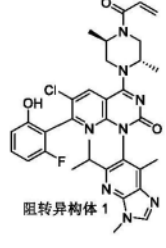
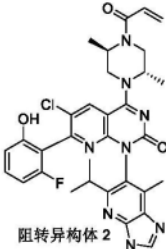
171	 <p>阻转异构体 1</p>	645.6	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.73 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.83-5.66 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 1.5H), 4.52-4.45 (m, 0.5H), 4.18-4.14 (m, 1.5H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 0.5H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 3H), 1.36-1.17 (m, 12H).
172	 <p>阻转异构体 2</p>	645.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 10.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.70-6.56 (m, 2H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 4.92-4.73 (m, 1.5H), 4.53-4.43 (m, 0.5H), 4.24-4.07 (m, 1.5H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 0.5H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.46-1.10 (m, 12H).
173	 <p>阻转异构体 1</p>	647.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.52-8.45 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H), 4.90-4.74 (m, 1.5H), 4.53-4.45 (m, 0.5H), 4.18-4.07 (m, 1.5H), 3.98-3.73 (m, 5H), 3.57-3.47 (m, 0.5H), 3.06-2.99 (m, 0.5H), 2.94-2.87 (m, 0.5H), 1.45-1.08 (m, 12H).
174	 <p>阻转异构体 2</p>	647.2	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.46-8.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.46-6.36 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 18.3, 9.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.89-4.75 (m, 1.5H), 4.55-4.46 (m, 0.5H), 4.20-4.08 (m, 1.5H), 4.00-3.68 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 0.5H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.84-2.78 (m, 0.5H), 1.50-1.05 (m, 12H).

[0610]

175	 <p>阻转异构体 1</p>	644.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.50-8.40 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 4.92-4.71 (m, 1.5H), 4.53-4.45 (m, 0.5H), 4.17-4.08 (m, 1.5H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 0.5H), 2.96-2.81 (m, 0.5H), 2.75-2.64 (m, 0.5H), 2.25-2.05 (m, 3H), 1.37-1.13 (m, 12H).</p>
176	 <p>阻转异构体 2</p>	644.2	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.92-4.71 (m, 1.5H), 4.55-4.44 (m, 0.5H), 4.18-4.01 (m, 1.5H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 0.5H), 2.94-2.58 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 3H), 1.45-1.10 (m, 12H).</p>
177	 <p>阻转异构体 1</p>	645.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.44-8.37 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 6.33-6.28 (m, 1H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 16.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.90-4.40 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.46-1.45 (m, 1H), 1.33-1.11 (m, 7H), 0.76-0.64 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ -114.55 (1F), -126.97 (1F).</p>
178	 <p>阻转异构体 2</p>	645.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.44-8.31 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.33-6.28 (m, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 2H),</p>

[0611]

			4.25-4.00 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 3H), 3.51-3.35 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.44-1.12 (m, 7H), 0.77-0.66 (m, 2H). FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ -113.89 (1F), -127.94 (1F).
181		629.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 3H), 6.91-6.74 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 16.6, 1.9 Hz, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 0.5H), 4.56-4.36 (m, 0.5H), 4.24-4.06 (m, 1.5H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.44 (m, 0.5H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.28-1.14 (m, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
182		629.4	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.49-8.48 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 1.5H), 4.56-4.44 (m, 0.5H), 4.21-4.14 (m, 1.5H), 3.97-3.78 (m, 5H), 3.53-3.49 (m, 0.5H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 3H), 1.14-1.02 (m, 6H).
183		644.3	HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): δ 8.51-8.44 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.31-6.24-6.16 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 1.5H), 4.52-4.44 (m, 0.5H), 4.47-4.04 (m, 1.5H), 4.03-3.76 (m, 5H), 3.60-3.53 (m, 0.5H), 2.89-2.81 (m, 0.5H), 2.75-2.62 (m, 0.5H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.37-1.07 (m, 9H), 1.06-0.90 (m, 3H).

