



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116348468 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 27

(21) 申请号 202180072298.5

(22) 申请日 2021.10.22

(30) 优先权数据

63/104,979 2020.10.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/000710 2021.10.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/084741 EN 2022.04.28

(71) 申请人 日东制药株式会社

地址 韩国首尔

(72) 发明人 李铭宰 吴昌穆 林多美 金庆儿

李雪熙 郑日智 柳在垠 李周衍

全艺璘 权镇鲜 孙泰翼 金建燯

金正镐 尹钟旻 李真喜 尹洪哲

李政祐 朴俊泰 安敬美

(74) 专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有限公司 11587

专利代理师 杨巍 柴春玲

(51) Int.Cl.

G07D 487/04 (2006.01)

权利要求书24页 说明书217页 附图1页

(54) 发明名称

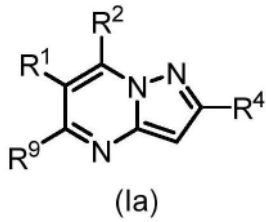
CFTR调节剂化合物、组合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了CFTR调节剂化合物和包含所述化合物的组合物。本发明还提供了抑制PDE4的化合物和包含该化合物的组合物。本发明还提供了使用所述化合物和组合物以调节CFTR的方法、治疗眼部疾病或疾患的方法和治疗CFTR相关适应症的方法。本发明还提供了使用所述化合物和组合物以抑制PDE4、治疗炎性疾病或疾患和治疗其他PDE4相关适应症的方法。本发明还提供了所述化合物和组合物的制备方法,和所述化合物的合成前体。



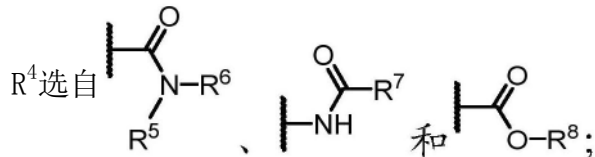
1. 式 (Ia) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体, 其中:

R^1 选自 H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基;

R^2 选自 H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环, 并且该芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自: H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基;



R^5 和 R^6 独立地选自 H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

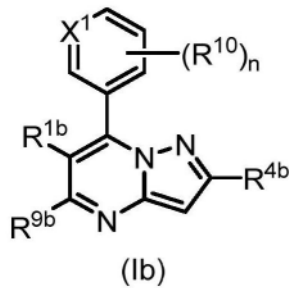
R^8 选自 H 和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基; 以及

R^9 选自 H 和卤素。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中该 R^2 是具有 1 至 3 个取代基的经取代的芳基或具有 1 至 3 个取代基的经取代的杂芳基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中该 R^2 是任选地经取代的苯基或任选地经取代的杂芳基。

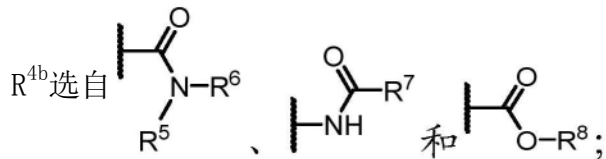
4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中所述化合物是式 (Ib) 的化合物:



其中：

X^1 是 $CR^{10'}$ 或N；

R^{1b} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基；



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

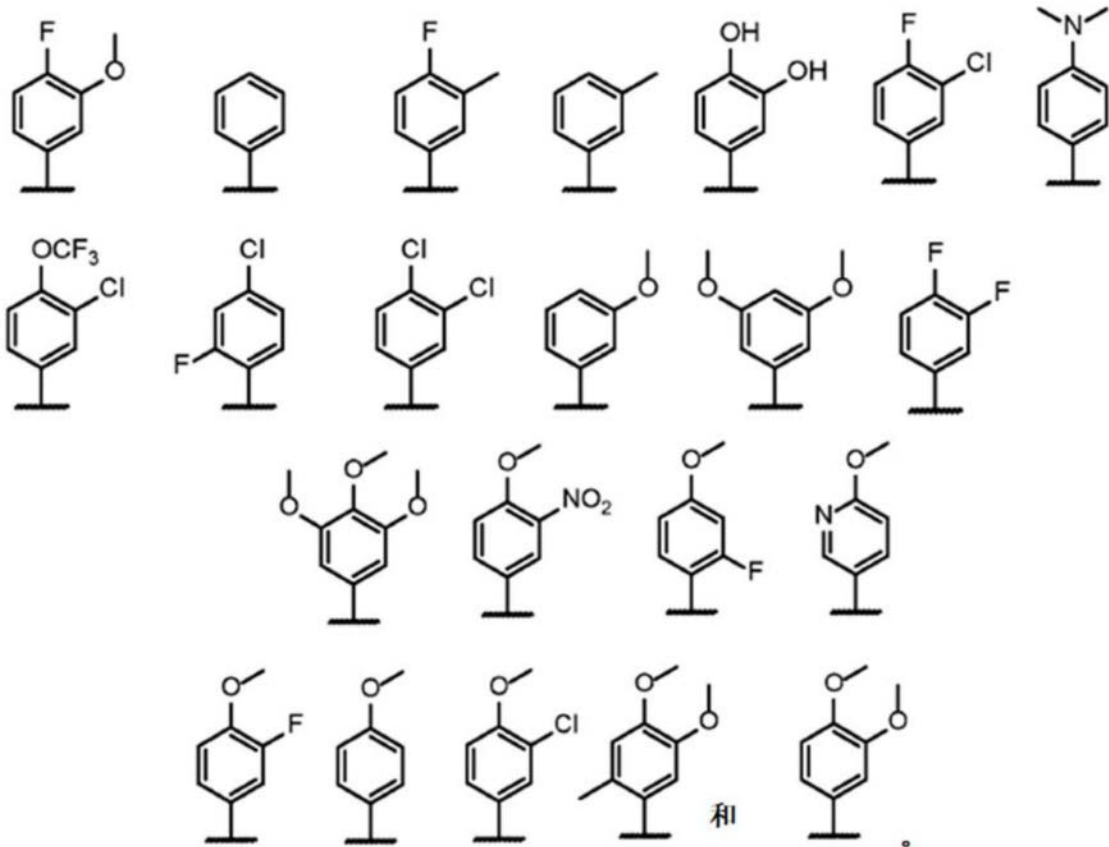
R^{9b} 选自H和卤素；

每个 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基和经取代的氨基；以及

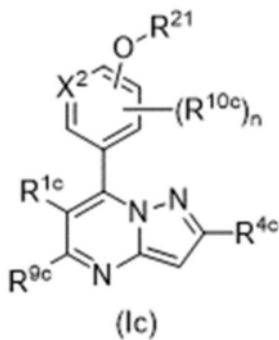
n 是0至4。

5. 如权利要求4所述的化合物，其中每个 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自H、OH、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、 NO_2 、F、和Cl、和二甲胺。

6. 如权利要求3至5中任一项所述的化合物，其中 R^2 选自：



7. 如权利要求5或6所述的化合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物:

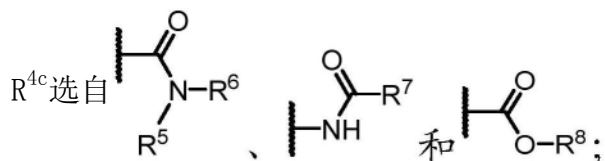


其中:

X^2 是 CR^{10c} 或N;

R^{21} 选自H、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的酰基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^{1c} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基;



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

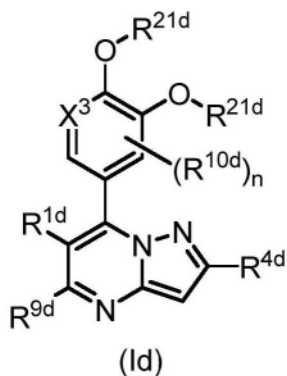
R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

R^{9c} 选自H和卤素；

每个 R^{10c} 和 $R^{10c'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、和经取代的氨基；以及

n 是0至3。

8. 如权利要求7所述的化合物，其中所述化合物是式(Id)的化合物：

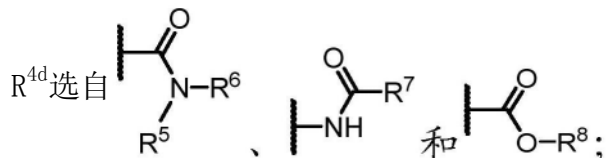


其中：

X^3 是 $CR^{10d'}$ 或N；

每个 R^{21d} 独立地选自H、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的酰基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

R^{1d} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基；



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双

环的杂环；

R^7 选自 NR^{5R^6} 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

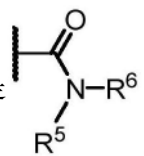
R^{9d} 选自H和卤素；

每个 R^{10d} 和 $R^{10d'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基和经取代的氨基；以及

n 是0至2。

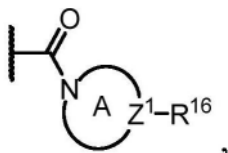
9. 如权利要求7或8所述的化合物，其中 R^{21} 或 R^{21d} 是甲基。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物，其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是



11. 如权利要求10所述的化合物，其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以提供任选地经取代的单环的 (C_4-C_{10}) 杂环或双环的 (C_4-C_{10}) 杂环。

12. 如权利要求10或11所述的化合物，其中 R^4 是



其中：

环A是任选地经取代的单环的 (C_4-C_{10}) 杂环或双环的 (C_4-C_{10}) 杂环；

Z^1 是 CR^{14} 或N，其中 R^{14} 选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；以及

R^{16} 选自H、卤素、 $-OR^{22a}$ 、 $-C(O)R^{22b}$ 、 $-CO_2R^{22c}$ 、和 $-C(O)NR^{50}R^{60}$ 、 $-NR^{50}R^{60}$ 、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基；

R^{22a} 、 R^{22b} 和 R^{22c} 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环；以及

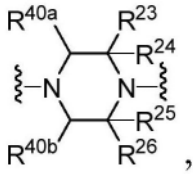
R^{50} 和 R^{60} 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

或 R^{50} 和 R^{60} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的杂环或任选地经取代的杂芳基。

13. 如权利要求12所述的化合物，其中当所述A环是哌啶时，则 R^{16} 包含至少一个选自以下的环状基团：任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环。

14. 如权利要求12所述的化合物,其中所述A环是任选地经取代的哌嗪、吡咯烷或氮杂环丁烷。

15. 如权利要求14所述的化合物,其中所述A环是:



其中:

R²³至R²⁶各自独立地选自H、卤素、OH、NO₂、OCF₃、CF₃、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;或

R²³至R²⁴和R²⁵至R²⁶中的一个或两个与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成任选地经取代的碳环或任选地经取代的杂环;以及

R^{40a}和R^{40b}各自独立地选自H、卤素、OH、NO₂、OCF₃、CF₃、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环。

16. 如权利要求15所述的化合物,其中:

R²³选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的环烷基;以及

R²⁴至R²⁶、R^{40a}和R^{40b}各自为H。

17. 如权利要求15所述的化合物,其中:

R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的环烷基;

R²³、R²⁵和R^{40b}中的另一个是H;以及

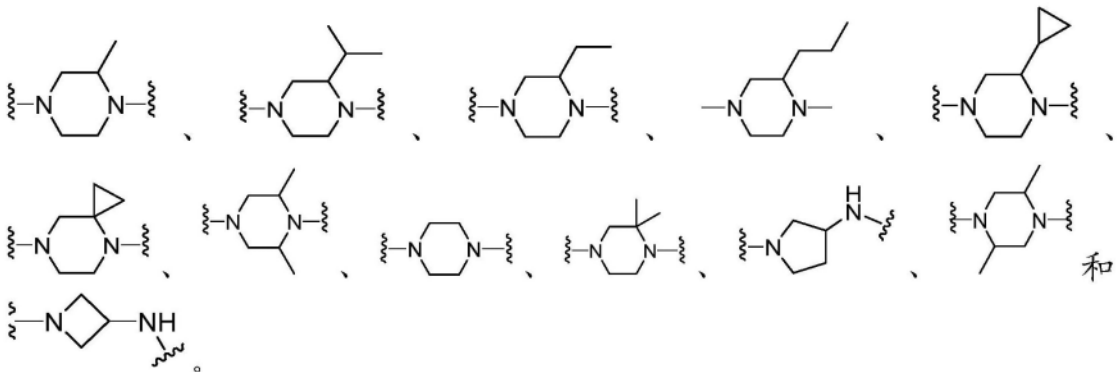
R²⁴、R²⁶和R^{40a}各自为H。

18. 如权利要求15所述的化合物,其中:

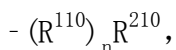
R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成碳环,或R²³和R²⁴各自独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基和任选地经取代的环烷基;以及

R²⁵至R²⁶、R^{40a}和R^{40b}各自为H。

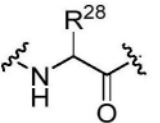
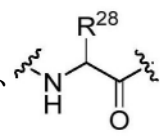
19. 如权利要求14至18中任一项所述的化合物,其中所述A环选自:



20. 如权利要求12至19中任一项所述的化合物,其中R¹⁶是:



其中：

每个 R^{110} 独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、、 $-C(O)(R^{110a})n^1$ 、 $-C(O)O$
 $(R^{110b})n^2$ 、 $-S(O)(R^{110c})n^3$ 、 $-SO_2(R^{110d})n^4$ 和 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^5$ ；其中 R^{110a} 至 R^{110e} 各自独立地是
 任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、； R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代的 $(C_1-$

$C_6)$ 烷基；以及 n 至 n^5 各自独立地是0至3；以及

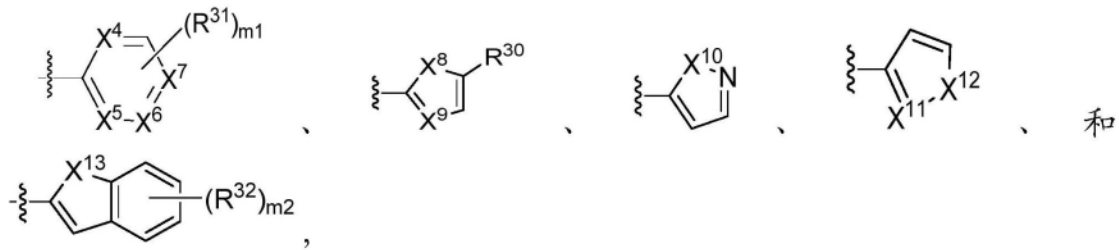
R^{210} 选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环和任选地经取代的杂环。

21. 如权利要求20所述的化合物，其中：

R^{110} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-SO_2-$ ；以及

R^{210} 选自任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基。

22. 如权利要求20或21所述的化合物，其中 R^{210} 选自：



其中：

X^4 至 X^7 、 X^9 和 X^{11} 各自独立地选自CH、 CR^{31} 、S、O和N；

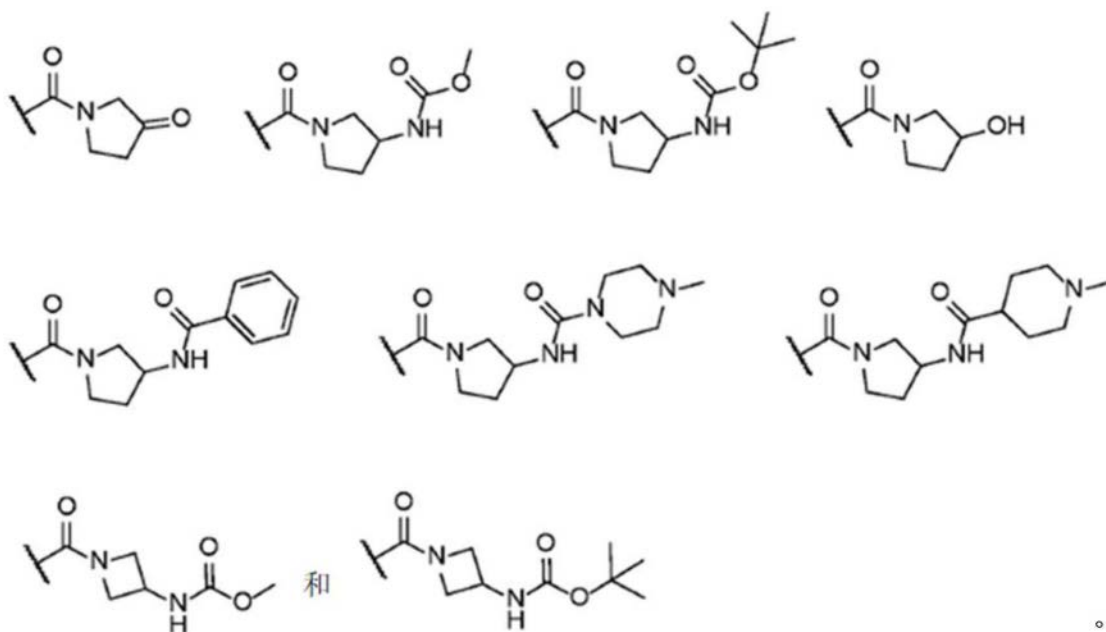
X^8 、 X^{10} 、 X^{12} 和 X^{13} 各自独立地选自S、O和 NR^{29} ；

R^{29} 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基；

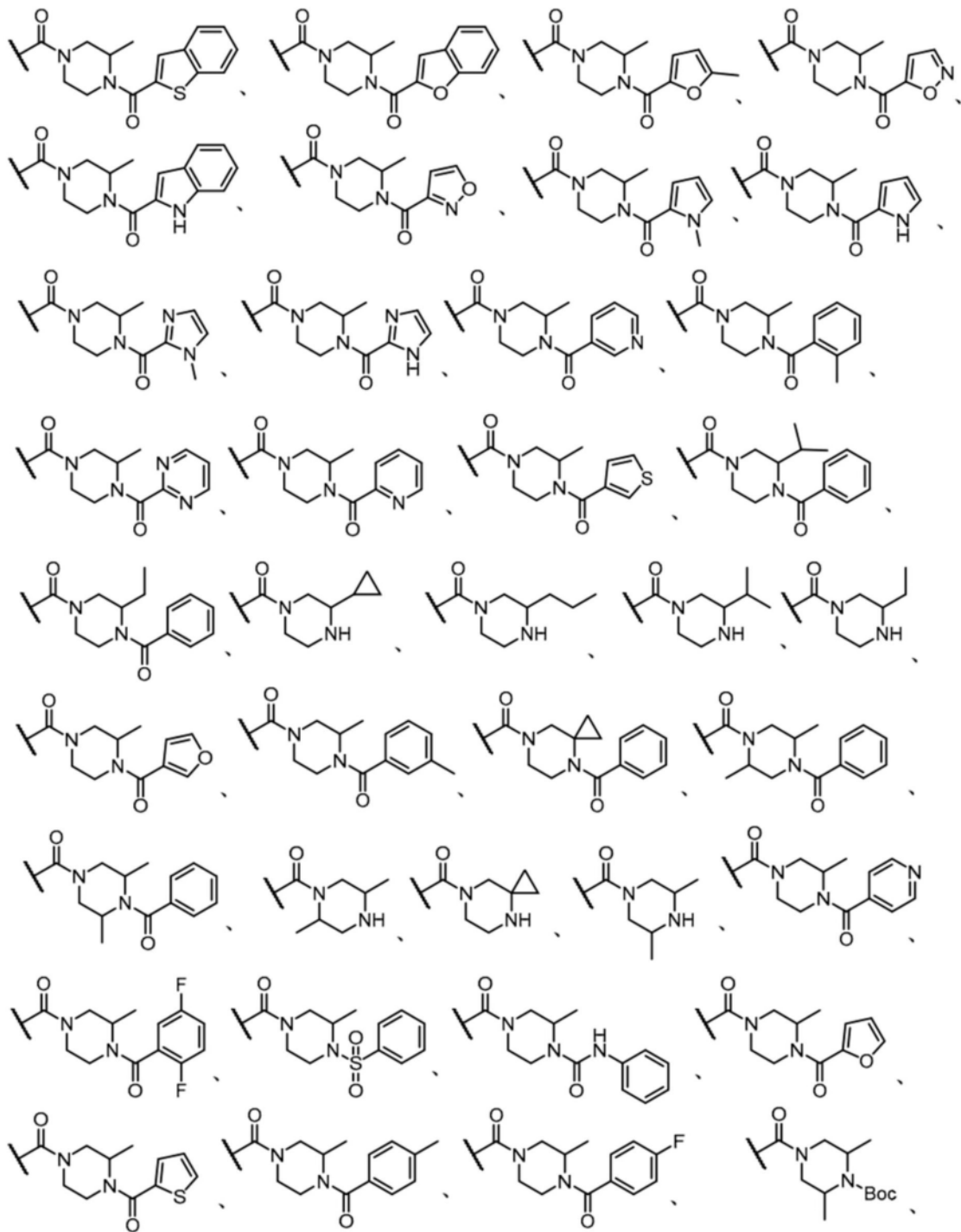
R^{30} 至 R^{32} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环；以及