	 <p>阻转异构体 2</p>	644.4	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.45-8.43 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.32-6.18 (m, 2H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.95-4.75 (m, 1.5H), 4.60-4.45 (m, 0.5H), 4.18-4.08 (m, 1.5H), 3.93-3.80 (m, 5H), 3.56-3.47 (m, 0.5H), 2.95-2.85 (m, 0.5H), 2.73-2.60 (m, 0.5H), 2.19-2.02 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 6H), 1.14-0.95 (m, 6H).</p>
[0612]	 <p>阻转异构体 1</p>	645.3	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.70-6.50 (m, 2H), 6.24-6.15 (m, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 4.93-4.72 (m, 1.5H), 4.52-4.43 (m, 0.5H), 4.22-4.07 (m, 1.5H), 3.98-3.80 (m, 5H), 3.56-3.48 (m, 0.5H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.38-1.28 (m, 3H), 1.27-1.03 (m, 6H), 1.03-0.89 (m, 3H).</p>
	 <p>阻转异构体 2</p>	645.4	<p>HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, ppm): δ 10.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.21-6.17 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 4.93-4.75 (m, 1.5H), 4.55-4.42 (m, 0.5H), 4.27-4.08 (m, 1.5H), 3.90-3.74 (m, 5H), 3.51-3.47 (m, 0.5H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.31-1.10 (m, 6H), 1.04-0.96 (m, 3H).</p>

[0613] 生物学实施例1. 细胞增殖的测定

[0614] 在补充有10%胎牛血清、青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中培养含有KRas G12C突变的肺癌细胞系NCI-H358 (ATCC CRL-5807)。将每孔含有2000个细胞的150微升 (150 μL) 培养基接种到96孔培养板的每个孔中,并在37°C的5%CO<sub>2</sub>培养箱中放置过夜。通过液体处理器每孔添加0.75μL的稀释化合物,最终浓度为0.5%的二甲基亚砜 (DMSO)。将细胞在培养箱中处理5天。使用细胞滴度Glo (CTG) 试剂盒 (Promega) 评估细胞增殖。值得注意的是,将120μL的CTG试剂添加到每孔中,并在室温下孵育10分钟。然后在Envision 2104读板器上收集发光信号。

[0615] 表2. 代表性化合物对NCI-H358细胞增殖的抑制

[0616]

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
对照 A*	4.7	51	12.5	108	46.5	166	1.5
1	10.0	52	22.8	109	12.3	167	0.8
2	23.9	53	617.2	110	10.1	168	20.3
3	660.8	54	34.6	111	6.3	169	118.8
4	129.8	55	74.3	112	32.1	170	1.0
5	171.6	56	27.0	113	48.5	171	15.6
6	4.9	59	>3000	114	497.3	172	1.2
7	30.6	60	81.7	115	4.6	173	23.5
8	11.2	61	71.2	116	15.8	174	0.2
9	4.1	62	15.9	117	12.9	175	16.1
11	9.2	65	17.6	118	40.2	176	0.5
12	106.6	66	19.9	119	9.6	177	73.7
13	6.5	67	46.5	120	145.9	178	0.9
14	8.8	68	344.0	121	>3000	179	386.5
16	8.0	69	7.8	122	>3000	180	7.8
17	14.4	70	15.1	123	>3000	181	44.4
18	16.0	71	20.1	124	2.4	182	1.7
19	5.0	72	13.1	125	6.1	183	27.4
20	6.7	73	66.0	126	0.6	184	0.2
21	29.9	74	5.7	127	3.5	185	21.7
22	7.6	77	8.6	128	8.7	186	0.9
23	6.9	78	10.4	131	210.4		
24	9.1	79	12.9	132	157.3		
25	52.5	80	8.1	140	58.7		
26	167.6	81	35.9	141	38.0		
27	69.9	82	10.8	142	2.2		
28	23.3	83	5.9	143	1300		
29	11.4	84	6.9	144	2.5		
30	52.7	85	9.7	145	1.4		
31	28.2	86	8.6	146	1100		
32	8.5	87	4.1	147	2.7		
33	67.5	88	21.2	148	78.6		

	<b>34</b>	58.3	<b>89</b>	1.5	<b>149</b>	12.8		
	<b>35</b>	58.2	<b>91</b>	7.8	<b>150</b>	1.1		
	<b>36</b>	>3000	<b>92</b>	2.8	<b>151</b>	16.2		
	<b>37</b>	>3000	<b>93</b>	1.8	<b>152</b>	0.4		
	<b>38</b>	>3000	<b>94</b>	37.5	<b>153</b>	172.2		
	<b>39</b>	38.2	<b>95</b>	14.6	<b>154</b>	1.4		
	<b>40</b>	7.5	<b>96</b>	10.8	<b>155</b>	60.0		
	<b>41</b>	6.9	<b>97</b>	7.3	<b>156</b>	6.9		
[0617]	<b>42</b>	38.5	<b>98</b>	7.4	<b>157</b>	151.9		
	<b>43</b>	15.5	<b>99</b>	5.8	<b>158</b>	1.8		
	<b>44</b>	2.1	<b>100</b>	14.1	<b>159</b>	64.2		
	<b>45</b>	298.8	<b>101</b>	25.8	<b>160</b>	1.3		
	<b>46</b>	81.5	<b>102</b>	37.4	<b>161</b>	32.4		
	<b>47</b>	23.8	<b>103</b>	47.6	<b>162</b>	0.5		
	<b>48</b>	25.8	<b>105</b>	8.8	<b>163</b>	44.2		
	<b>49</b>	25.0	<b>106</b>	10.2	<b>164</b>	>1000		
	<b>50</b>	106.7	<b>107</b>	5.2	<b>165</b>	157.2		

[0618] \*:对照A: (S)-4-(4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0619] 以上的体外数据显示,将R<sup>8</sup>位(参见式I-IV)从2-氟苯基变为2-氨基-6-氟苯基可以使某些系列药物的效力提高近20倍,而其他化合物并无此效果。化合物126和128除R<sup>8</sup>位置外均相同,但具有2-氨基-6-氟苯基的化合物126的效力比具有2-氟苯基的化合物128的效力高约15倍,IC<sub>50</sub> 0.6nM vs.8.7nM。类似地,化合物44和42除R<sup>8</sup>位外均相同,但是具有2-氨基-6-氟苯基的化合物44的效力比具有2-氟苯基的化合物42的效力高约19倍,IC<sub>50</sub> 2.1nM vs.39.5nM。但是,这并不意味着与在R<sup>8</sup>位具有2-氟苯基的那些化合物相比,在R<sup>8</sup>位具有2-氨基-6-氟苯基的任何化合物的效力都会大大提高。例如,化合物78和48除R<sup>8</sup>位外也均相同,具有2-氨基-6-氟苯基的化合物78的效力仅略高于具有2-氟苯基的化合物48的效力,IC<sub>50</sub> 10.4nM vs.25.8nM。我们还采用相同的测定法(如上所述的NCI-H358测定法)对4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮和4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮检测了IC<sub>50</sub>;具有2-氨基-6-氟苯基的化合物的效力仅比具有2-氟苯基的化合物的效力稍高,IC<sub>50</sub> 1.6nM vs.4.0nM。另外,使用相同的测定法(如上所述的NCI-H358测定法)检测了4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-6-氟苯基)-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮的IC<sub>50</sub>为5.3nM;使用相同的测定法检测了具有2-氟苯基的对应化合物,4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮具有19.0nM的IC<sub>50</sub>。这些数

据表明具有4,6-二环丙基嘧啶-5-基和R<sup>8</sup>位上的2-氨基-6-氟苯基的化合物更适合抑制KRAS G12C酶。这与以下数据相反,这些数据显示,当将嘧啶环上的异丙基变为环丙基时,预期效力下降约2-6倍,例如,比较化合物2和5,49和50等。除了在R<sup>8</sup>位具有2-氨基-6-氟苯基的化合物外,通常观察到这种趋势;在这些系列的化合物中,该趋势是相反的,环丙基-嘧啶化合物比相应的异丙基嘧啶化合物效力更高。