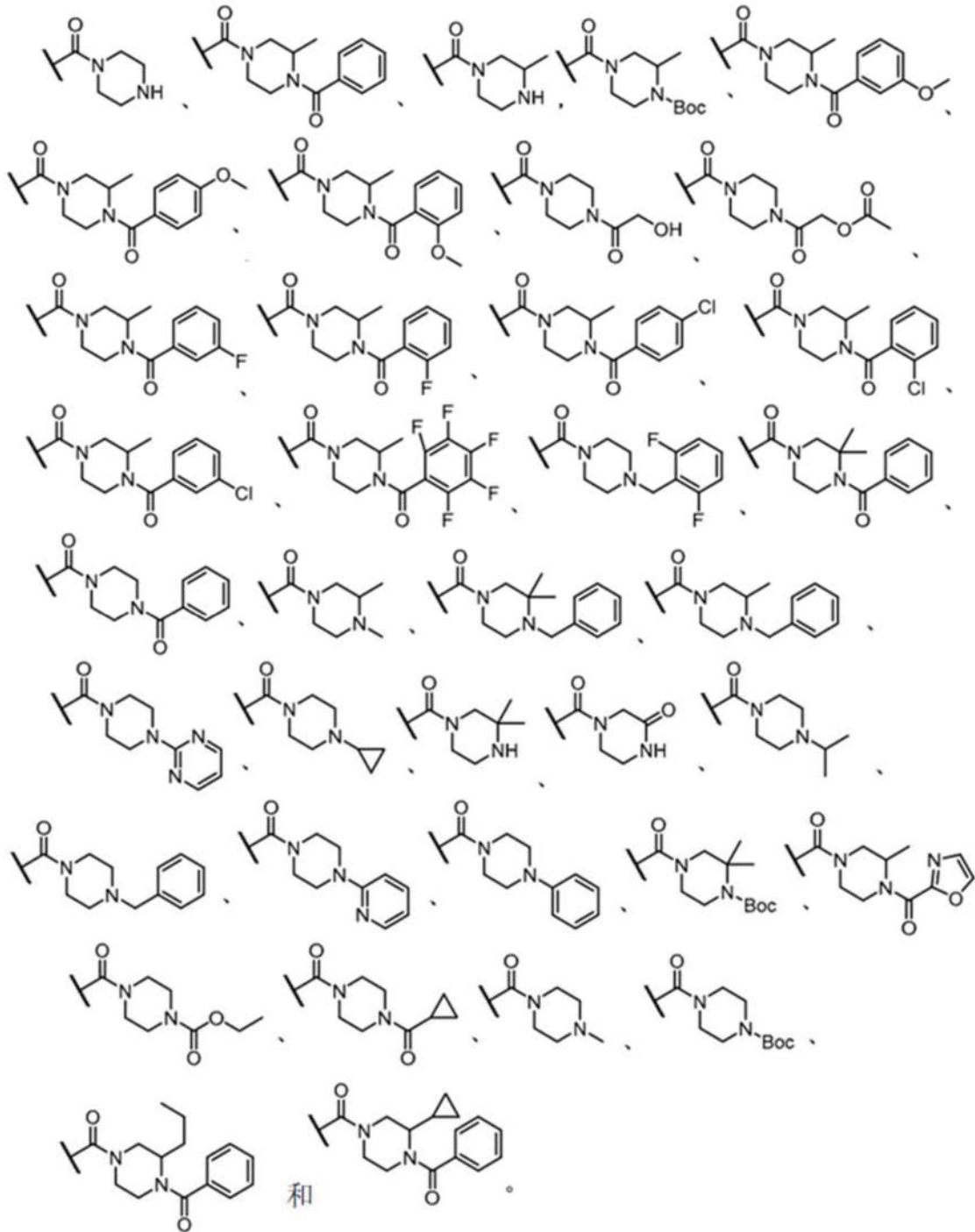
m^1 至 m^2 各自独立地是0至5。

23. 如权利要求12所述的化合物，其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自：

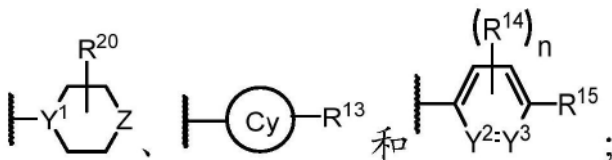


24. 如权利要求12所述的化合物,其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自:





25. 如权利要求10所述的化合物,其中R⁵是H或Me,并且R⁶选自:



其中:

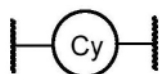
Y¹、Y²和Y³独立地选自CR¹⁴和N;

Z选自O、S、CHR¹¹和NR¹²;

n是0至4;

R^{11} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2a} 、 $C(O)R^{2b}$ 、 CO_2R^{2c} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、和任选地经取代的杂环；

R^{12} 选自H、 NH_2 、卤素、 $C(O)R^{2d}$ 、 CO_2R^{2e} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基；



选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基-环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的 (C_4-C_{10}) 碳环或双环的 (C_4-C_{10}) 碳环、和任选地经取代的单环的 (C_4-C_{10}) 杂环或双环的 (C_4-C_{10}) 杂环；

R^{13} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2f} 、 $C(O)R^{2g}$ 、 CO_2R^{2h} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、 NR^{5R^6} 、 $NHC(O)R^2$ 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、和任选地经取代的杂环；

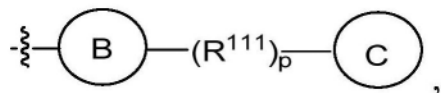
R^{14} 选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、 CO_2R^2 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环和任选地经取代的杂环；

R^{15} 选自H、卤素、 $NHC(O)R^{2i}$ 、 OR^{2j} 、 $C(O)R^{2k}$ 、 $OC(O)R^{2l}$ 、 CO_2R^{2m} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、 NR^{5R^6} 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、任选地经取代的环烷基和任选地经取代的杂环；

R^{20} 选自H、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；以及

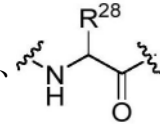
R^{2a} 至 R^{2m} 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环，并且烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环上的任取代基独立地选自：H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、卤素、杂环、杂芳基、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基。

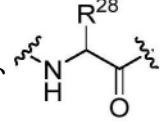
26. 如权利要求25所述的化合物，其中 R^6 选自：



其中：

环B和环C各自独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；

每个 R^{111} 独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、、 $-C(O)(R^{111a})p^1$ 、 $-C(O)O(R^{111b})p^2$ 、 $-S(O)(R^{111c})p^3$ 、 $-SO_2(R^{111d})p^4$ 和 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$ ；其中 R^{111a} 至 R^{111e} 各自独立地是

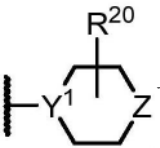
任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、；

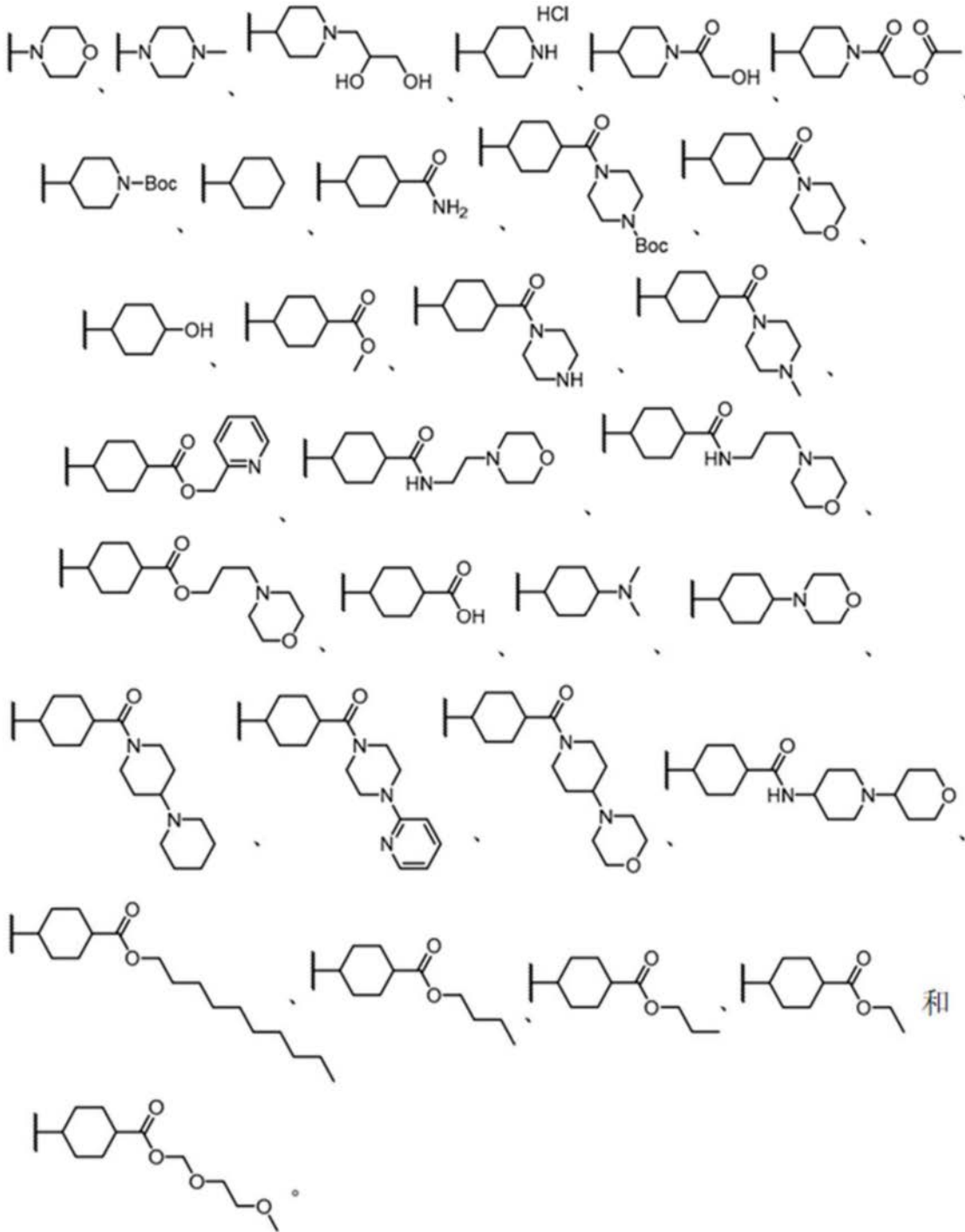
R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基；以及

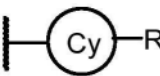
p 至 p^5 各自独立地是0至3。

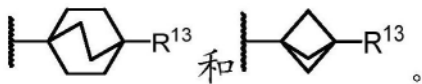
27. 如权利要求26所述的化合物，其中所述B环和所述C环中的一个或两个是任选地经

取代的哌嗪。

28. 如权利要求26所述的化合物,其中R⁶是  且选自:

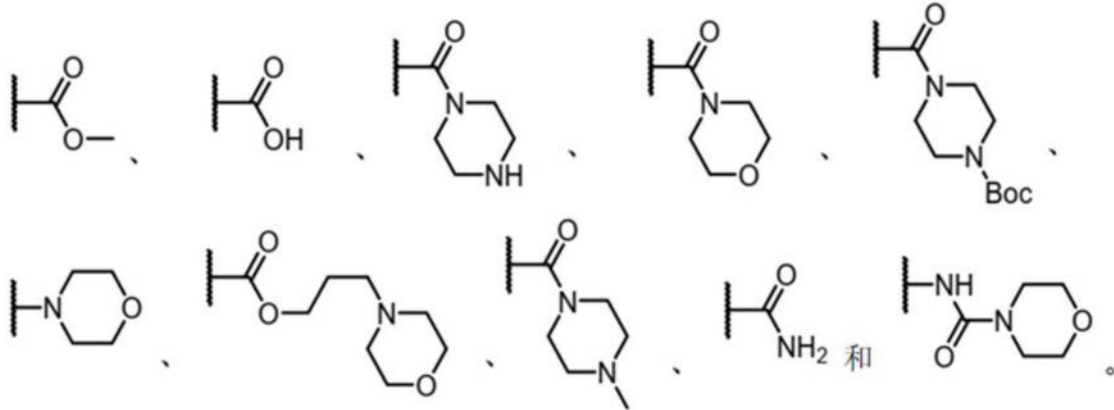


29. 如权利要求25所述的化合物,其中R⁶是  且选自:



30. 如权利要求29所述的化合物,其中 R^{13} 是 $-C(O)OR^{41a}$ 、 $-NHC(O)R^{41b}$ 、 $-C(O)NHR^{41c}$ 、 $C(O)R^{41d}$ 、 $C(O)NH_2$ 、杂环(例如,吗啉、哌啶、吗啉-3-酮),其中 R^{41a} 至 R^{41d} 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的杂环(例如,吗啉、哌啶、吗啉-3-酮)、和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基-杂环。

31. 如权利要求29或30所述的化合物,其中 R^{13} 选自:



32. 如权利要求25所述的化合物,其中 R^6 是

The image shows a substituted cyclohexene ring. The ring has a double bond between the top and right carbons. The top carbon is substituted with a group $(R^{14})_n$. The right carbon is substituted with a group R^{15} . The bottom-left carbon is substituted with a group Y^2-Y^3 . The ring is attached to a main chain at the bottom-left carbon.

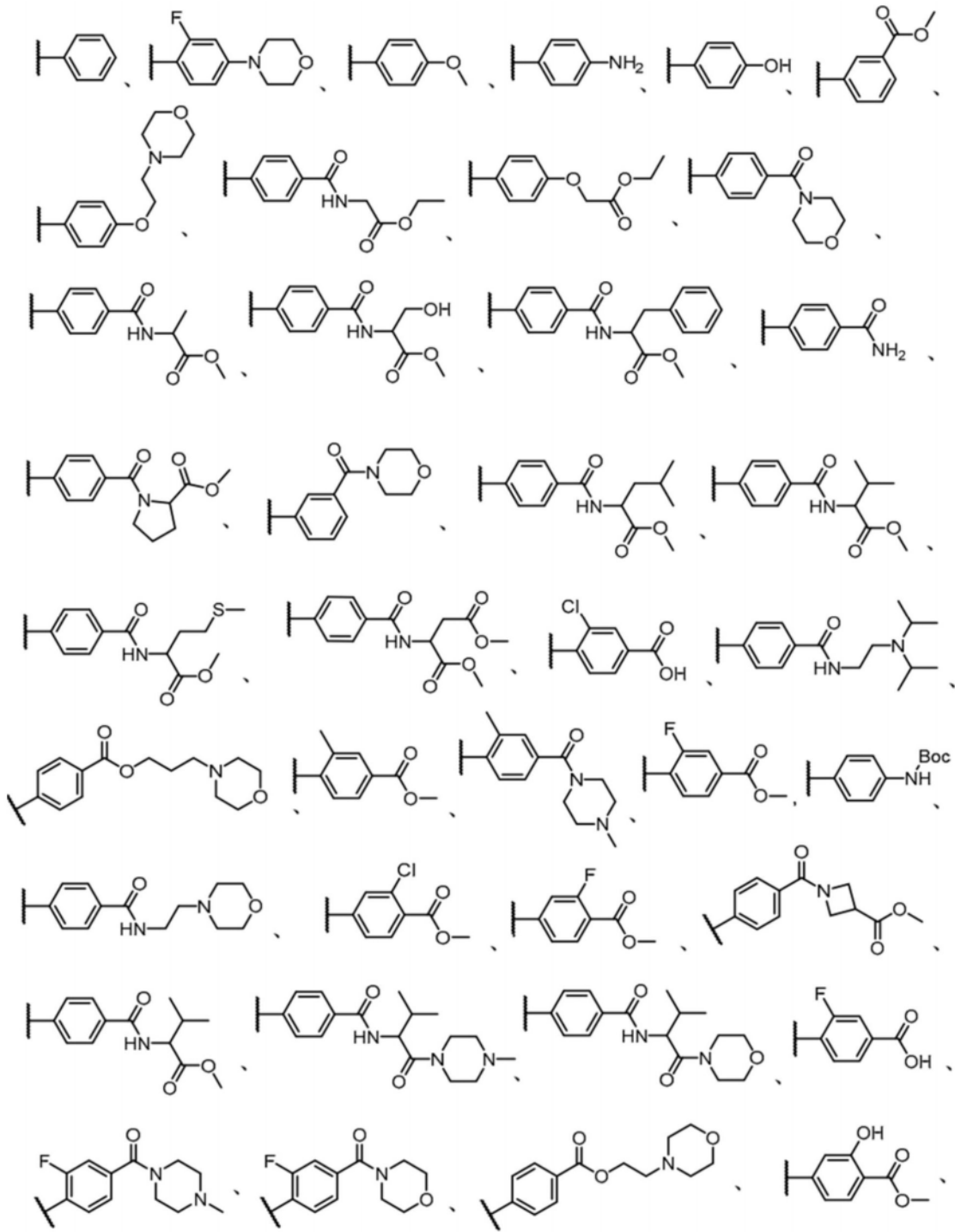
33. 如权利要求32所述的化合物,其中 Y^2 和 Y^3 各自为 CR^{14} 。