[0620] 生物实施例2. 人肝细胞清除率研究

[0621] 使用购自BioreclamationIVT (Westbury, NY, Cat#X008001, Lot#TQJ) 的合并的人肝细胞研究了本文所述化合物的体外人肝细胞清除率。根据制造商的说明书进行测定。简而言之,在100%二甲基亚砜 (DMSO) 中制备10mM的测试化合物和阳性对照 (维拉帕米) 储备液。研究中使用的解冻培养基 (50mL) 由31mL Williams E培养基 (GIBCO Cat#12551-032), 15mL等渗percoll (GE Healthcare Cat#17-0891-09), 500 $\mu$ L 100XGlutaMax (GIBCO Cat#35050), 750 $\mu$ L HEPES (GIBCO Cat#15630-080), 2.5mL FBS (Corning Cat#35-076-CVR), 50 $\mu$ L人胰岛素 (GIBCO Cat#12585-014) 和5 $\mu$ L地塞米松 (NICPBP) 组成。孵育培养基由补充有1X GlutaMax的Williams E培养基制成。在使用前,将解冻培养基和孵育培养基 (无血清) 都置于37 $^{\circ}$ C水浴中至少15分钟。通过将198 $\mu$ L的50%乙腈/50%水与2 $\mu$ L的10mM储备液合并,将化合物储备液稀释至100 $\mu$ M。在测定中,维拉帕米被用作阳性对照。将小瓶冷冻保存的肝细胞从储存器中取出,并在37 $^{\circ}$ C水浴中轻轻摇晃解冻。将小瓶的内容物倒入50mL解冻培养基锥形管中。将小瓶在室温下以100g离心10分钟。吸出解冻培养基,并用无血清孵育培养基重悬肝细胞,得到约 $1.5 \times 10^6$ 个细胞/mL。使用台盼蓝排除法 (Trypan blue exclusion) 对肝细胞的活力和密度进行计数,然后用无血清孵育培养基稀释细胞至工作细胞密度 $0.5 \times 10^6$ 个活细胞/mL。然后,将一部分 $0.5 \times 10^6$ 个活细胞/mL的肝细胞煮沸5分钟,然后再加入板中作为阴性对照以消除酶活性,因此应观察到很少或没有底物周转 (turnover)。煮沸的肝细胞用于制备阴性样品。将198 $\mu$ L肝细胞的等分试样分配到96孔未包被平板的每个孔中。将该板置于定轨振荡器上的培养箱中,转速为500rpm,持续约10分钟。将2 $\mu$ L 100 $\mu$ M的测试化合物或阳性对照的等分试样添加到未包被的96孔板的各个孔中以开始反应。一式两份进行该测定。将该板在定轨振荡器上的培养箱中以500rpm孵育指定的时间点。转移25微升内容物,并与6体积 (150 $\mu$ L) 的含有IS (200nM伊米帕明, 200nM拉贝洛尔和200nM双氯芬酸) 的冷乙腈混合,以在0, 15, 30, 60, 90和120分钟的时间点终止反应。将样品以3,220g离心25分钟,然后将150 $\mu$ L上清液的等分试样用于LC-MS/MS分析。对于数据分析,所有计算均使用Microsoft Excel进行。从提取的离子色谱图中确定峰面积。通过对母化合物消失百分数与时间曲线的回归分析来确定母化合物的体外半衰期 ( $t_{1/2}$ )。由斜率值确定体外半衰期 (体外 $t_{1/2}$ ): 体外 $t_{1/2} = 0.693/k$ 。使用以下公式将体外 $t_{1/2}$  (以分钟为单位) 转换为按比例放大的未结合固有清除率 (按比例放大的未结合 $CL_{int}$ , 单位为mL/min/kg) (重复测定的平均值): 未结合的 $CL_{int} = kV/N \times$  比例因子, 其中V = 孵育体积 (0.5mL); N = 每孔的肝细胞数 ( $0.25 \times 10^6$ 个细胞)。使用人肝细胞进行体内固有清除率预测的比例因子列为: 肝脏重量 (g肝脏/kg体重): 25.7; 肝细胞浓度 ( $10^6$ 个细胞/g肝脏): 99; 比例因子: 2544.3。

[0622] 表3: 示例性化合物的人肝细胞清除率

化合物	人肝细胞剩余百分比@ 120 min (%)	人体外 T <sub>1/2</sub> (min)	人体外 Cl <sub>int</sub> (L/min/10 <sup>6</sup> 个细胞)	人比例放大 Cl <sub>int</sub> (mL/min/kg)
对照 A <sup>a</sup>	22.4	57.6	24.1	61.2
<b>1</b>	27.9	66.5	20.8	53.0
<b>6</b>	33.4	71.7	19.3	49.2
<b>8</b>	2.1	21.7	63.8	162.4
<b>9</b>	18.6	50.2	27.6	70.2
<b>13</b>	103	∞ <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
<b>14</b>	75.7	306	4.5	11.5
<b>20</b>	74.3	274	5.1	12.9
<b>21</b>	90.6	784	1.8	4.5
<b>22</b>	83.3	472	2.9	7.5
<b>23</b>	82.4	554	2.5	6.4
<b>24</b>	70.1	234	5.9	15.1
<b>28</b>	61.1	164	8.4	21.5
<b>29</b>	60.8	163	8.5	21.7
<b>40<sup>c</sup></b>	20.7	54.6	12.7	32.3
<b>41<sup>c</sup></b>	38.9	84.3	8.2	20.9
<b>44<sup>c</sup></b>	61.7	172	4.0	10.2
<b>52</b>	65.3	190	7.3	18.5
<b>72</b>	41.2	104	13.3	34.0
<b>124<sup>c</sup></b>	37.5	81.2	8.5	21.7
<b>125<sup>c</sup></b>	16.5	48.0	14.5	36.8
<b>126<sup>c</sup></b>	47.8	103.9	6.6	17.0
<b>127<sup>c</sup></b>	55.5	158.3	4.4	11.1
<b>128<sup>c</sup></b>	39.9	67.5	10.3	26.1
<b>145<sup>c</sup></b>	82.9	688.4	1.0	2.6

[0625] <sup>a</sup>:对照A: (S) -4- (4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基) -6-氯-1- (4,6-二异丙基嘧啶-5-基) -7- (2-氟苯基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

[0626] <sup>b</sup>:如果计算的CL<sub>int</sub><0,则T<sub>1/2</sub>和CL<sub>int</sub>分别报告为“∞”和“0.00”。

[0627] <sup>c</sup>:工作细胞密度为2×10<sup>6</sup>个活细胞/mL,而不是0.5×10<sup>6</sup>个活细胞/mL。

[0628] 生物实施例3.大鼠药代动力学研究

[0629] 测定了获自上海SIPPER B&K实验动物有限公司的SD大鼠中单次灌胃给药后化合物的药代动力学(PK)曲线。使用三只体重约220g的雌性大鼠。用10%二甲基亚砜(DMSO)+10% solutol HS15+80% (10%HPβCD的水溶液)的制剂制备1mg/mL的化合物。在以10mg/kg

的剂量给药化合物后的0小时(给药前)和0.25,0.5,1,2,4,8,24小时的时间点采集血样(0.2mL)。

[0630] 将采集的血样立即离心,将血浆分离并转移到试管中,之后,在分析之前于-70℃保存。将血浆未知物、空白样品和校准标准品的等分试样置于1.5mL试管中,并与含有IS的乙腈/甲醇(1/1,v/v)混合。涡旋振荡5分钟后,将每个样品在4℃下以14000rpm离心10分钟。将上清液注入LC-MS/MS系统。

[0631] 使用配备Shimadzu Shim-pack GIST C18(2.1\*50mm 2μm)的Simazhu LC-30D UPLC系统在45℃下分离样品。使用带有TurboIonSpray接口的API4000 Q-Trap质谱仪分析洗脱液。用流动相进行色谱分离,该流动相由含0.1%甲酸的水(溶液A)和含0.1%甲酸的乙腈(溶液B)组成。使用逐步梯度洗脱程序以0.6mL/min的流速递送流动相。为了提高测试化合物筛选的灵敏度,采用了正电喷雾电离模式下的MRM方法。使用AB Sciex Analyst版本1.6.2软件获取并分析质谱数据。使用Phoenix WinNonLin Professional版本8.1的标准非分区方法得出药代动力学参数。计算以下药代动力学参数:终末半衰期( $T_{1/2}$ )、浓度下面积-时间曲线(AUC)、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、清除率、表观分布体积、平均停留时间和其他参数。

[0632] 表4:所选化合物的大鼠PK数据

化合物	大鼠 PO (10 mpk) F%	大鼠 PO (10 mpk) $C_{max}$ (uM)	大鼠 PO (10 mpk) AUC 最后(uM.hr)
<b>44</b>	71%	1.38	4.3
对照 B <sup>a</sup>	16%	1.0	3.6
<b>126</b>	54%	1.06	3.8
对照 C <sup>b</sup>	12%	1.0	2.3

[0634] <sup>a</sup>:对照B:4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-6-氟苯基)-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0635] <sup>b</sup>:对照C:4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-(2-氨基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

[0636] 生物实施例4. 体内研究以评估作为单药或其他药物联用的KRAS G12C抑制剂

[0637] 本研究与动物处置、护理和治疗有关的所有程序均按照SIPPER B&K的机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,IACUC)批准的指南进行,并遵循国际实验动物护理评估和认证协会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care,AAALAC)的指导。在常规监测时,检查动物肿瘤生长对正常行为的任何影响,例如活动性,食物和水的消耗(仅观察),体重增/减(体重每周两次测量),眼睛/毛蓬乱和任何其他异常影响。基于每个子集中的动物数量记录死亡和观察到的临床体征。对观察到处于持续恶化状态的动物在死亡前或处于昏迷状态之前进行安乐死。