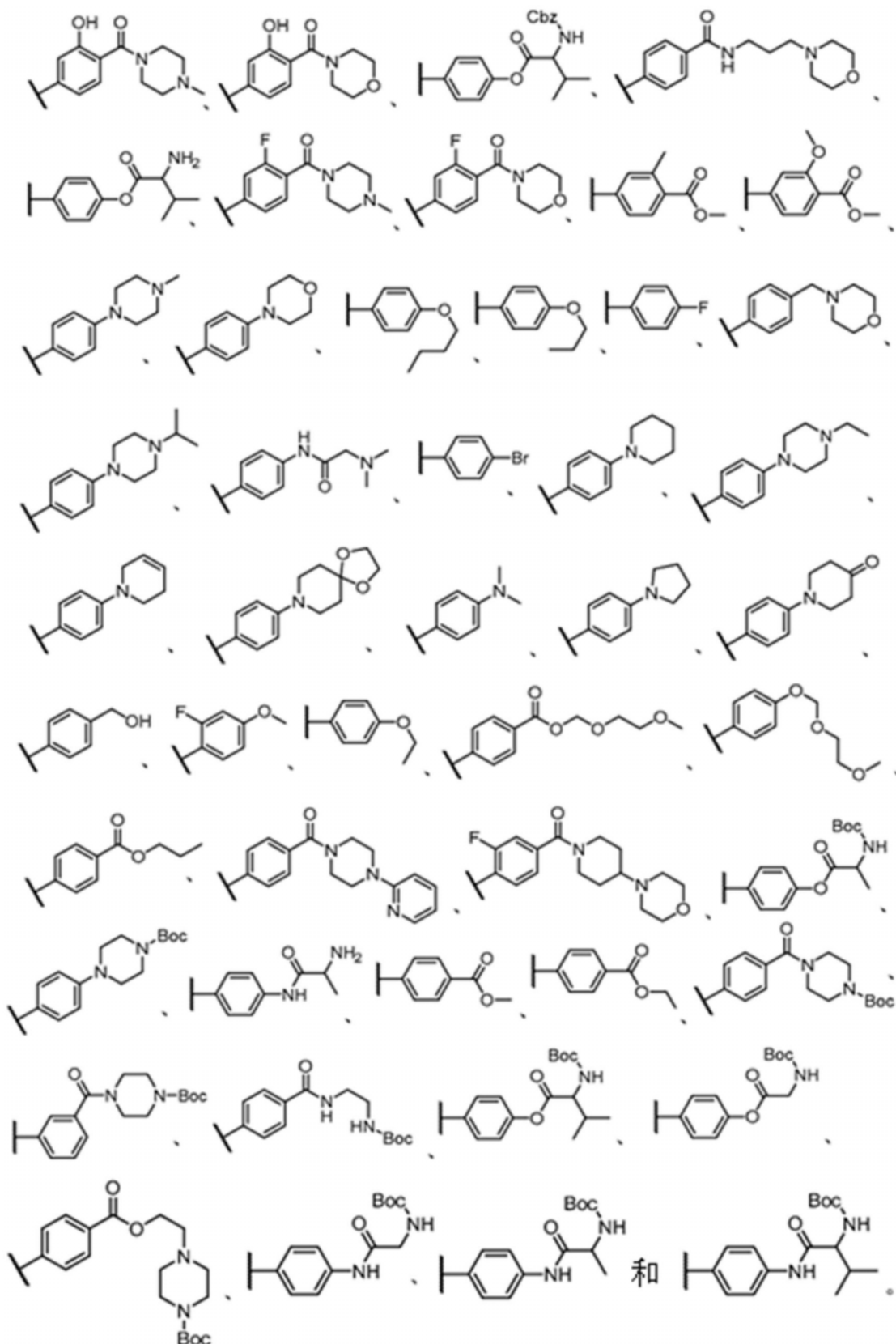
34. 如权利要求32或33所述的化合物,其中:

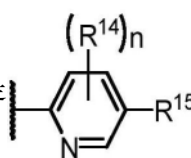
每个 R^{14} 独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、 $-C(O)R^{42f}$ 、 $-OC(O)R^{42g}$ 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基;以及

R^{15} 选自H、卤素、 $-OC(O)R^{42a}$ 、 $-C(O)R^{42b}$ 、 $-C(O)NHR^{42c}$ 、 R^{42d} 或 $-OR^{42e}$,其中 R^{42a} 至 R^{42g} 独立地选自 $-OH$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的杂环、任选地经取代的 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环、和氨基酸。

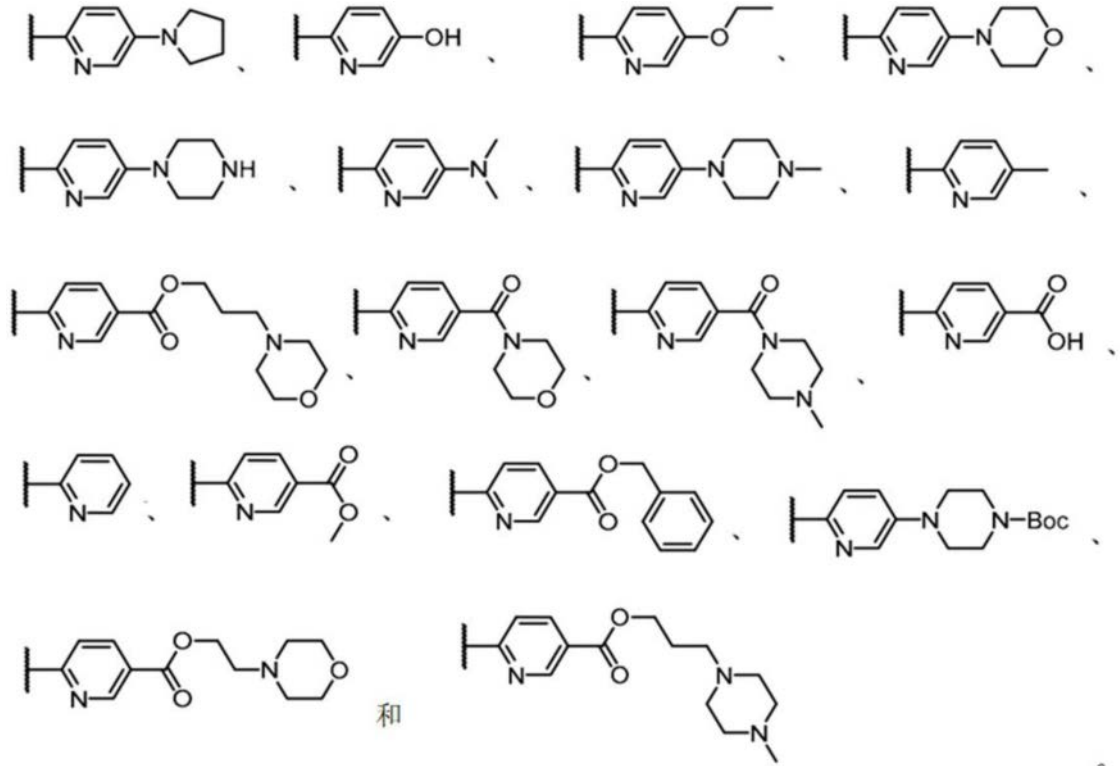
35. 如权利要求32至34中任一项所述的化合物,其中 R^6 选自:





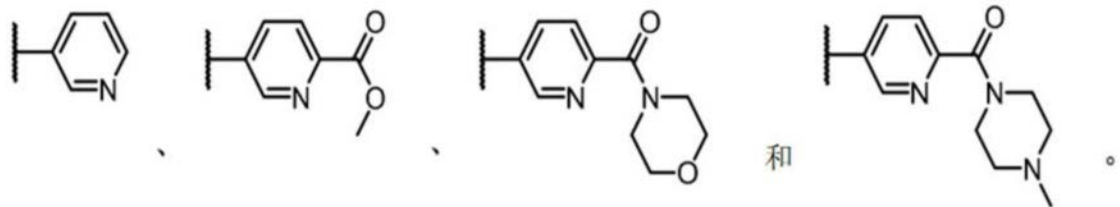
36. 如权利要求25所述的化合物, 其中R⁶是  并且n是0至3。

37. 如权利要求36所述的化合物,其中R⁶选自:

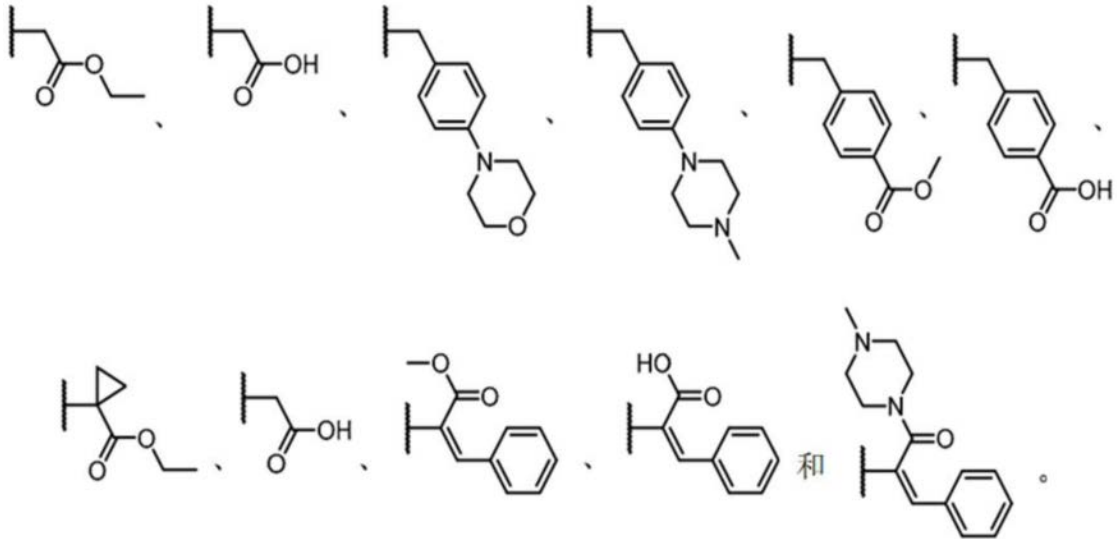


38. 如权利要求25所述的化合物,其中R⁶是 并且n是0至3。

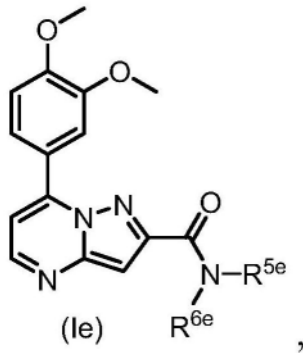
39. 如权利要求38所述的化合物,其中R⁶选自:



40. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R⁵是H或Me,并且R⁶选自:



41. 如权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(Ie)的化合物:



其中:

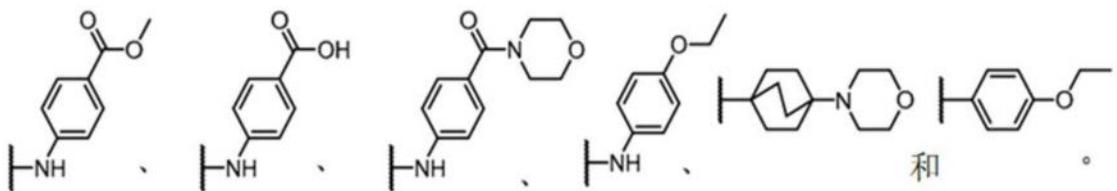
R^{5e} 和 R^{6e} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

或 R^{5e} 和 R^{6e} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环。

42. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是 。

43. 如权利要求42所述的化合物,其中 R^7 选自任选地经取代的N-苯胺基、任选地经取代的苯基和任选地经取代的双环的碳环。

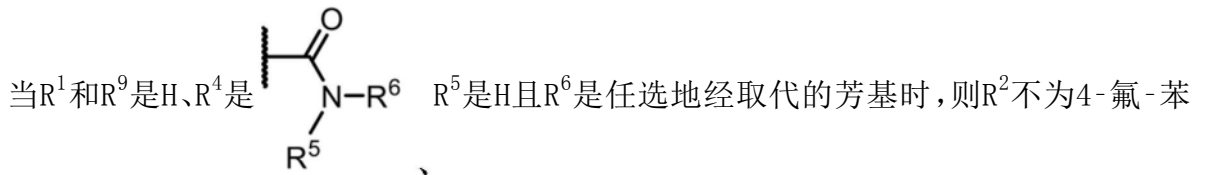
44. 如权利要求42所述的化合物,其中 R^7 选自:



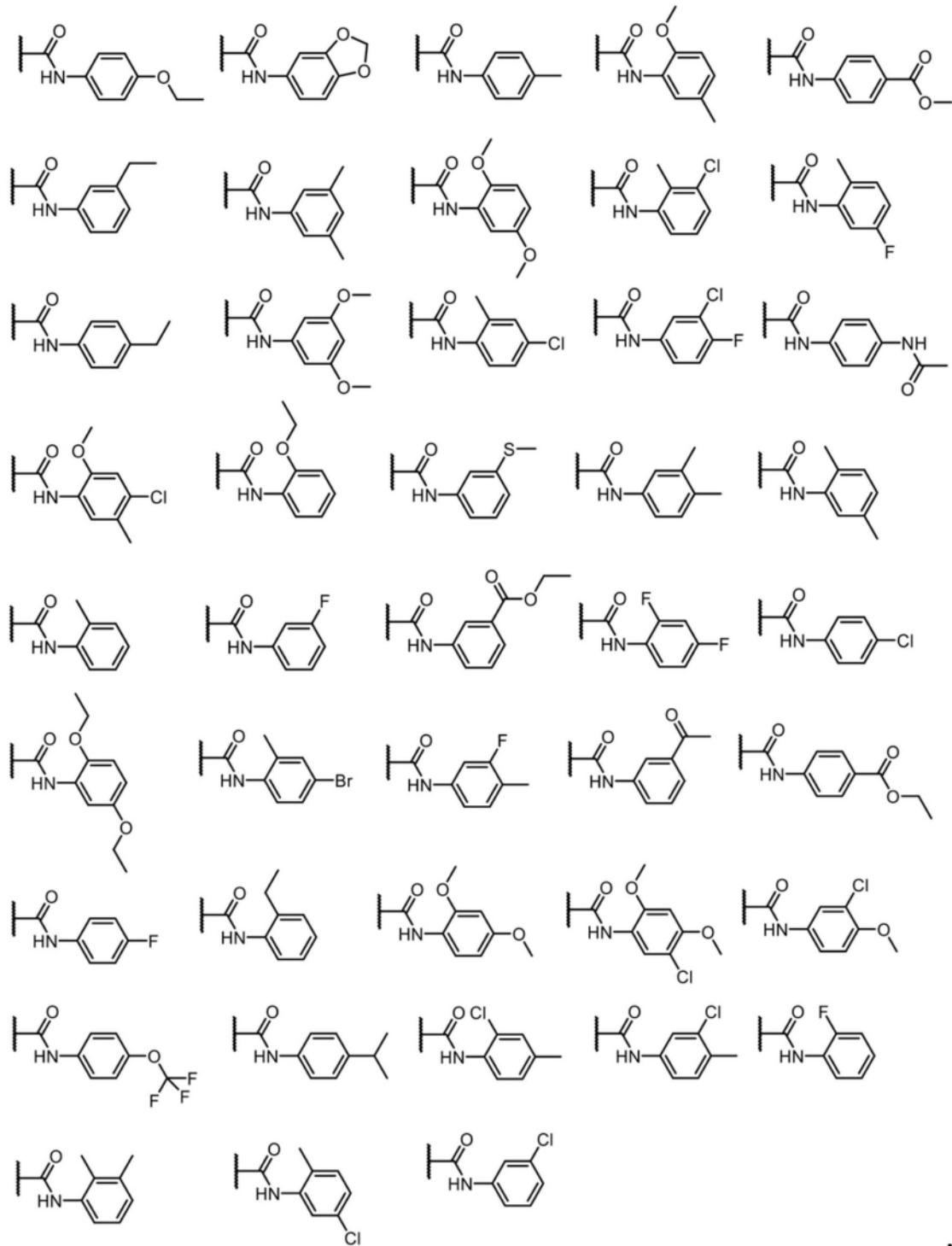
45. 如权利要求1至44中任一项所述的化合物,其中所述化合物是表1的化合物。

46. 如权利要求1至44中任一项所述的化合物,其中所述化合物不是表2的化合物。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的化合物,其中:



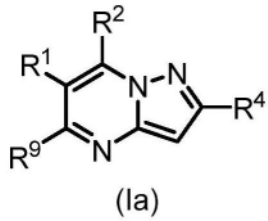
当R¹和R⁹是H且R⁴是下列中的任一个时:



则R²不为3,4-二甲氧基-苯基。

48. 一种药物组合物, 包含:

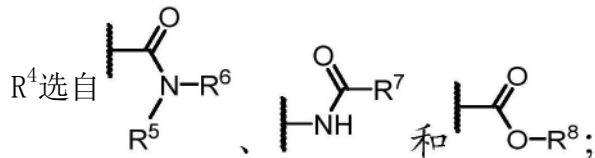
治疗有效量的式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体, 其中:

R¹选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基;

R²选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环, 并且芳基、杂芳基和杂环上的任取代基独立地选自:H、OH、NH₂、NO₂、OCF₃、CF₃、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基;



R⁵和R⁶独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环; 或R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R⁷选自NR⁵R⁶、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

R⁸选自H和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基; 以及

R⁹选自H和卤素; 和

药学上可接受的赋形剂。

49. 如权利要求48所述的药物组合物, 其中所述式(Ia)的化合物是如权利要求2至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

50. 如权利要求48至49中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物是眼用组合物, 且包含生理上可相容的眼用媒介物。

51. 如权利要求48至50中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物是水溶液。

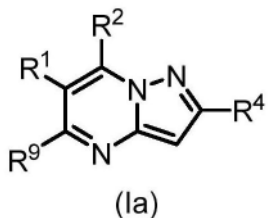
52. 一种化合物, 其用于调节囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR), 其中所述化合物是如权利要求1至47中的任一项所述。

53. 一种药物组合物, 其用于调节CFTR, 其中所述药物组合物是如权利要求48至51中的任一项所述。

54. 一种化合物,其用于抑制磷酸二酯酶4(PDE4),其中所述化合物是如权利要求1至47中的任一项所述。

55. 一种药物组合物,其用于抑制PDE4,其中所述药物组合物是如权利要求48至51中的任一项所述。

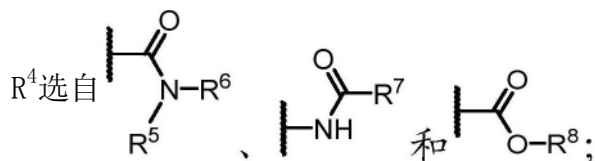
56. 一种调节CFTR的方法,所述方法包括使样本或生物体系与有效量的化合物接触以调节所述CFTR,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

R^1 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷氧基;

R^2 选自H、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1 - C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1 - C_5)烷氧基;



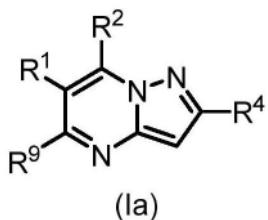
R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

R^8 选自H和任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基;以及

R^9 选自H和卤素。

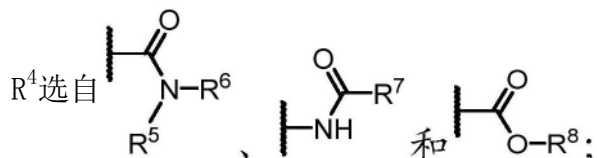
57. 一种抑制PDE4的方法,所述方法包括使样本或生物体系与有效量的抑制PDE的化合物接触以抑制PDE4,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

R^1 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基;

R^2 选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且芳基、杂芳基和杂环上的任取代基独立地选自:H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基;



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

R^8 选自H和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基;以及

R^9 选自H和卤素。

58. 如权利要求56或57所述的方法,其中所述样本是在体外的。

59. 如权利要求56或57所述的方法,其中所述生物体系是在体内的。

60. 一种治疗干眼症的方法,所述方法包括向受试者的眼睛施用治疗有效量的如权利要求1至47中任一项所述的化合物或治疗有效量的如权利要求50所述的眼用组合物。

61. 如权利要求60所述的方法,所述方法进一步包括鉴定罹患干眼症的受试者。

62. 如权利要求60所述的方法,所述方法进一步包括鉴定与所述干眼症相关的潜在疾病或病症。

63. 如权利要求60所述的方法,其中所述干眼症是由一种或多种选自由以下组成的组的疾病或病症引起:干燥性角膜结膜炎,年龄相关性干眼症,史蒂文斯-强森综合征,干燥综合征,眼瘢痕性类天疱疮,角膜损伤,感染,家族性植物神经失调综合征,先天性无泪症,营养失调或营养缺乏,药理副作用,隐形眼镜不耐症,导致腺体和组织破坏的眼部压力,自身免疫疾病,免疫缺陷疾病,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气、空中悬浮微粒,泪腺缺乏症,泪腺导管阻塞,睑板腺油脂缺乏症,眼睑开口病症,和眼表疾病(OSD)。

64. 如权利要求60所述的方法,其中所述干眼症是由干燥性角膜结膜炎、年龄相关性干眼症、史蒂文斯-强森综合征、干燥综合征、眼瘢痕性类天疱疮、角膜损伤、家族性植物神经失调综合征、或先天性无泪症引起。

65. 如权利要求60所述的方法,其中所述干眼症是由以下引起:营养失调或营养缺乏,

隐形眼镜不耐症,自身免疫疾病,免疫缺陷疾病,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气或空中悬浮微粒。

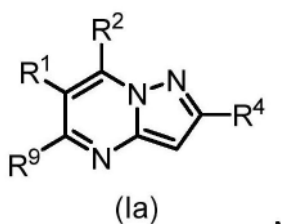
66. 如权利要求60至65中任一项所述的方法,其中在施用后所述受试者的一个或多个干眼症状减轻或缓解。

67. 如权利要求66所述的方法,其中所述一个或多个干眼症状选自干燥、灼烧、眼痒、畏光、异物感和砂砾感。

68. 如权利要求60至67中任一项所述的方法,其进一步包括评估施用后眼睛中天然泪膜的恢复。

69. 如权利要求60至68中任一项所述的方法,其中对眼睛局部施用所述化合物或眼用组合物。

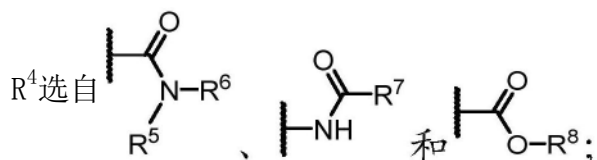
70. 一种治疗炎症性疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的化合物,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

R^1 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基;

R^2 选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基;



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

R^8 选自H和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基;以及

R^9 选自H和卤素。

71. 如权利要求70所述的方法,其中所述受试者患有炎症性疾病。

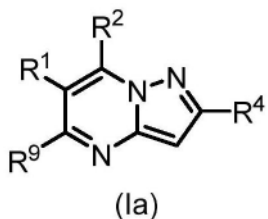
72. 如权利要求70或71所述的方法,其中所述炎性疾病是慢性炎性疾病。

73. 如权利要求70或71所述的方法,其中所述炎性疾病是急性炎性疾病。

74. 如权利要求70至73中任一项所述的方法,其中所述炎性疾病选自慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、炎性呼吸道疾病、银屑病、银屑病病症、特应性皮炎、炎性肠病(IBD)、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、神经炎症和结膜炎。

75. 如权利要求70至73中任一项所述的方法,其中该炎性疾病是炎性皮肤病。

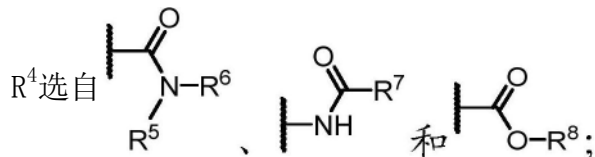
76. 一种治疗CFTR相关适应症的方法,包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的化合物,其中所述化合物为式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

R^1 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷氧基;

R^2 选自H、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1 - C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1 - C_2)烷氧基;



R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

R^8 选自H和任选地经取代的(C_1 - C_{10})烷基;以及

R^9 选自H和卤素。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述CFTR相关适应症选自慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、支气管炎、支气管扩张症、乳糜泻、便秘、胆汁淤积性肝病、慢性鼻窦炎和肝损伤。

78. 如权利要求56至77中任一项所述的方法,其中所述式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体是如权利要求1至47中的任一项所述。

79. 如权利要求78所述的方法,其中所述式(Ia)的化合物是表1或表2的化合物或其药

学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

80. 如权利要求78所述的方法,其中所述式(Ia)的化合物是表1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

CFTR调节剂化合物、组合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年10月23日提交的美国临时申请第63/104,979号的权益,其全部内容在此通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)是一种由CFTR基因编码的膜蛋白且编码引导氯离子跨细胞膜的ABC转运蛋白类离子通道蛋白。CFTR基因的某些突变可对氯离子通道功能产生不利影响,导致许多器官(诸如肺和胰腺)中上皮流体转运的失调,从而导致囊性纤维化。此外,野生型CFTR蛋白可通过直接活化机制进行调节,但其不适当的活化可导致分泌性腹泻(诸如霍乱)。

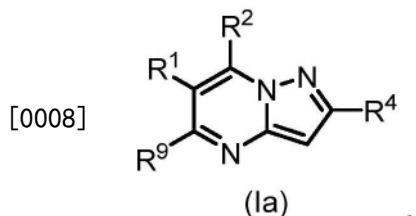
[0004] 野生型CFTR的活化剂因用于便秘和干眼症的促分泌疗法以及肝、胰腺和呼吸道疾患的临床适应症而受到关注。CFTR抑制剂因用于治疗某些分泌性腹泻和多囊肾病而受到关注。

[0005] 磷酸二酯酶4(PDE4)是负责水解环磷酸腺苷(cAMP)的关键酶,该环磷酸腺苷是控制多种促炎和抗炎介质的细胞内信使。胞内cAMP水平升高可由对PDE4的抑制引起,且通过阻断免疫细胞的募集和促炎介质的释放而具有显著抗炎效应。造血细胞(诸如树突细胞、T细胞、巨噬细胞和单核细胞)受PDE4控制。

发明内容

[0006] 本发明提供了CFTR调节剂化合物和包含所述化合物的组合物。本发明还提供了使用所述化合物和组合物调节CFTR的方法、用于治疗眼部疾病或疾患的方法以及用于治疗CFTR相关适应症的方法。本发明还提供了抑制PDE4的化合物和包含所述化合物的组合物。在一些实施方案中,本发明的PDE4抑制剂化合物是能够活化目标CFTR的抗炎化合物。本发明还提供了使用所述化合物和组合物抑制PDE4、治疗炎性疾病或疾患以及治疗PDE4相关适应症的方法。本发明还提供了所述化合物和组合物的制备方法,和所述化合物的合成前体。

[0007] 在第一方面,本发明提供了式(Ia)的化合物:

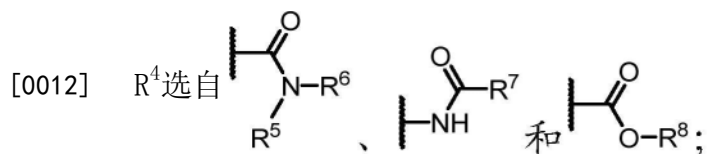


[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

[0010] R^1 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基;

[0011] R^2 选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且该芳基、杂芳基和杂环上的任

选取代基独立地选自：H、OH、NH₂、NO₂、OCF₃、CF₃、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基；



[0013] R⁵和R⁶独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0014] 或R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0015] R⁷选自NR⁵R⁶、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

[0016] R⁸选自H和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基；以及

[0017] R⁹选自H和卤素。

[0018] 在第二方面，本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物包含化合物(例如，如本文描述，式(Ia)至式(Ie)的化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，该药物组合物是眼用组合物。

[0019] 在第三方面，本发明提供了一种调节囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)的方法，该方法包括使包含目标CFTR的样本或生物体系与有效量的调节CFTR的化合物(例如，如本文描述，式(Ia)至式(Ie)的化合物)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体接触，以调节CFTR。

[0020] 在第四方面，本发明提供了一种活化囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的调节CFTR的化合物(例如，如本文描述，式(Ia)至式(Ie)的化合物)或如本文描述的眼用组合物(例如，如本文描述，包含式(Ia)至式(Ie)的化合物的组合物)。

[0021] 在第五方面，本发明提供了一种抑制PDE4的方法，该方法包括使包含目标PDE4的样本或生物体系与有效量的抑制PDE4的化合物(例如，如本文描述，式(Ia)至式(Ie)的化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体接触，以抑制PDE4。

[0022] 在第六方面，本发明提供了一种治疗干眼症或CFTR相关适应症的方法，该方法包括向受试者的眼睛施用治疗有效量的如本文描述的化合物和/或眼用组合物(例如，如本文描述，包括式(Ia)至式(Ie)的化合物的组合物)。在一些实施方案中，该治疗干眼症的方法进一步包括鉴定罹患干眼症的受试者，或鉴定与该干眼症相关的潜在疾病或病症。在一些实施方案中，该受试者可为患有干眼症或症状，或CFTR相关适应症的人类受试者。

[0023] 在第七方面，本发明提供了一种治疗炎症性疾病或PDE4相关适应症的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的抑制PDE4的化合物(例如，如本文描述，式(Ia)至式(Ie)的化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体，或包含其的药物组

合物。在一些实施方案中,该受试者可患有炎性疾病或PDE4相关适应症的人类受试者。

附图说明

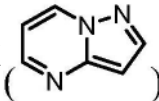
[0024] 本发明的这些和其他特征、方面和优点将通过以下描述和附图得到更好的理解,其中:

[0025] 图1显示了小鼠泪液体积减少的体内研究的研究时间表。

具体实施方式

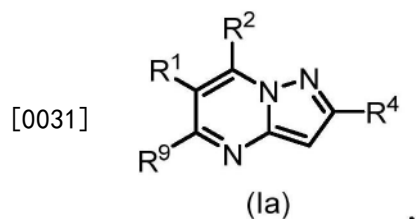
[0026] 5.1. CFTR调节剂和/或PDE4抑制剂化合物

[0027] 如上文总结,本发明提供了用于调节CFTR的化合物和组合物。本发明还提供了用于抑制PDE4的化合物和组合物。在一些实施方案中,本发明的化合物具有调节CFTR和/或抑制PDE4的活性。在一些实施方案中,本发明的PDE4抑制剂化合物是能够活化目标CFTR的抗炎化合物。

[0028] 化合物可包括吡唑并[1,5-a]嘧啶  的稠合双环核心结构。

[0029] 在本发明的化合物中,含有吡唑并[1,5-a]嘧啶核心的化合物可于该核心结构的2位被任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环取代基所取代,于该核心结构的5位被卤素取代,于该核心结构的6位被卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基取代基所取代,以及于该核心结构的7位被任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环所取代。在如本文描述的多个实施方案中,该核心结构的一或多个位置上的任选地经取代的取代基可任选地被进一步取代。具有如本文所述的此经取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶核心结构的化合物可具有所需的调节CFTR和抑制PDE4的活性且被发现可用于多种应用中。

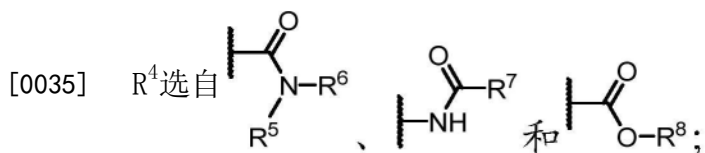
[0030] 因此,在第一方面,本发明提供了式(Ia)的化合物:



[0032] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

[0033] R¹选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基;

[0034] R²选自任选地经取代的H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,并且所述芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、NH₂、NO₂、OCF₃、CF₃、-卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基;



[0036] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0037] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

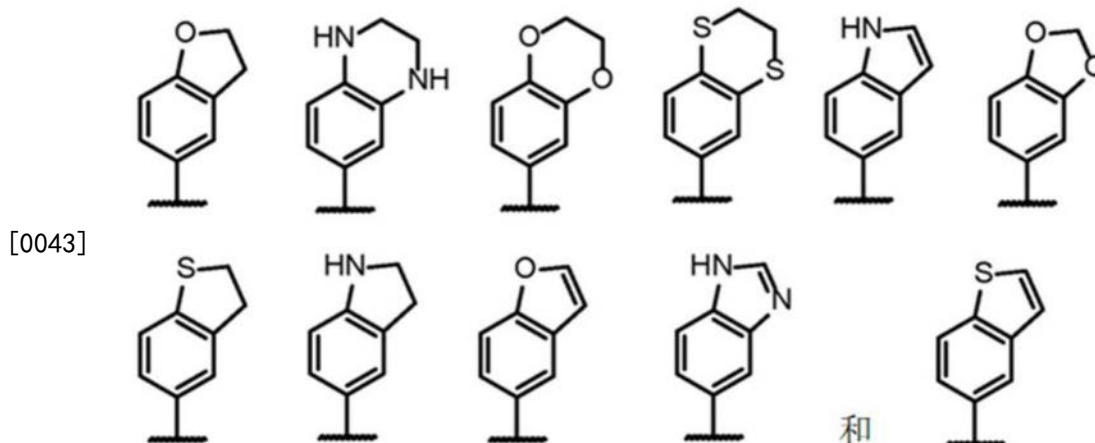
[0038] R^8 选自H和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基;以及

[0039] R^9 选自H和卤素。

[0040] 在式(Ia)的一些实施方案中, R^2 是经取代的芳基。在某些情况下, R^2 是单取代的芳基。在某些情况下, R^2 是二取代的芳基。在某些情况下, R^2 是三取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基或该三取代的芳基中的取代基彼此相邻。在某些情况下,该二取代的芳基是2,3-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是3,4-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是4,5-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是5,6-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是2,4-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是2,5-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是2,6-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是3,5-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是3,6-二取代的芳基。在某些情况下,该二取代的芳基是4,6-二取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,3,4-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是3,4,5-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是4,5,6-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,3,5-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,3,6-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,4,5-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,4,6-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是2,5,6-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是3,4,6-三取代的芳基。在某些情况下,该三取代的芳基是3,5,6-三取代的芳基。

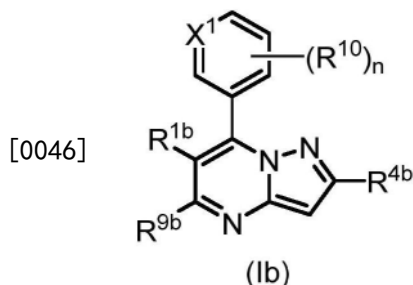
[0041] 在式(Ia)的一些实施方案中, R^2 是任选地经取代的杂芳基。在另一实施方案中, R^2 选自任选地经取代的呋喃基(例如,2-呋喃基)和任选地经取代的噻吩(例如,2-噻吩基)。在另一实施方案中, R^2 是任选地经取代的苯并稠合杂环。

[0042] 在式(Ia)的一些实施方案中, R^2 是选自以下的杂环:



[0044] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, R^2 是任选地经取代的苯基或任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, R^2 是具有 1 至 3 个取代基的经取代的苯基或具有 1 至 3 个取代基的经取代的杂芳基。在某些情况下, R^2 是 3-取代的苯基。在某些情况下, R^2 是 4-取代的苯基。在某些情况下, R^2 是二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基上的取代基彼此相邻。在某些情况下, 该二取代的苯基是 2,3-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 3,4-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 4,5-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 5,6-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 2,4-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 2,5-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 2,6-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 3,5-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 3,6-二取代的苯基。在某些情况下, 该二取代的苯基是 4,6-二取代的苯基。在某些情况下, R^2 是三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,3,4-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 3,4,5-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 4,5,6-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,3,5-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,3,6-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,4,5-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,4,6-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 2,5,6-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 3,4,6-三取代的苯基。在某些情况下, 该三取代的苯基是 3,5,6-三取代的苯基。

[0045] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, 其中 R^2 是任选地经取代的苯基或任选地经取代的杂芳基, 该化合物是式 (Ib) 的化合物:

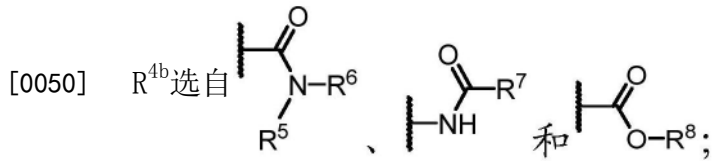


[0047] 其中:

[0048] X^1 是 CR^{10} 或 N;

[0049] R^{1b} 选自 H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基、和任选地经

取代的 (C₁-C₁₀) 烷氧基;



[0051] R⁵和R⁶独立地选自H、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;或R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0052] R⁷选自NR⁵R⁶、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

[0053] R⁸选自H和任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基;

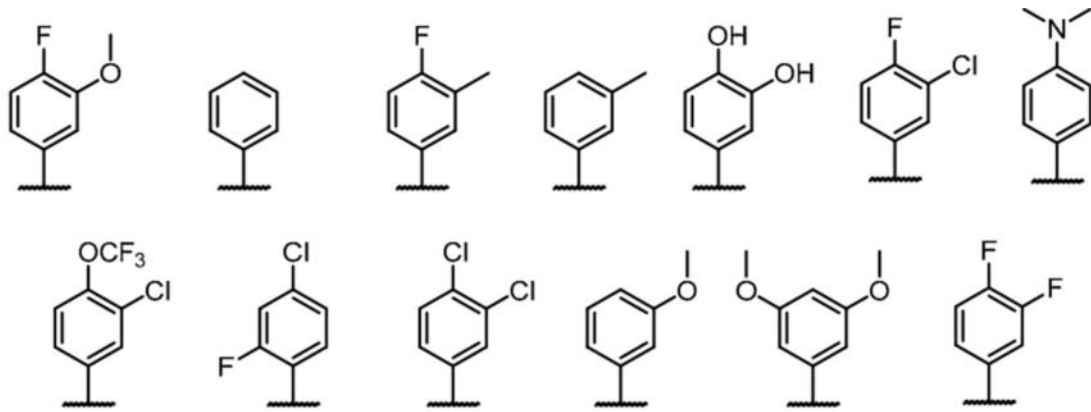
[0054] R^{9b}选自H和卤素;

[0055] 每个R¹⁰和R^{10'}独立地选自H、OH、NH₂、NO₂、卤素、任选地经取代的 (C₁-C₆) 烷基、任选地经取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、和经取代的氨基;以及

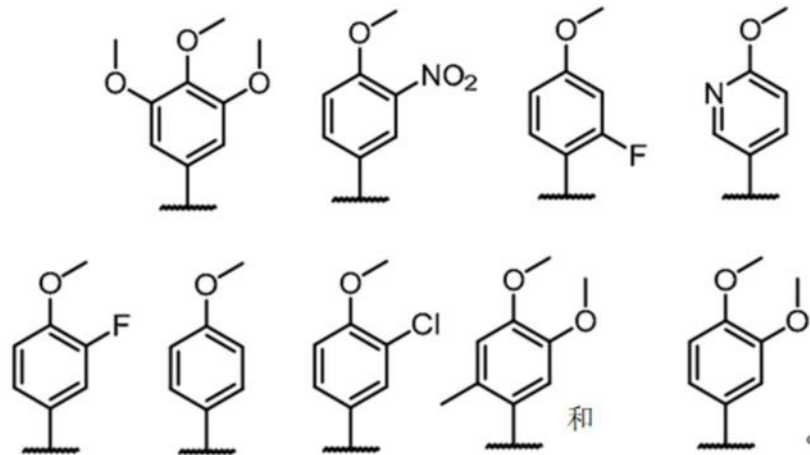
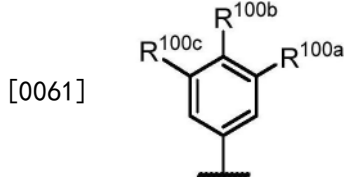
[0056] n是0至4。

[0057] 在式 (Ib) 的化合物的一些实施方案中,每个R¹⁰和R^{10'}独立地选自H、OH、CH₃、CF₃、OCF₃、OCH₃、NO₂、F、Cl和二甲胺。

[0058] 在式 (Ia) 或 (Ib) 的一些实施方案中,R²选自:



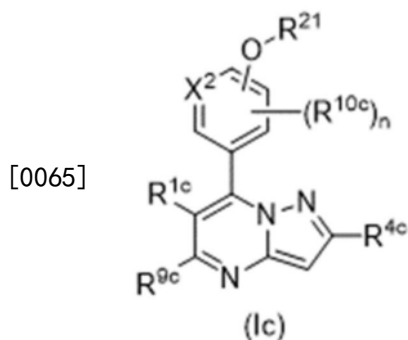
[0059]

[0060] 在式(Ia)的一些实施方案中, R^2 是:

[0062] 其中:

[0063] 每个 R^{100a} 至 R^{100c} 独立地选自 H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1 - C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1 - C_6) 烷氧基、和经取代的氨基; 并且 R^{100a} 、 R^{100b} 和 R^{100c} 中的至少一个不为 H。在某些实施方案中, R^{100a} 至 R^{100c} 独立地选自 H、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1 - C_3) 烷基和任选地经取代的 (C_1 - C_3) 烷氧基。在某些实施方案中, R^{100a} 至 R^{100c} 中的每个是不同的基团。在某些实施方案中, R^{100a} 至 R^{100c} 中的每个是不同的且独立地选自 H、卤素、 NO_2 、甲氧基和甲基。在某些实施方案中, R^{100a} 至 R^{100c} 中的每个是相同的, 且不为 H。在某些情况下, R^{100a} 至 R^{100c} 中的每个是 (C_1 - C_3) 烷氧基。在某些情况下, R^{100a} 至 R^{100c} 中的每个是甲氧基。在某些情况下, R^{100a} 至 R^{100c} 中的两个是 (C_1 - C_3) 烷氧基, 且 R^{100a} 至 R^{100c} 中的另一个是 H。在某些情况下, R^{100a} 至 R^{100c} 中的两个是甲氧基, 且 R^{100a} 至 R^{100c} 中的另一个是 H。在某些情况下, R^{100a} 和 R^{100b} 中的每个是 (C_1 - C_3) 烷氧基, 且 R^{100c} 是 H。在某些情况下, R^{100a} 和 R^{100b} 中的每个是甲氧基, 且 R^{100c} 是 H。

[0064] 在式(Ib)的一些实施方案中, 该化合物是式(Ic)的化合物:

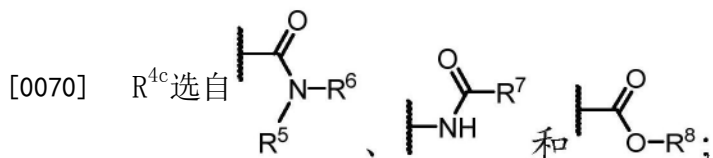


[0066] 其中：

[0067] X^2 是 $CR^{10c'}$ 或N；

[0068] R^{21} 选自H、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的酰基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0069] R^{1c} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基；



[0071] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0072] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

[0073] R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

[0074] R^{9c} 选自H和卤素；

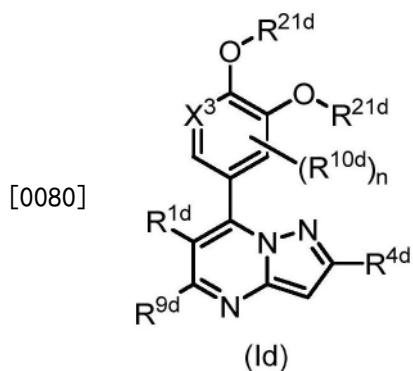
[0075] 每个 R^{10c} 和 $R^{10c'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、和经取代的氨基；以及

[0076] n 是0至3。

[0077] 在式(Ic)的一些实施方案中， R^{21} 是H、或任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基。在式(Ic)的一些实施方案中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 烷基。在式(Ic)的一些实施方案中， R^{21} 是甲基。

[0078] 在式(Ic)的一些实施方案中， $-O-R^{21}$ 于对位连接至苯环。在式(Ic)的一些实施方案中， $-O-R^{21}$ 于间位连接至苯环。

[0079] 在式(Ic)的某些实施方案中，该化合物是式(Id)的化合物：

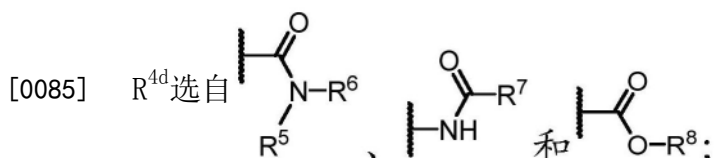


[0081] 其中：

[0082] X^3 是 $CR^{10d'}$ 或N；

[0083] 每个 R^{21d} 独立地选自H、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的酰基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0084] R^{1d} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基；



[0086] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0087] 或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0088] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

[0089] R^8 选自H和任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基；

[0090] R^{9d} 选自H和卤素；

[0091] 每个 R^{10d} 和 $R^{10d'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、任选地经取代的(C_1-C_6)烷氧基、和经取代的氨基；以及n是0至2。

[0092] 在式(Id)的一些实施方案中,每个 R^{21d} 独立地是H、或任选地经取代的(C_1-C_6)烷基。在式(Id)的一些实施方案中,每个 R^{21d} 独立地是(C_1-C_6)烷基。在式(Id)的一些实施方案中,每个 R^{21d} 是甲基。

[0093] 在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$ 。在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是CH。在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$,其中 $R^{10d'}$ 是任选地经取代的(C_1-C_6)烷氧基。在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$,其中 $R^{10d'}$ 是 $-OCH_3$ 。在式(Id)的某些实施方案中, $R^{10d'}$ 是 $-OCH_3$ 。

并且n是0。

[0094] 在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是N。

[0095] 在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$ 。在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$, n是0。在式(Id)的某些实施方案中, X^3 是 $CR^{10d'}$, 并且n是1。在式(Id)的某些实施方案中,当n是1或2时,每个 R^{10d} 独立地选自卤素、和任选地经取代的(C_1-C_6)烷基。

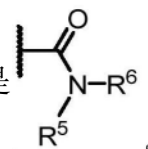
[0096] 在式(Id)的某些实施方案中,每个 R^{21d} 是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基, X^3 是 $CR^{10d'}$, n是0或1,并且 R^{10d} 和 $R^{10d'}$ 独立地是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基或卤素。

[0097] 在式(Id)的某些实施方案中,每个 R^{21d} 是甲基, X^3 是 $CR^{10d'}$,其中 $R^{10d'}$ 是 $-OCH_3$,并且n是0。

[0098] 在式(Id)的某些实施方案中,每个 R^{21d} 是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基, X^3 是CH,n是1,并且 R^{10d} 是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基或卤素。在式(Id)的某些实施方案中,每个 R^{21d} 是甲基, X^3 是CH,并且n是1,其中该 R^{10d} 是位于邻位的甲基。

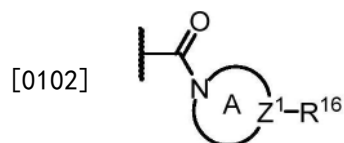
[0099] 在式(Id)的一些实施方案中,每个 R^{21d} 是甲基,并且n是0。

[0100] 在式(Ia)至(Id)的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个是



(Id)的一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以提供任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})杂环或双环的(C_4-C_{10})杂环。

[0101] 在式(Ia)至(Id)的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个是



[0103] 其中:

[0104] 环A是任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})杂环或双环的(C_4-C_{10})杂环;

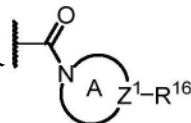
[0105] Z^1 是 CR^{14} 或N,其中 R^{14} 选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;以及

[0106] R^{16} 选自H、卤素、 $-OR^{22a}$ 、 $-C(O)R^{22b}$ 、 $-CO_2R^{22c}$ 、和 $-C(O)NR^{50}R^{60}$ 、 $-NR^{50}R^{60}$ 、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基;

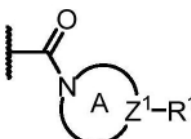
[0107] R^{22a} 、 R^{22b} 和 R^{22c} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;以及

[0108] R^{50} 和 R^{60} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

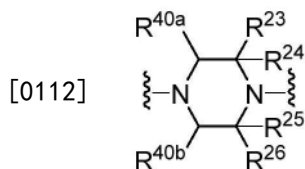
[0109] 或 R^{50} 和 R^{60} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的杂环或任选地经取代的杂芳基。

[0110] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, 当 R^4 至 R^{4d} 中的任一个  并且A环

是哌啶时, 则 R^{16} 包含至少一个选自以下的环状基团: 任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环。在某些情况下, 该A环是哌啶并且 R^{16} 包含任选地经取代的芳基。在某些情况下, 该任选地经取代的芳基是任选地经取代的苯基。在某些情况下, 该A环是哌啶并且 R^{16} 包含任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, 该A环是哌啶并且 R^{16} 包含任选地经取代的碳环。在某些情况下, 该A环是哌啶并且 R^{16} 包含任选地经取代的杂环。

[0111] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, 当 R^4 至 R^{4d} 中的任一个  时, 该A

环是任选地经取代的哌嗪、吡咯烷或氮杂环丁烷。在某些情况下, 该A环是:



[0113] 其中:

[0114] R^{23} 至 R^{26} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环; 或

[0115] R^{23} 至 R^{24} 和 R^{25} 至 R^{26} 中的一个或两个与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成任选地经取代的碳环或任选地经取代的杂环; 以及

[0116] R^{40a} 和 R^{40b} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环。

[0117] 在一些实施方案中, R^{23} 选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基和任选地经取代的环烷基; 且 R^{24} 至 R^{26} 、 R^{40a} 和 R^{40b} 各自为H。在某些情况下, R^{23} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下, R^{23} 是甲基。在某些情况下, R^{23} 是乙基。在某些情况下, R^{23} 是丙基。在某些情况下, R^{23} 是异丙基。在一些实施方案中, R^{23} 是 (C_1-C_6) 环烷基。在某些情况下, R^{23} 是环丙基。在某些情况下, R^{23} 是环丁基。在某些情况下, R^{23} 是环戊基。在某些情况下, R^{23} 是环己基。

[0118] 在A环的某些实施方案中, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基和任选地经取代的环烷基; 且 R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的另一个是H, 并且 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{40a} 各自为H。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是甲基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是乙基。在某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是丙基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是异丙基。在A环的一些实施方案中, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是 (C_1-C_6) 环烷基。在A

环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是环丙基。在某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是环丁基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是环戊基。在A环的某些情况下, R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个是环己基。

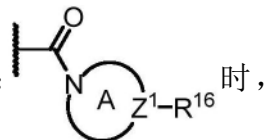
[0119] 在A环的某些实施方案中, R^{23} 和 R^{25} 各自独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基和任选地经取代的环烷基; 并且 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{40a} 至 R^{40b} 各自为H。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为甲基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为乙基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为丙基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为异丙基。在A环的一些实施方案中, R^{23} 和 R^{25} 均为 (C_1-C_6) 环烷基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为环丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为环丁基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为环戊基。在A环的某些情况下, R^{23} 和 R^{25} 均为环己基。

[0120] 在A环的某些实施方案中, R^{23} 和 R^{40b} 各自独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基和任选地经取代的环烷基; 并且 R^{24} 至 R^{26} 和 R^{40a} 各自为H。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为甲基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为乙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为异丙基。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{40b} 均为 (C_1-C_6) 环烷基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为环丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为环丁基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为环戊基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{40b} 均为环己基。

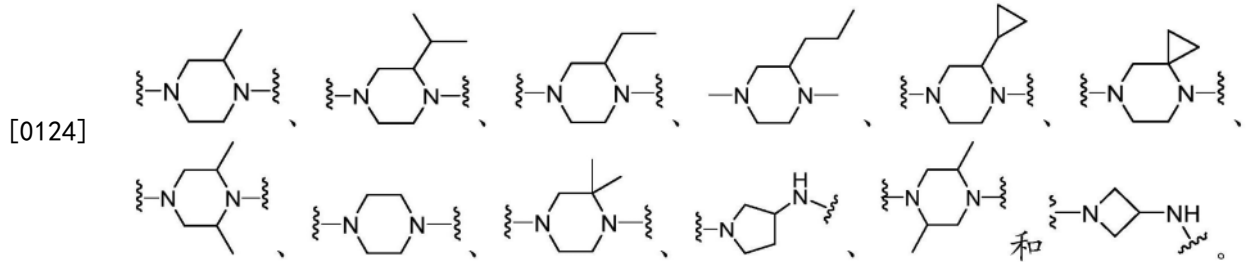
[0121] 在A环的某些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 各自独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基和任选地经取代的环烷基; 并且 R^{25} 至 R^{26} 、 R^{40a} 和 R^{40b} 各自为H。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为甲基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为乙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为异丙基。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 均为 (C_1-C_6) 环烷基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为环丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为环丁基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为环戊基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 均为环己基。

[0122] 在A环的某些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成碳环; 并且 R^{25} 至 R^{26} 、 R^{40a} 和 R^{40b} 各自为H。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成 (C_1-C_6) 环烷基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环丙基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环丁基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环戊基。在某些情况下, R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环己基。

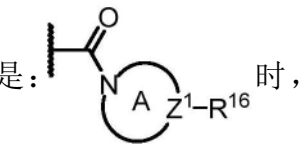
[0123] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, 当 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是:

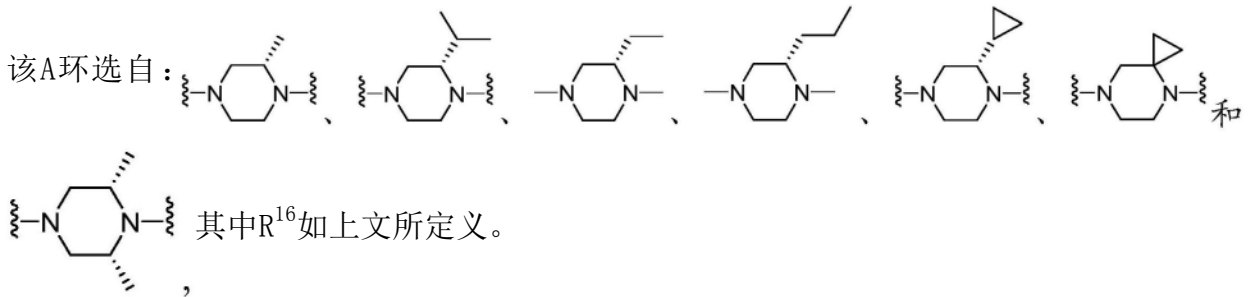


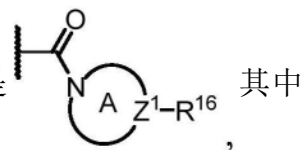
该A环选自:



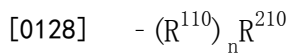
[0125] 在一些实施方案中, R^{16} 选自 H、卤素、 $-OR^{22a}$ 、 $-C(O)R^{22b}$ 、 $-CO_2R^{22c}$ 、和 $-C(O)NR^{50}R^{60}$ 、 $-NR^{50}R^{60}$ 、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基, 其中 R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{22c} 、 R^{50} 和 R^{60} 如上文所定义。

[0126] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, 当 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是:  时,

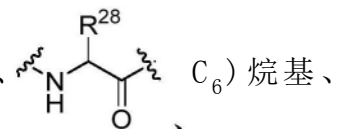


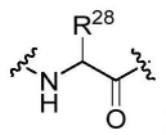
[0127] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个是  其中

R^{16} 是:



[0129] 其中:

[0130] 每个 R^{110} 独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6) 烷基、

 R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自 H 和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基; 并且 n 至 n^5 各自独立

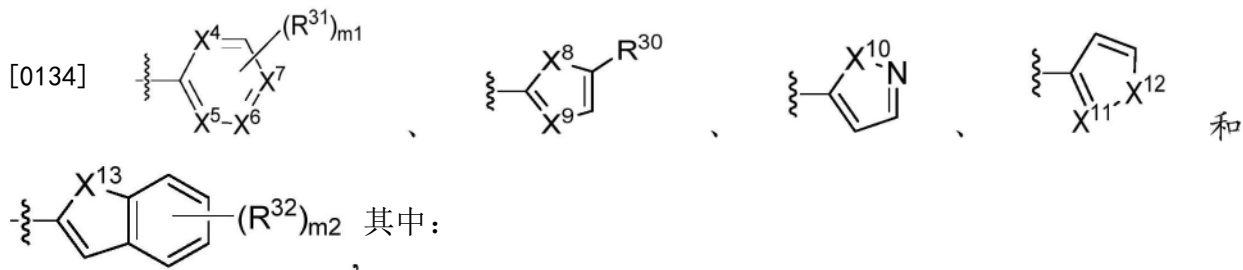
地是 0 至 3; 以及

[0131] R^{210} 选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。

[0132] 在一些实施方案中, R^{110} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-SO_2-$; 并且 R^{210} 选自任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)O-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的

芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)NH-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-S(O)-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-SO_2-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)O-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)NH-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-S(O)-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, R^{110} 是 $-SO_2-$ 并且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。

[0133] 在一些实施方案中, R^{210} 选自:



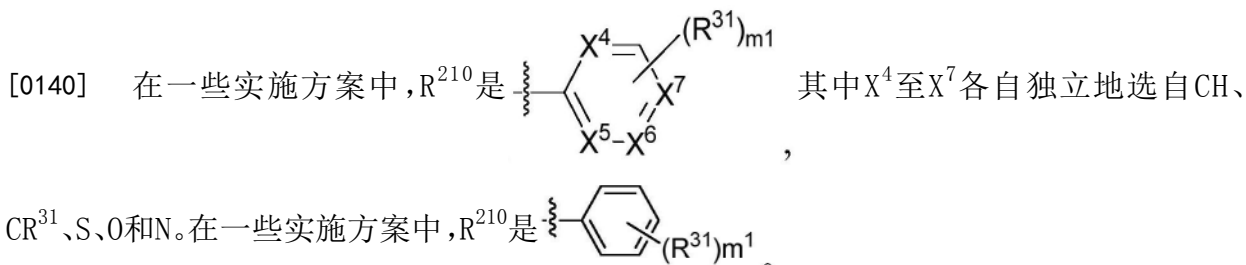
[0135] X^4 至 X^7 、 X^9 和 X^{11} 各自独立地选自 CH 、 CR^{31} 、 S 、 O 和 N ;

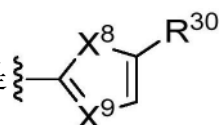
[0136] X^8 、 X^{10} 、 X^{12} 和 X^{13} 各自独立地选自 S 、 O 和 NR^{29} ;

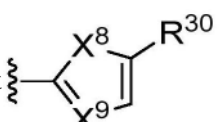
[0137] R^{29} 选自 H 和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基;

[0138] R^{30} 至 R^{32} 各自独立地选自 H 、卤素、 OH 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环; 并且

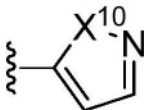
[0139] m^1 至 m^2 各自独立地是 0 至 5 。

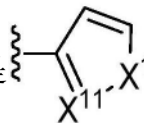


[0141] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^9 选自 CH 、 CR^{31} 、 S 、 O 和 N ; 并且 X^8 选自 S 、 O 和 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在 R^{210} 的一些实施方案中, X^9 是 CH 、 CR^{31} 、 S 、 O 和 N ; 并且 X^8 选自 S 、 O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^9 是 CH , 且 X^8 是 S 。在某些情况下, R^{30} 是 H 。在某些情况下, R^{30} 是甲基。在一些实施方案中, X^9 是 CH , X^8 是 S 并且 R^{30} 是 H 。在某些情况下, X^9 是 CH , X^8 是 NR^{29} 并且 R^{30} 是 H 。在某些情况下, X^9 是 CH , 并且 X^8 是 NH 。在某些情况下, X^9 是 CH , X^8 是 O 并且 R^{30} 是 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, X^9 是 CH , X^8 是 O 并且 R^{30} 是甲基。

[0142] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^9 是 N , 并且 X^8 选自 S 、 O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^8 是 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是 H 。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在某些情况下, X^8 是 O 。