[0638] NCI-H358、SW837、NCI-H2122肿瘤细胞购自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。在37℃的空气中5%CO<sub>2</sub>的气氛中,在体外保持细胞,细胞以单层培养于补充有10%胎牛血清,50IU/ml青霉素/链霉素(GIBCO)的RPMI-1640或DMEM培养基中。通过胰蛋白酶-EDTA处理,将肿瘤细胞每周常规传代培养两次。收获在指数生长期生长的细胞,并计数肿瘤接种量。

[0639] 对于荷瘤模型,将雌性6-8周大的无胸腺BALB/c裸鼠用于人癌细胞系。对每只小鼠右腹皮下接种在0.1ml PBS中的肿瘤细胞( $10 \times 10^6$ )。当平均肿瘤大小达到约200-250mm<sup>3</sup>时开始治疗。卡铂、顺铂每周经腹膜内注射两次。在研究或治疗期间,每天一次通过管饲法将媒介物和其他测试物品以悬浮剂口服给药。

[0640] 通过使用以下公式测量两个垂直直径来计算肿瘤体积: $(L \times W^2)/2$ ,其中L和W分别表示肿瘤的长度和宽度。结果表示为平均值和平均值的标准偏差。

[0641] 各种治疗的结果示于图1-6中。图1-3比较了本公开的一些代表性化合物与AMG510的功效,AMG510目前处于用于治疗KRAS G12C突变体非小细胞肺癌、结肠直肠癌和阑尾癌的I/II期临床试验中。AMG510被认为是6-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)-1-[4-甲基-2-(丙-2-基)吡啶-3-基]-4-[(2S)-2-甲基-4-(丙-2-烯酰基)哌嗪-1-基]-1H,2H-吡啶基[2,3-d]嘧啶-2-酮。如图1所示,在整个治疗期间,在结直肠腺癌SW837异种移植模型中体内减少肿瘤体积方面,60mg/kg剂量的化合物44和30mg/kg剂量的化合物126比60mg/kg的AMG510更有效。图2显示在NSCLC H358异种移植模型中体内减少肿瘤体积方面,30mg/kg剂量的化合物44和30mg/kg剂量的化合物126比30mg/kg的AMG510更有效。图3显示在NSCLC H2122异种移植模型中体内减少肿瘤体积方面,60mg/kg剂量的化合物126比60mg/kg的AMG510更有效。

[0642] 图4-6显示本公开的化合物可以与其他抗癌疗法组合使用以实现针对各种癌症的协同作用。图4显示在NSCLC H358异种移植模型中,在整个治疗过程中,与单独用卡铂或化合物145的治疗相比,用卡铂和化合物145的联合治疗显示出更好的肿瘤体积减少。在这项研究中,治疗包括:30mg/kg的卡铂;5mg/kg的化合物145;或30mg/kg的卡铂和5mg/kg的化合物145。图5显示在NSCLC H358异种移植模型中,在整个治疗过程中,与单独用顺铂或化合物126的治疗相比,用顺铂和化合物126的联合治疗显示出更好的肿瘤体积减少。类似地,在整个治疗过程中,与单独使用RMC-4550或化合物126的治疗相比,用RMC-4550和化合物126的联合治疗显示出更好的肿瘤体积减少。在这项研究中,治疗包括:2mg/kg的顺铂;10mg/kg的RMC-4550;5mg/kg的化合物126;2mg/kg的顺铂和5mg/kg的化合物126;或10mg/kg的RMC-4550和5mg/kg的化合物126。图6显示,在结直肠腺癌SW837异种移植模型中,在整个治疗过程中,与单独用曲马替尼或化合物44的治疗相比,曲美替尼和化合物44的联合治疗显示出更好的肿瘤体积减少。在这项研究中,治疗包括:1mg/kg的曲美替尼;30mg/kg的化合物44;或1mg/kg的曲美替尼和30mg/kg的化合物44。

[0643] 概述和摘要部分可以提出发明人所设想的一个或多个但不是全部的本发明的示例性实施方式,因此,它们无意于以任何方式限制本发明和所附的权利要求。

[0644] 上文已经借助示出特定功能及其关系的实施的功能构造部分描述了本发明。为了描述的方便,在本文中已经任意定义了这些功能构造部分的边界。只要适当执行指定的功能及其关系,就可以定义其他边界。