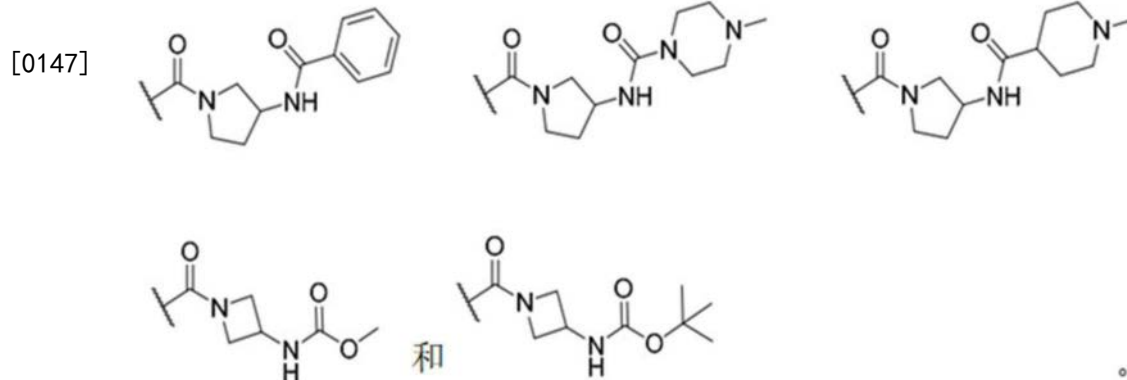
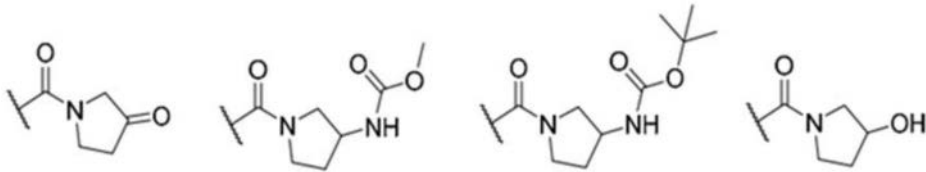
在某些情况下, X^8 是 S。

[0143] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{10} 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^{10} 是 O。在某些情况下, X^{10} 是 S。在某些情况下, X^{10} 是 NR^{29} , 其中 R^{29} 是 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, R^{29} 是 H。在某些情况下, R^{29} 是甲基。

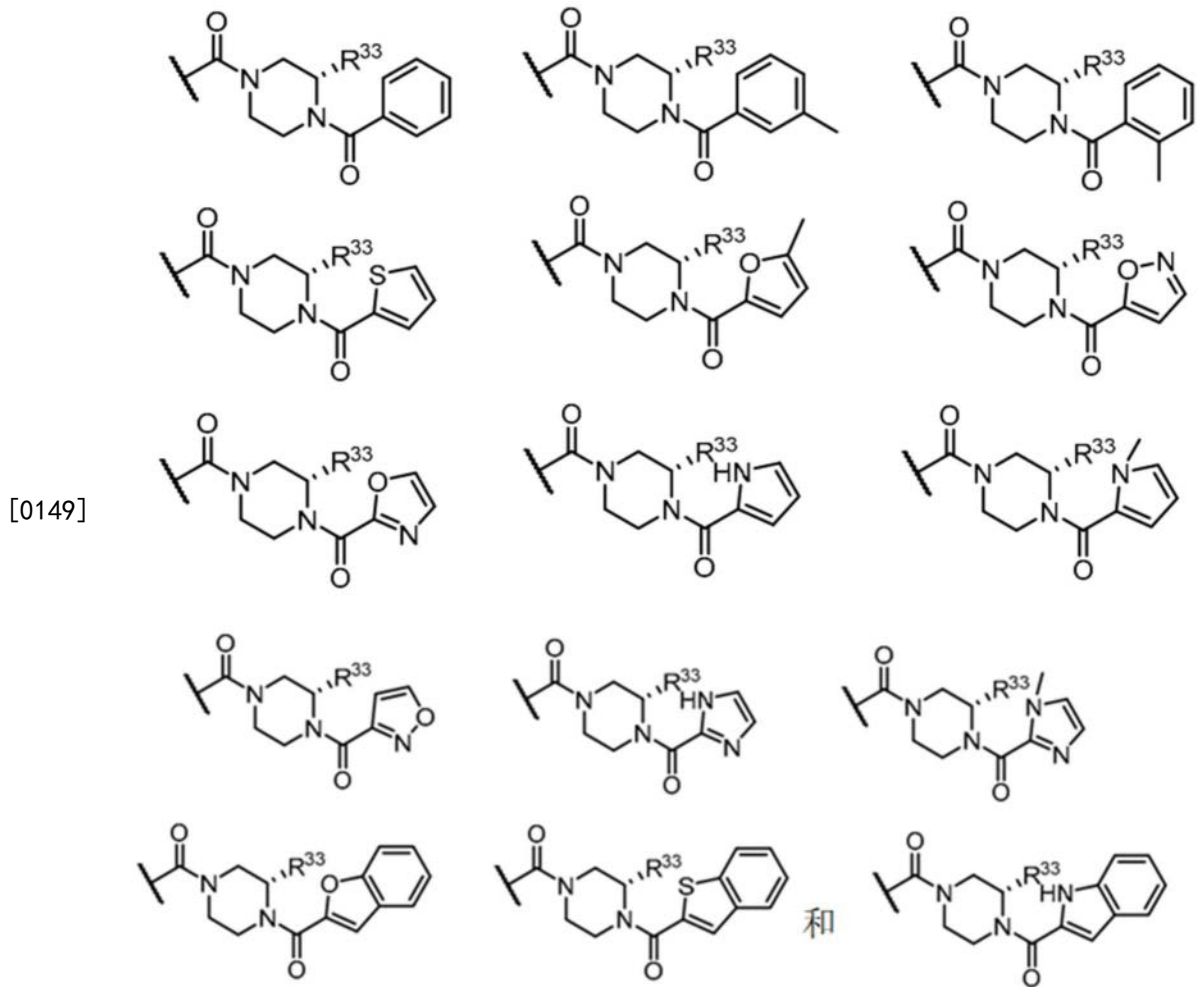
[0144] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{11} 选自 CH、 CR^{31} 、S、O 和 N, 并且 X^{12} 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^{11} 是 N。在某些情况下, X^{12} 是 O 或 S。在某些情况下, X^{11} 是 N, 并且 X^{12} 是 O。在某些情况下, X^{11} 是 N, 并且 X^{12} 是 S。

[0145] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{13} 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^{13} 是 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是 H。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在某些情况下, X^{13} 是 S。在某些情况下, X^{13} 是 O。

[0146] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自:



[0148] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自:

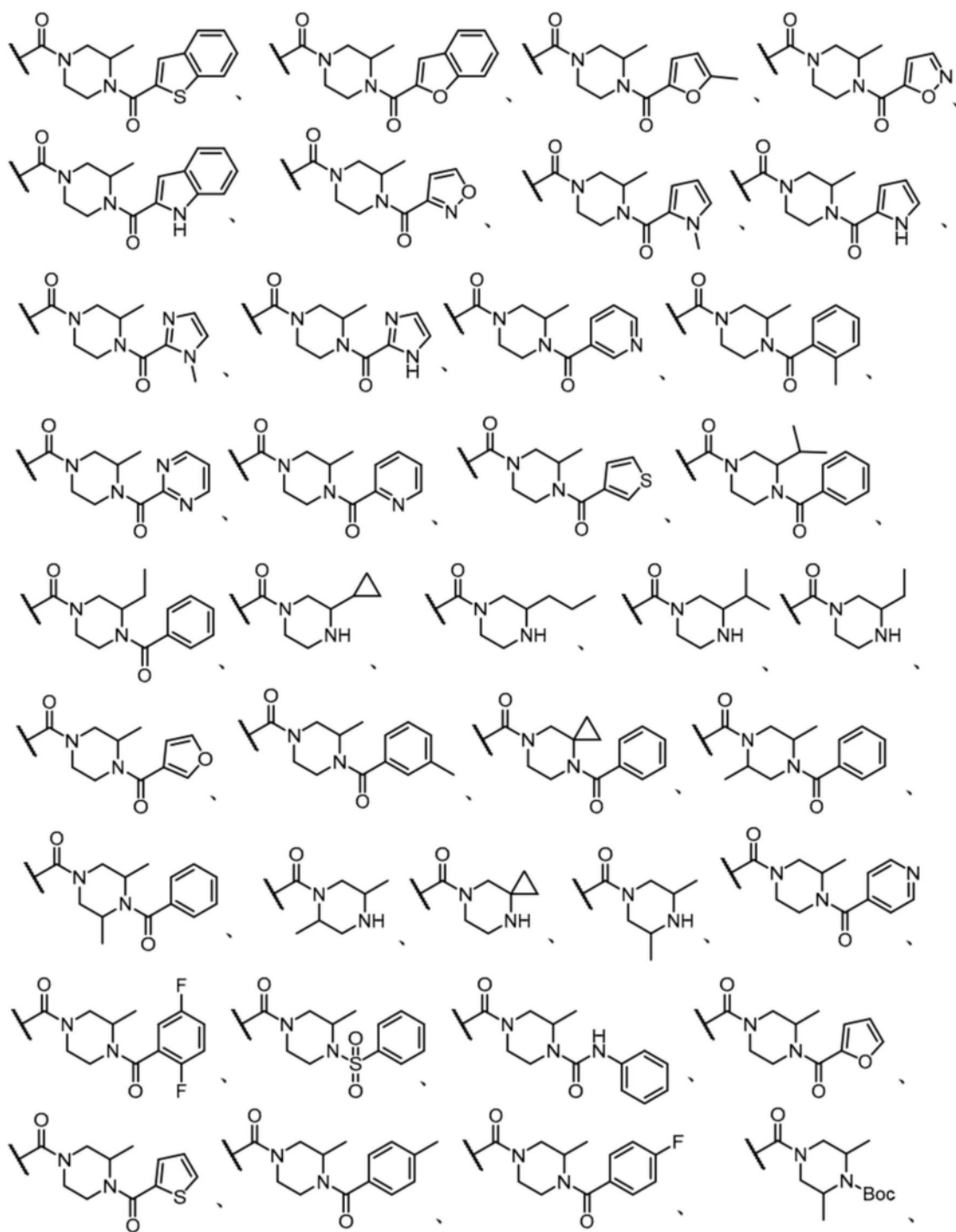


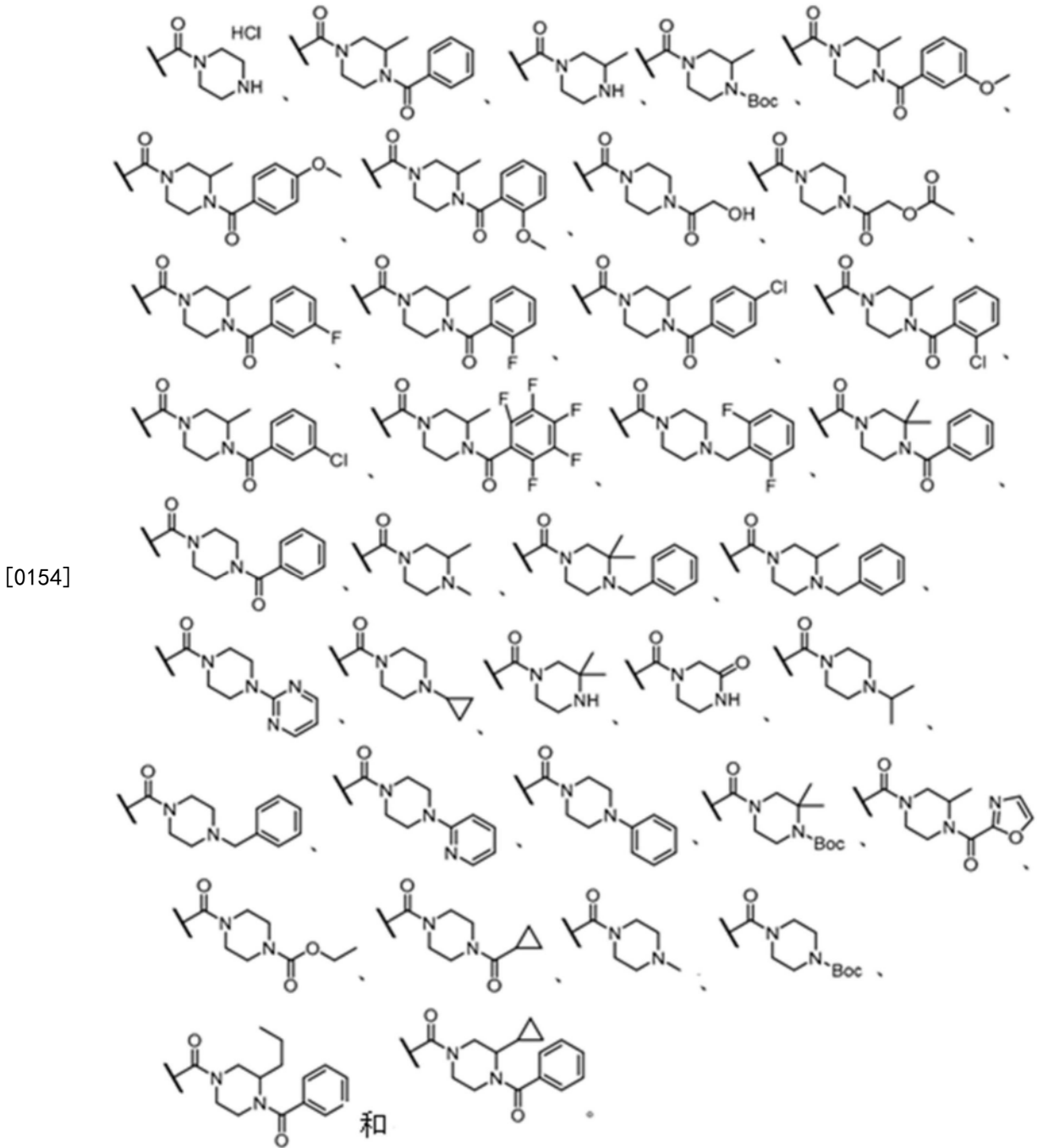
[0150] 其中：

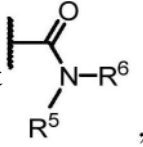
[0151] 每个 R^{33} 独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基和任选地经取代的环烷基。在某些情况下,每个 R^{33} 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下,每个 R^{33} 是甲基。在某些情况下,每个 R^{33} 是乙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是丙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是异丙基。在一些实施方案中,每个 R^{33} 独立地选自(C_1-C_6)环烷基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环丙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环丁基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环戊基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环己基。

[0152] 在式(Ia)至(Id)的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自：

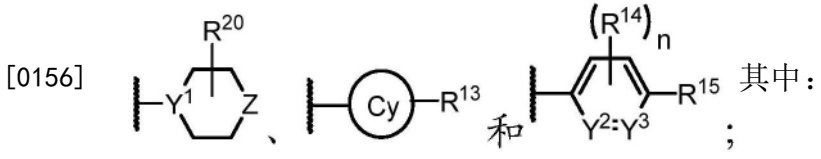
[0153]





[0155] 在式 (Ia) 至 (Id) 的一些实施方案中, R^4 至 R^{4d} 中的任一个是  R^5 是 H 或 Me,

并且 R^6 选自:




[0157] Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地选自 CR^{14} 和 N;

[0158] Z 选自 O、S、 CHR^{11} 和 NR^{12} ;

[0159] n是0至4;

[0160] R^{11} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2a} 、 $C(O)R^{2b}$ 、 CO_2R^{2c} 、 $C(O)NR^5R^6$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、和任选地经取代的杂环;

[0161] R^{12} 选自H、 NH_2 、卤素、 $C(O)R^{2d}$ 、 CO_2R^{2e} 、 $C(O)NR^5R^6$ 、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷基;

[0162]  选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基-环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})碳环或双环的(C_4-C_{10})碳环、和任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})杂环或双环的(C_4-C_{10})杂环;

[0163] R^{13} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2f} 、 $C(O)R^{2g}$ 、 CO_2R^{2h} 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、和任选地经取代的杂环;

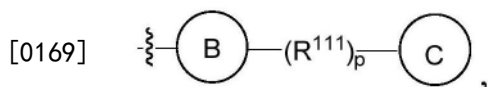
[0164] R^{14} 选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;

[0165] R^{15} 选自H、卤素、 $NHC(O)R^{2i}$ 、 OR^{2j} 、 $C(O)R^{2k}$ 、 $OC(O)R^{2l}$ 、 CO_2R^{2m} 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环;

[0166] R^{20} 选自H、卤素、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;以及

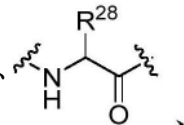
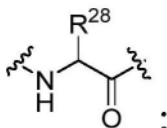
[0167] R^{2a} 至 R^{2m} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,以及烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、-卤素、杂环、杂芳基、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基。

[0168] 在一些实施方案中, R^6 选自:



[0170] 其中:

[0171] 环B和环C各自独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;

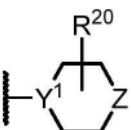
[0172] 每个 R^{111} 独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、、 $-C(O)(R^{111a})p^1$ 、 $-C(O)O(R^{111b})p^2$ 、 $-S(O)(R^{111c})p^3$ 、 $-SO_2(R^{111d})p^4$ 、和 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$;其中 R^{111a} 至 R^{111e} 各自独立地是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、;

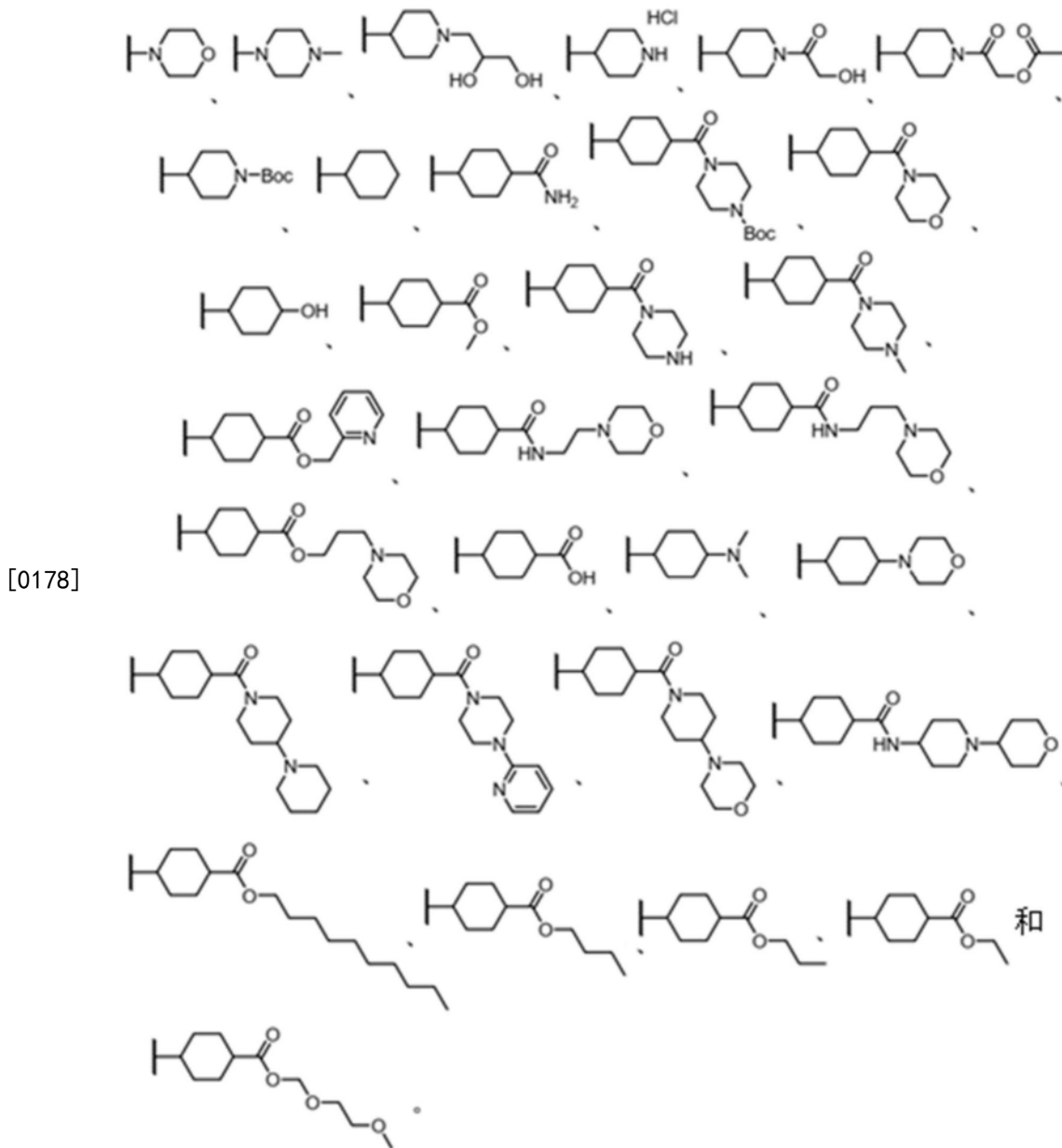
[0173] R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代的(C_1-C_6)烷基;以及

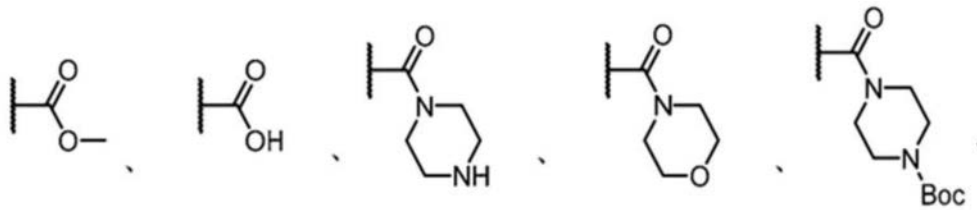
[0174] p 至 p^5 各自独立地是0至3。

[0175] 在 R^6 的一些实施方案中, R^{111} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 、和 $-SO_2-$;并且B环和C环独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。 R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。 R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。 R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。 R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。 R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。 R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。 R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。 R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。 R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。 R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。 R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。 R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。在某些情况下, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。

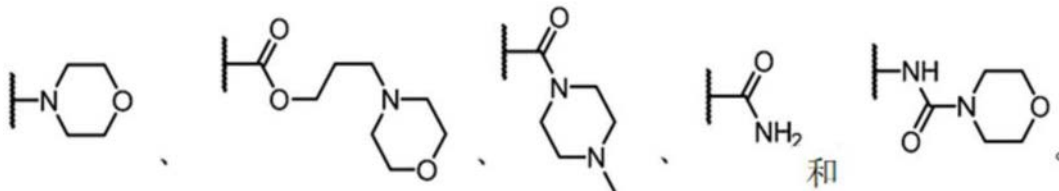
[0176] 在某些实施方案中,该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的哌嗪。在某些情况下,该B环是任选地经取代的哌嗪并且该C环选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。在某些情况下,该C环是任选地经取代的哌嗪并且该B环选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。在某些情况下,该B和该C环均为哌嗪。

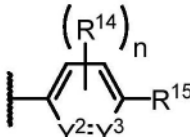
[0177] 在一些实施方案中, R^6 是  且选自:





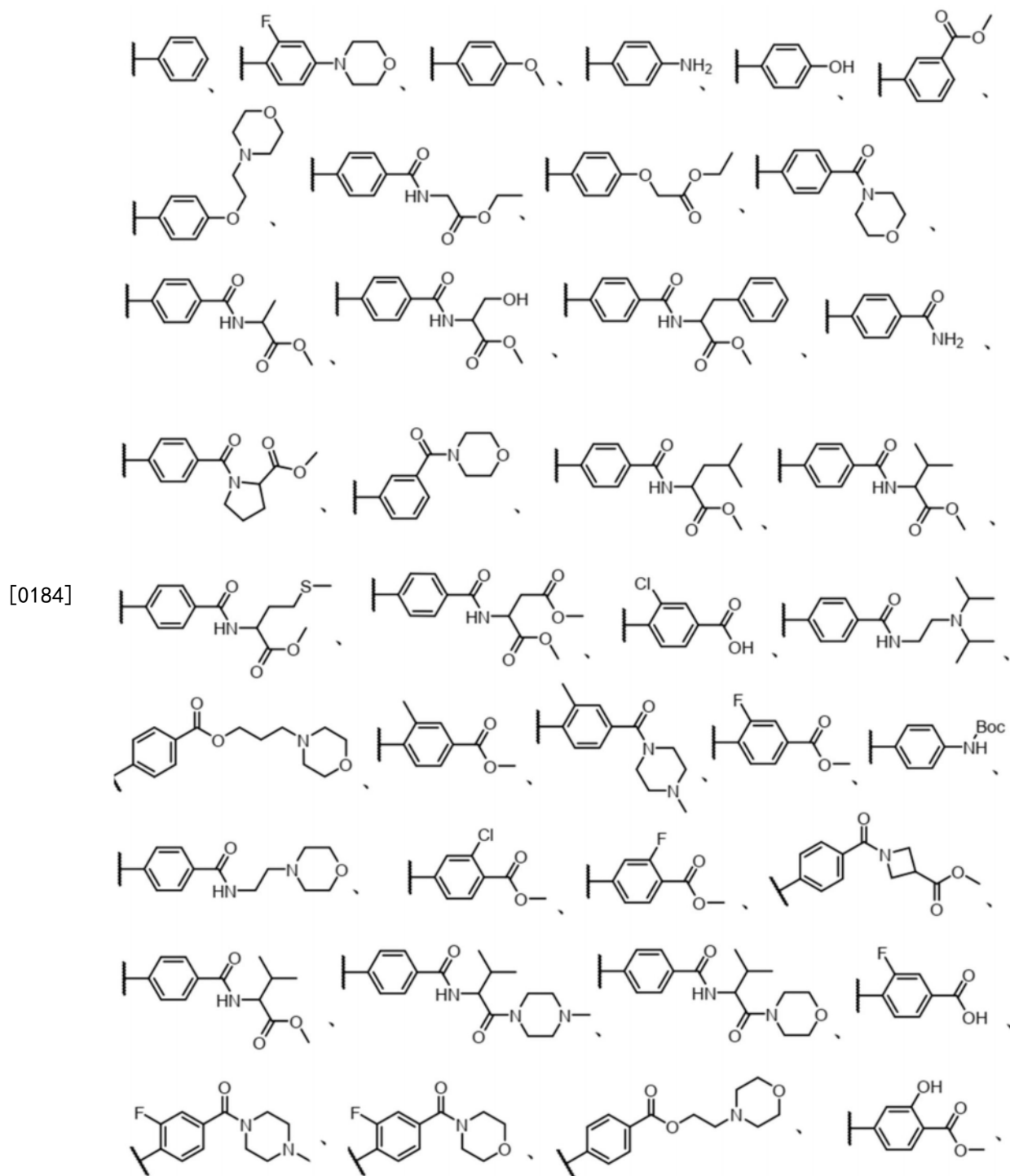
[0181]

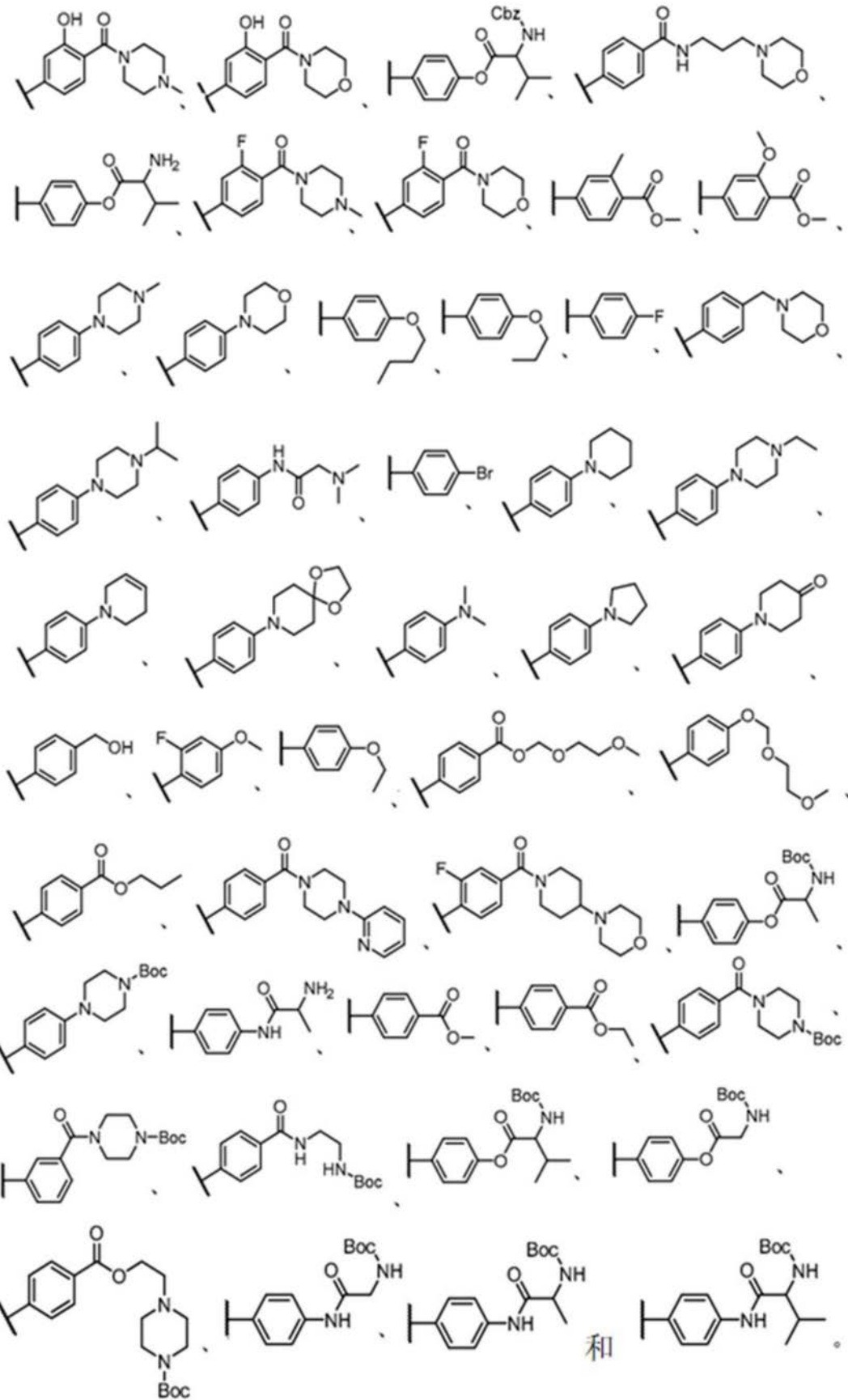


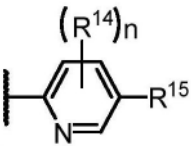
[0182] 在一些实施方案中, R^6 是  在另一实施方案中, Y^2 和 Y^3 各自为 CR^{14} 。在

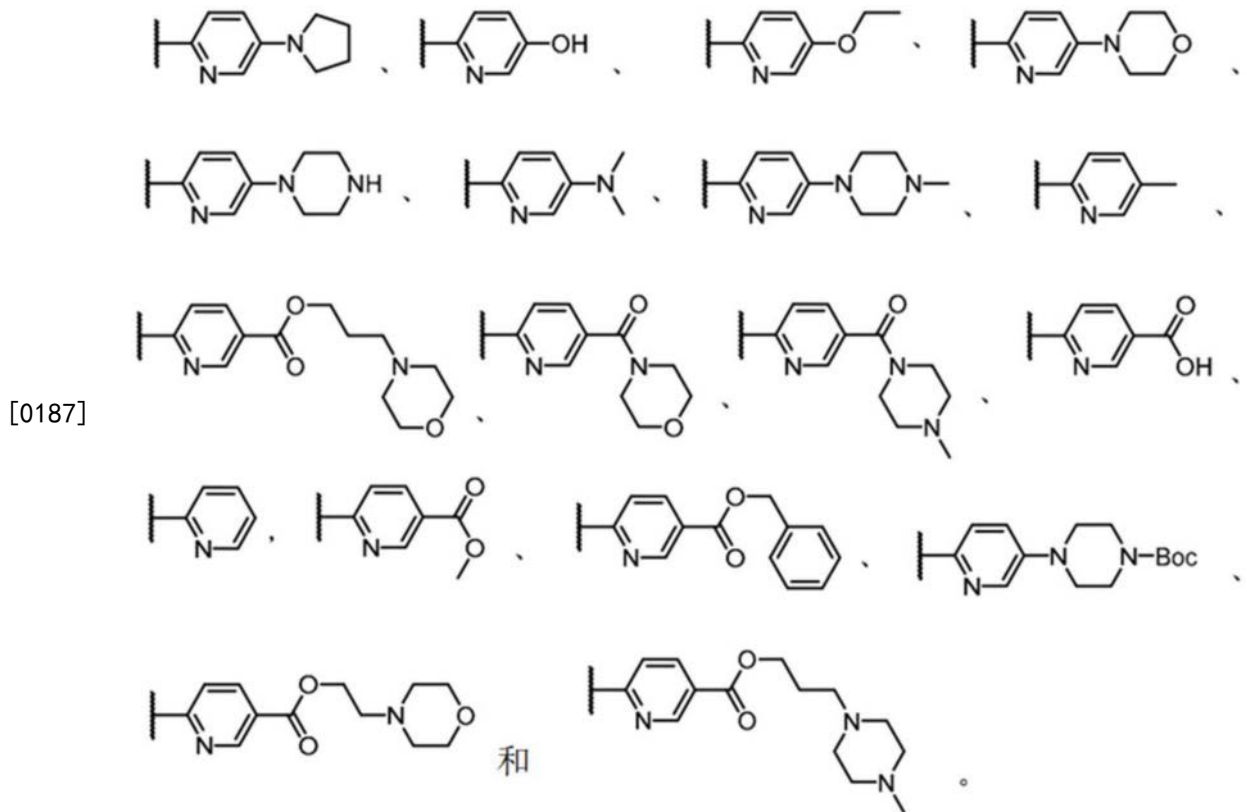
另一实施方案中, 每个 R^{14} 独立地选自 H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、 $-C(O)R^{42f}$ 、 $-OC(O)R^{42g}$ 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基, 其中 R^{42f} 至 R^{42g} 独立地选自 -OH、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的杂环 (例如, 哌嗪、吡咯烷、氮杂环丁烷、哌啶或吗啉)、任选地经取代的 -O- (C_1-C_6) 烷基-杂环, 和氨基酸。在另一实施方案中, R^{15} 选自 H、卤素、 $OC(O)R^{42a}$ 、 $-C(O)R^{42b}$ 、 $-C(O)NHR^{42c}$ 、 R^{42d} 或 $-OR^{42e}$, 其中 R^{42a} 至 R^{42e} 独立地选自 -OH、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的杂环 (例如, 哌嗪、吡咯烷、氮杂环丁烷、哌啶或吗啉)、任选地经取代的 -O- (C_1-C_6) 烷基-杂环, 和氨基酸。在 R^6 的一些实施方案中, 其中 n 是 1 或更大, 一个 R^{14} 基团是 $-C(O)R^{42f}$, 其中 R^{42f} 选自任选地经取代的杂环 (例如, 哌嗪、吡咯烷、氮杂环丁烷、哌啶或吗啉), 和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基 (例如, $-OCH_3$)。在 R^6 的一些实施方案中, R^{15} 是 $-C(O)R^{42b}$, 其中 R^{42b} 选自任选地经取代的杂环 (例如, 哌嗪、吡咯烷、氮杂环丁烷、哌啶或吗啉), 和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基 (例如, $-OCH_3$)。

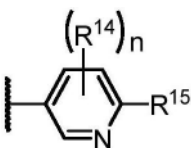
[0183] 在一些实施方案中, R^6 选自:

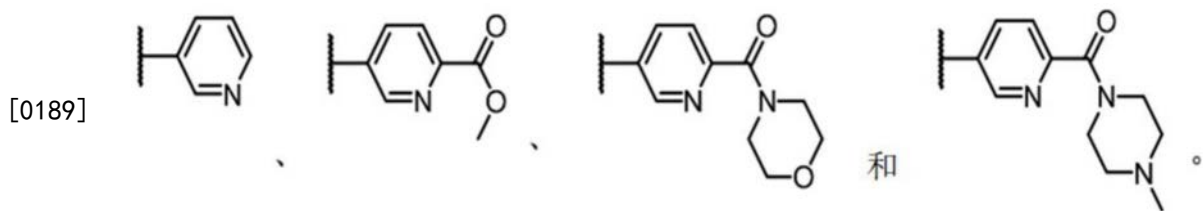




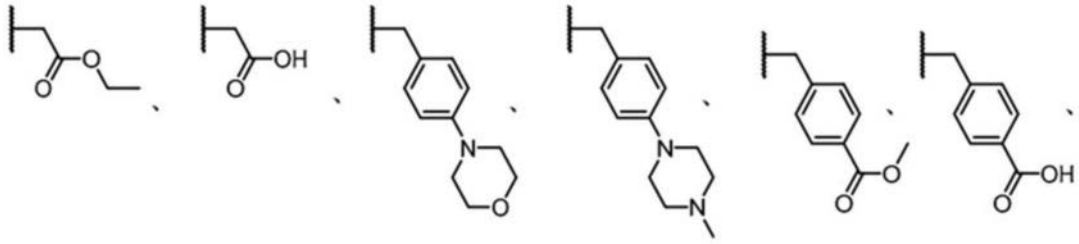
[0186] 在一些实施方案中, R^6 是  并且 n 是 0 至 3。在另一实施方案中, R^6 选自:



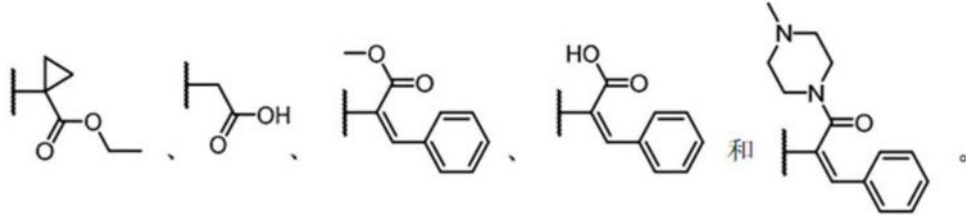
[0188] 在一些实施方案中, R^6 是  并且 n 是 0 至 3。在一些实施方案中, R^{15} 是 H、C(O)OR⁵¹ 或 C(O)R⁵¹, 其中 R^{51} 是 H 或任选地经取代的 (C₁-C₆) 烷基, 或任选地经取代的杂环 (例如, 吗啉或哌嗪)。在另一实施方案中, R^6 选自:

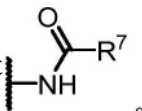


[0190] 在一些实施方案中, R^5 是 H 或 Me 并且 R^6 选自:



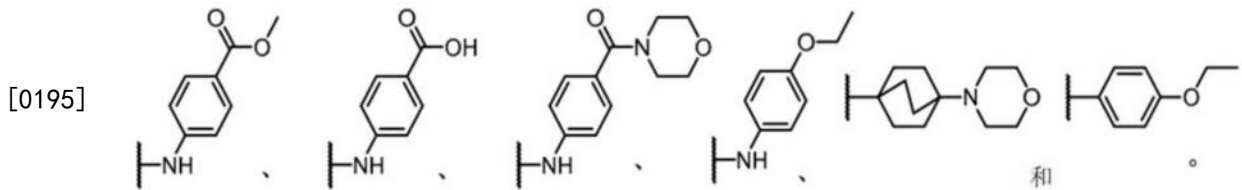
[0191]