[0645] 关于被描述为属的本发明的方面,所有个体物种被单独地视为本发明的单独的方面。如果本发明的各方面被描述为“包括”特征,则还可以想到“由该特征构成”或“基本上由该特征构成”的实施方式。

[0646] 对特定实施方式的前述描述将非常充分地揭示本发明的一般性质,使得其他人可以在不脱离本发明的一般概念的情况下通过应用本领域技术人员知识而容易地修改和/或改变特定实施方式以用于各种应用,而无需过度的实验。因此,基于本文提出的教导和指

导,这样的改变和修改应在所公开的实施方式的等同形式的含义和范围内。应当理解,本文中的措词或术语是出于描述而非限制的目的,本说明书的术语或措辞将由技术人员根据教导和指导来解释。

[0647] 本发明的广度和范围不应受到任何上述示例性实施方式限制。

[0648] 本文描述的所有各个方面、实施方式和选择可以任何和所有变型方式组合。

[0649] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,其并入程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确地和单独地指出而通过引用并入一样。如果本文档中某个术语的任何含义或定义与通过引用并入的文档中同一术语的任何含义或定义相冲突,则以本文档中给出的该术语的含义或定义为准。

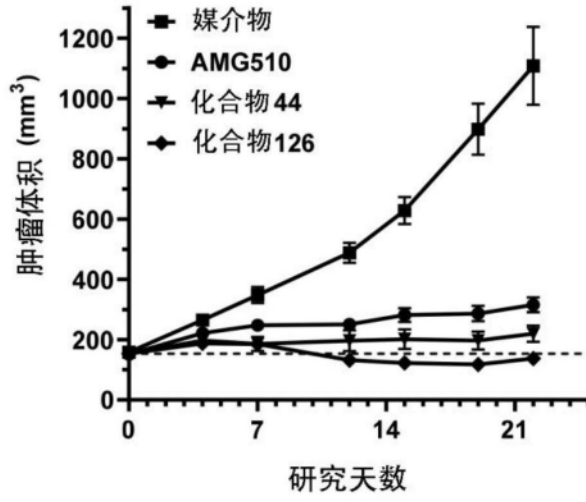


图1

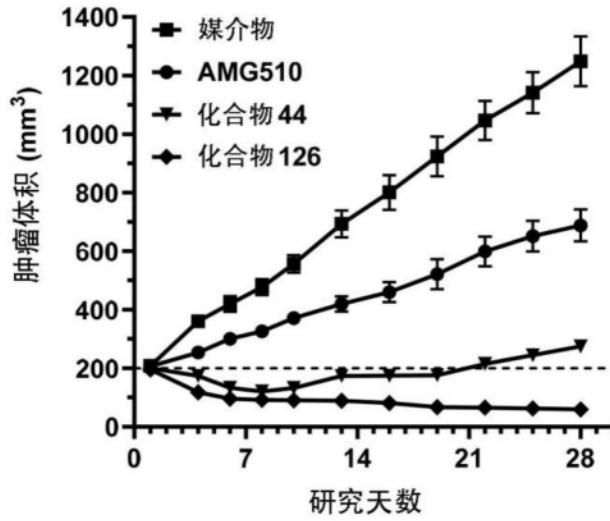


图2

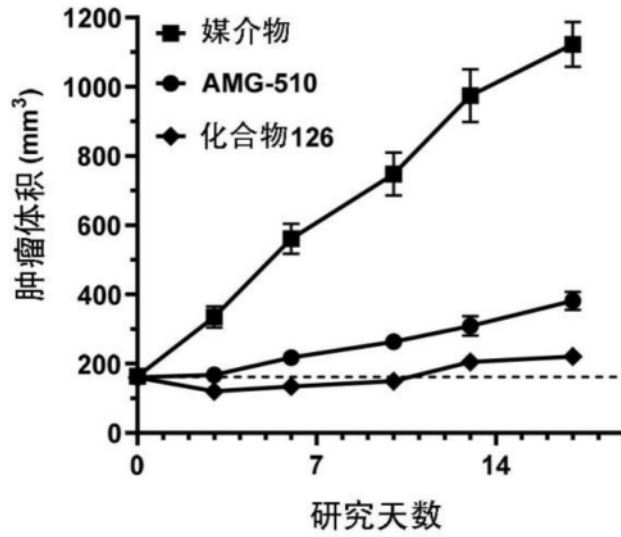


图3

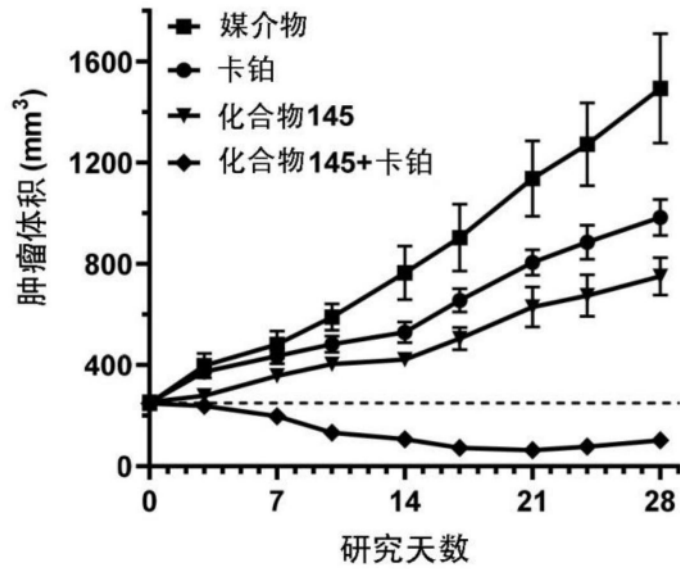


图4

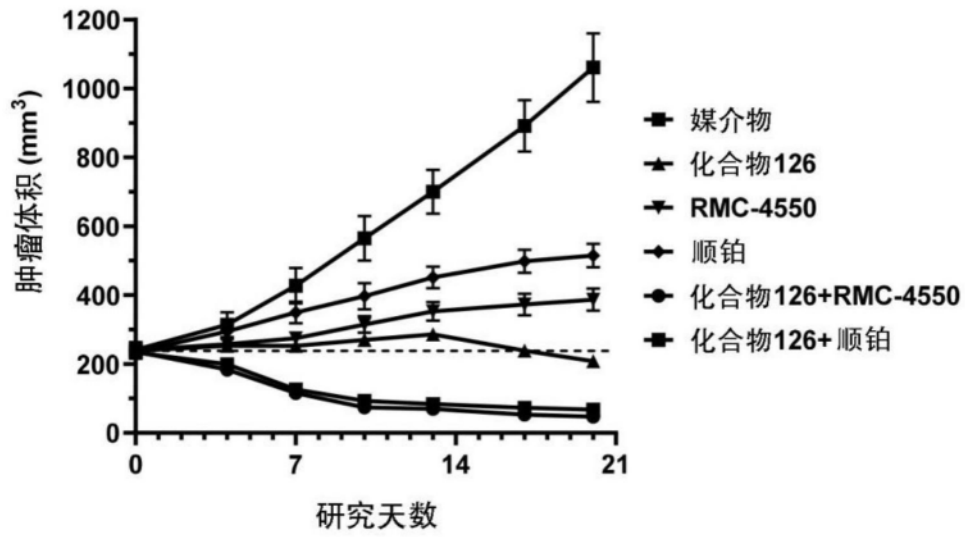


图5

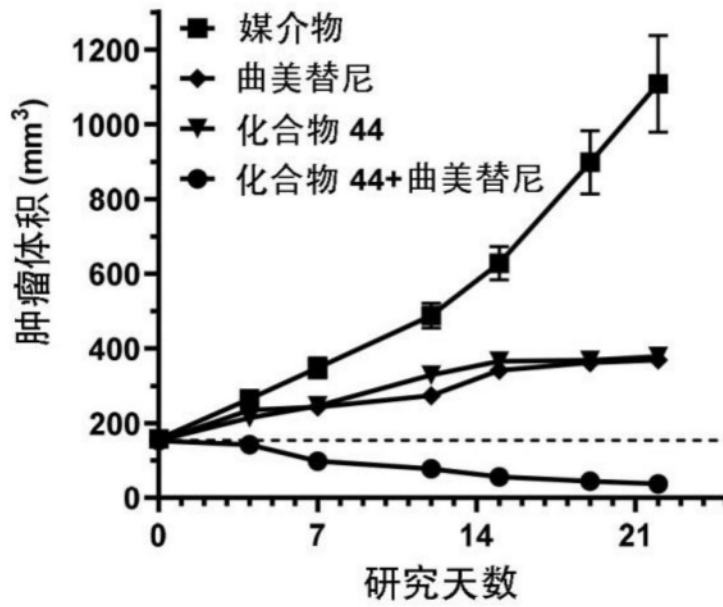


图6