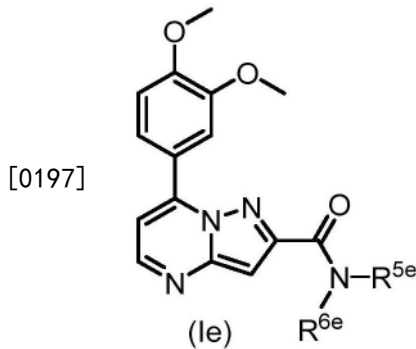
[0192] 在一些实施方案中, R^4 是 。

[0193] 在一些实施方案中, R^7 选自任选地经取代的N-苯胺基、任选地经取代的苯基、和任选地经取代的双环的碳环。

[0194] 在一些实施方案中, R^7 选自:



[0196] 在一些实施方案中, 化合物是式 (Ie) 的化合物:

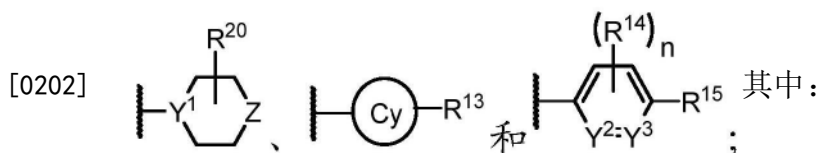


[0198] 其中:

[0199] R^{5e} 和 R^{6e} 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1 - C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0200] 或 R^{5e} 和 R^{6e} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环。

[0201] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, R^{5e} 是H或Me并且 R^{6e} 选自:



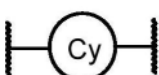
[0203] Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立地选自 CR^{14} 和N；

[0204] Z选自O、S、 CHR^{11} 和 NR^{12} ；

[0205] n是0至4；

[0206] R^{11} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2a} 、 $C(O)R^{2b}$ 、 CO_2R^{2c} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、和任选地经取代的杂环；

[0207] R^{12} 选自H、 NH_2 、卤素、 $C(O)R^{2d}$ 、 CO_2R^{2e} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷基；

[0208]  选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基-环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})碳环或双环的(C_4-C_{10})碳环、和任选地经取代的单环的(C_4-C_{10})杂环或双环的(C_4-C_{10})杂环；

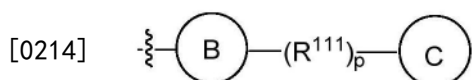
[0209] R^{13} 选自H、 NH_2 、CN、 CH_2NH_2 、 NO_2 、卤素、 OR^{2f} 、 $C(O)R^{2g}$ 、 CO_2R^{2h} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、 NR^{5R^6} 、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、和任选地经取代的杂环；

[0210] R^{14} 选自H、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；

[0211] R^{15} 选自H、卤素、 $NHC(O)R^{2i}$ 、 OR^{2j} 、 $C(O)R^{2k}$ 、 $OC(O)R^{2l}$ 、 CO_2R^{2m} 、 $C(O)NR^{5R^6}$ 、 NR^{5R^6} 、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环；以及

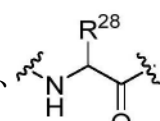
[0212] R^{20} 选自H、卤素、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；以及 R^{2a} 至 R^{2m} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环，并且烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自：H、OH、 NH_2 、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、卤素、杂环、杂芳基、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_5)烷基、和任选地经取代的(C_1-C_5)烷氧基。

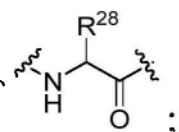
[0213] 在一些实施方案中， R^{6e} 选自：



[0215] 其中：

[0216] 环B和环C各自独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环；

[0217] 每个 R^{111} 独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、 $C(O)(R^{111a})p^1$ 、 $-C(O)O(R^{111b})p^2$ 、 $-S(O)(R^{111c})p^3$ 、 $-SO_2(R^{111d})p^4$ 、和 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$ ；其中 R^{111a} 至 R^{111e} 各自独

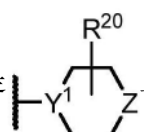
立地是任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、 ;

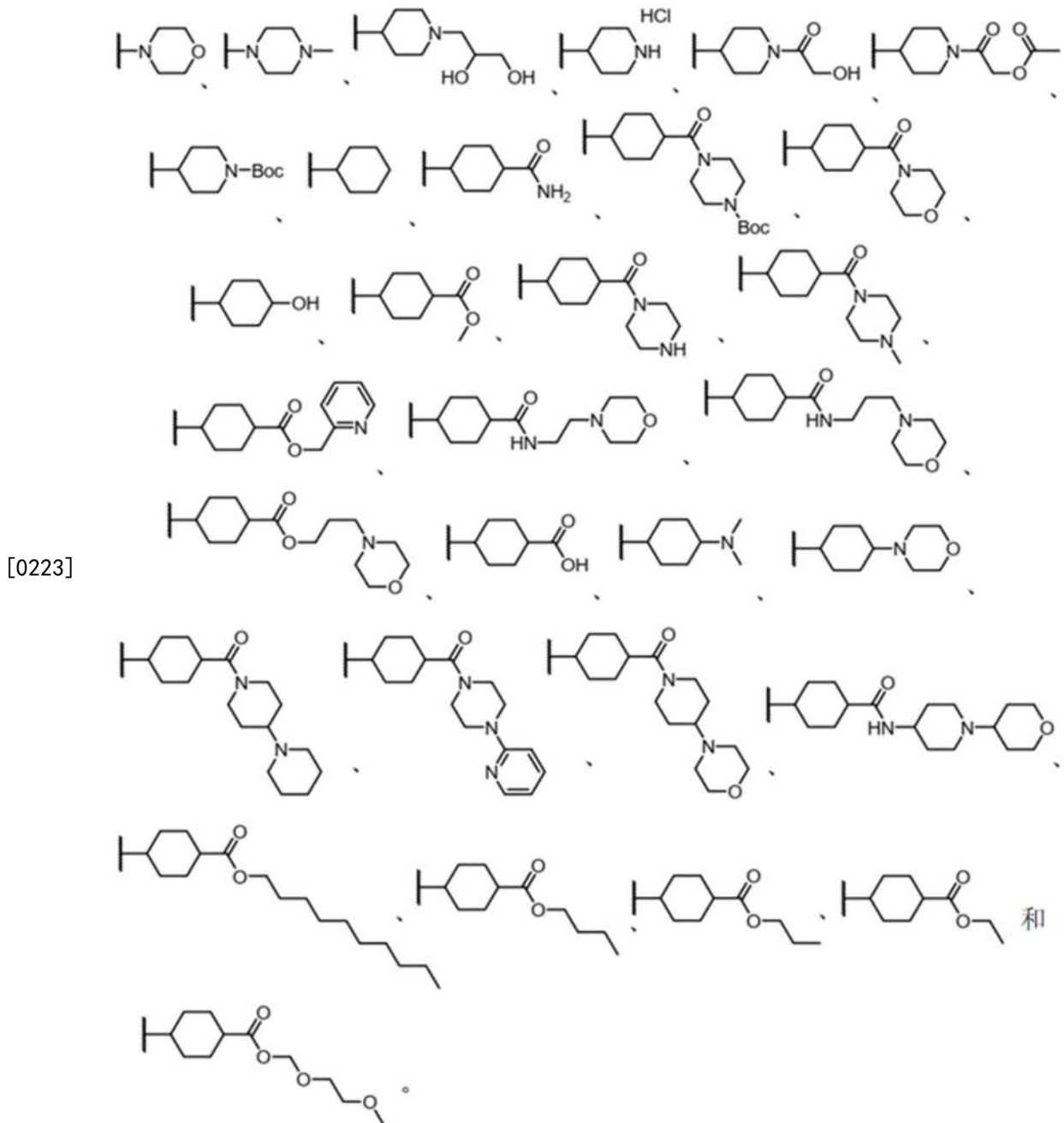
[0218] R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自 H 和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基；以及



[0219] p 至 p^5 各自独立地是 0 至 3。

[0220] 在 R^{6e} 的一些实施方案中, R^{111} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-SO_2-$ ；且该 B 环和该 C 环独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的碳环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)O-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-C(O)NH-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。在某些实施方案中, R^{111} 是 $-S(O)-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。在某些情况下, R^{111} 是 $-SO_2-$ 且该 B 环和该 C 环中的一个或两个是任选地经取代的杂环。

[0221] 在某些实施方案中, B 环和 C 环中的一个或两个是任选地经取代的哌嗪。在某些情况下, 该 B 环是任选地经取代的哌嗪及该 C 环选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。在某些情况下, 该 C 环是任选地经取代的哌嗪及该 B 环选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。在某些情况下, 该 B 和该 C 环均为哌嗪。

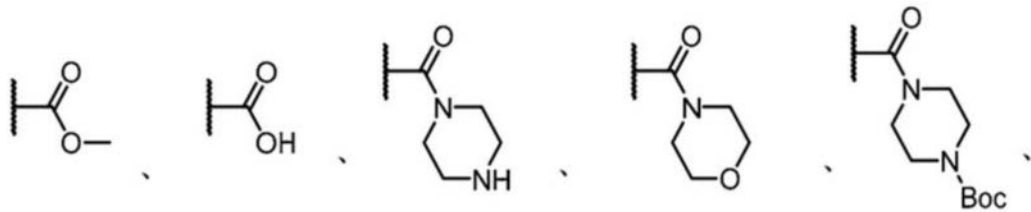
[0222] 在一些实施方案中, R^{6e} 是  且选自：



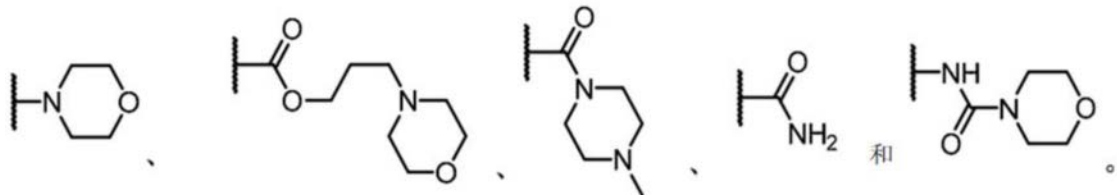
[0224] 在一些实施方案中, R^{6e} 是 $\text{---}(\text{Cy})\text{---}R^{13}$ 且选自:  和 。

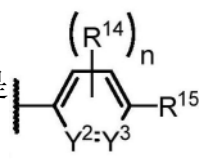
在另一实施方案中, R^{13} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41a}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{41b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{41c}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41d}$, 其中 R^{41a} 、 R^{41b} 、 R^{41c} 和 R^{41d} 独立地选自 H、任选地经取代的 (C_1 - C_6) 烷基、任选地经取代的杂环 (例如, 吗啉、哌啶、吗啉-3-酮), 和任选地经取代的 (C_1 - C_6) 烷基-杂环。

[0225] 在一些实施方案中, R^{13} 选自:



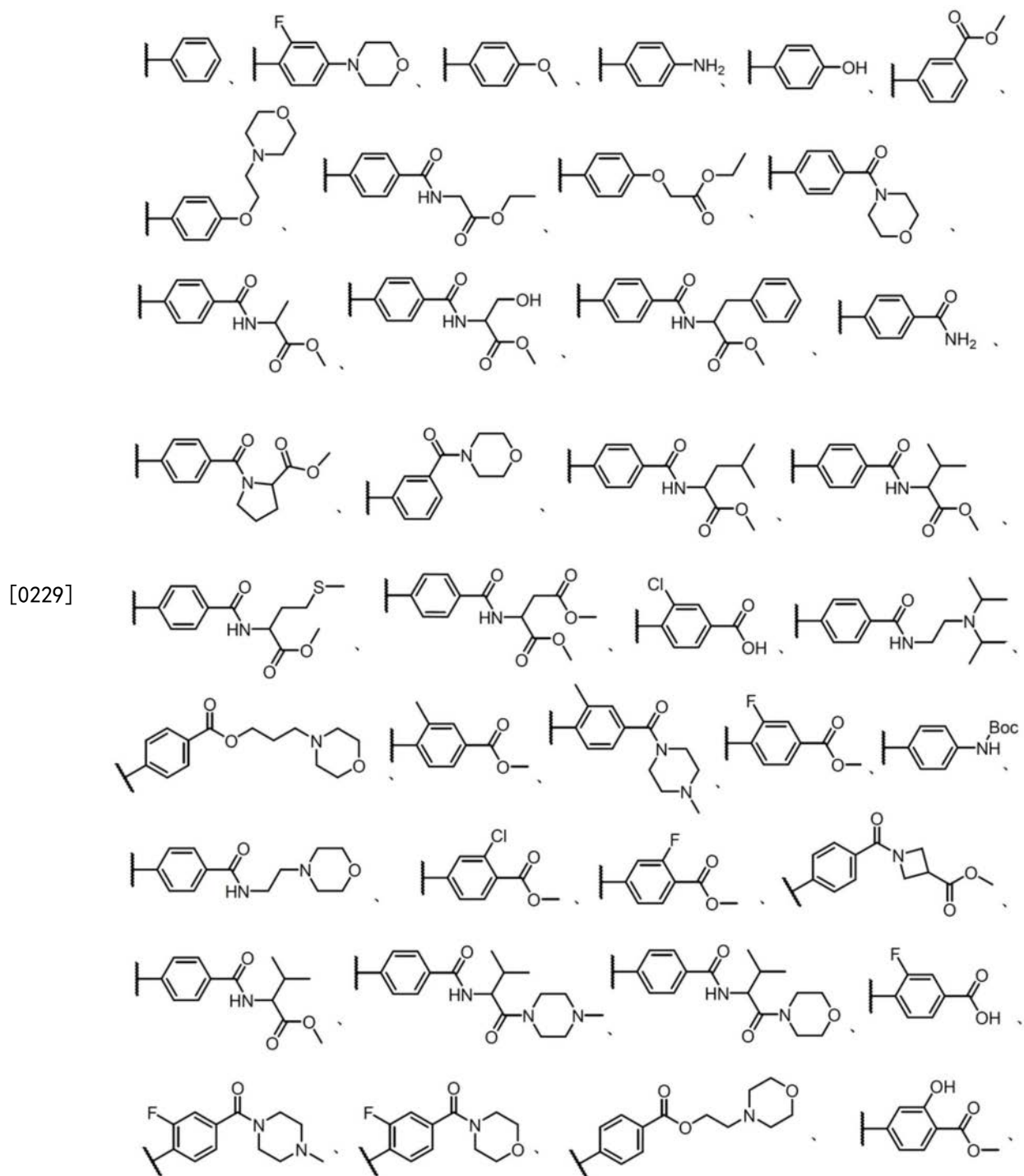
[0226]



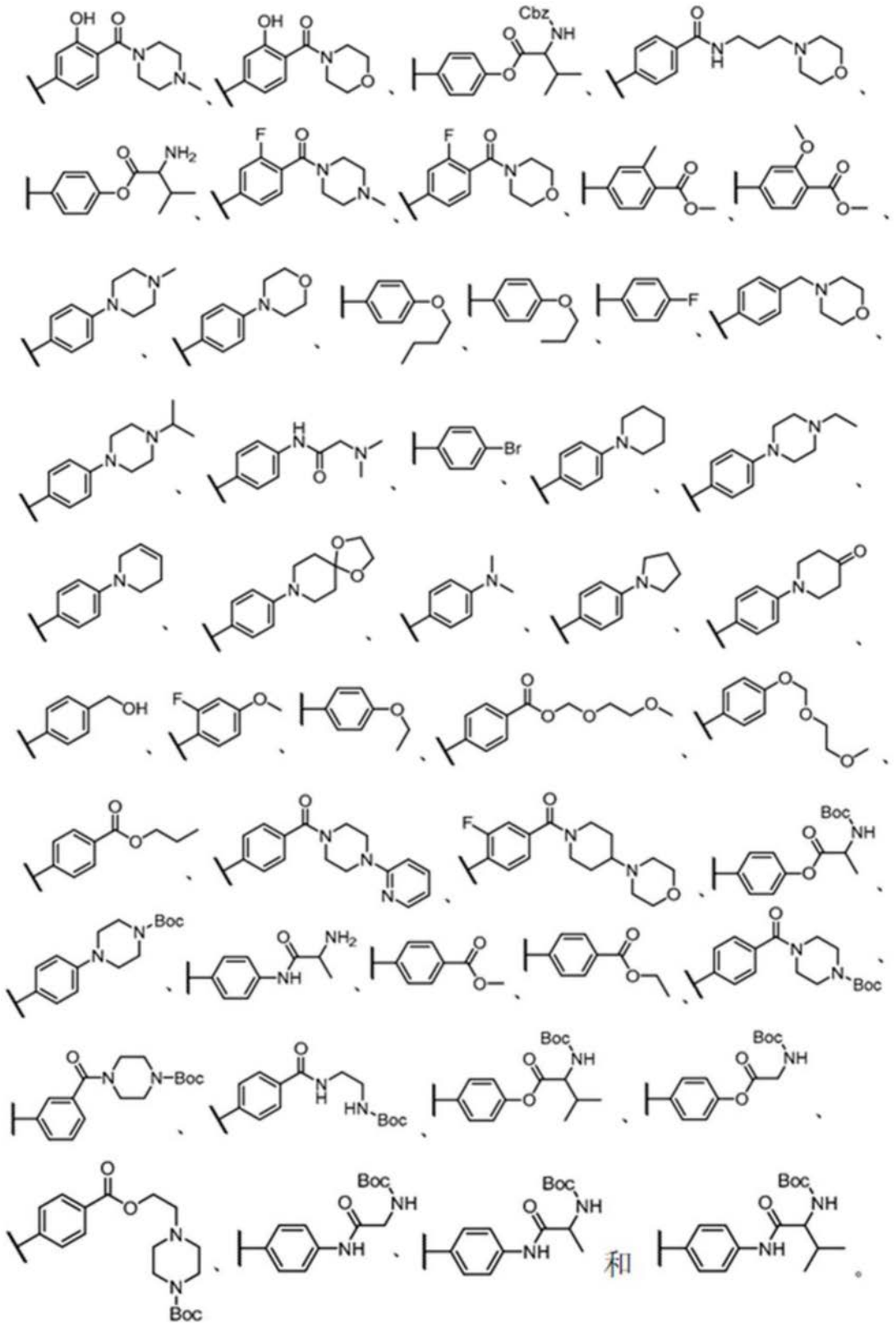
[0227] 在一些实施方案中, R^{6e} 是  在另一实施方案中, Y^2 和 Y^3 各自为 CR^{14} 。在

另一实施方案中, 每个 R^{14} 独立地选自 H 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2NH_2 、卤素、 $-C(O)R^{42f}$ 、 $-OC(O)R^{42g}$ 、任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_5) 烷氧基, 其中 R^{42f} 至 R^{42g} 独立地选自 $-OH$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的杂环(例如, 哌啶或吗啉)、任选地经取代的 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环, 和氨基酸。在另一实施方案中, R^{15} 选自 H 、卤素、 $OC(O)R^{42a}$ 、 $-C(O)R^{42b}$ 、 $-C(O)NHR^{42c}$ 、 R^{42d} 或 OR^{42e} , 其中 R^{42a} 至 R^{42e} 独立地选自 $-OH$ 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的杂环(例如, 哌啶或吗啉)、任选地经取代的 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环, 和氨基酸。在 R^{6e} 的一些实施方案中, 其中 n 是 1 或更大, 一个 R^{14} 基团是 $-C(O)R^{42f}$, 其中 R^{42f} 选自任选地经取代的杂环(例如, 哌啶或吗啉), 和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基(例如, $-OCH_3$)。在 R^{6e} 的一些实施方案中, R^{15} 是 $-C(O)R^{42b}$, 其中 R^{42b} 选自任选地经取代的杂环(例如, 哌啶或吗啉), 和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基(例如, $-OCH_3$)。

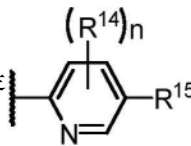
[0228] 在一些实施方案中, R^{6e} 选自:

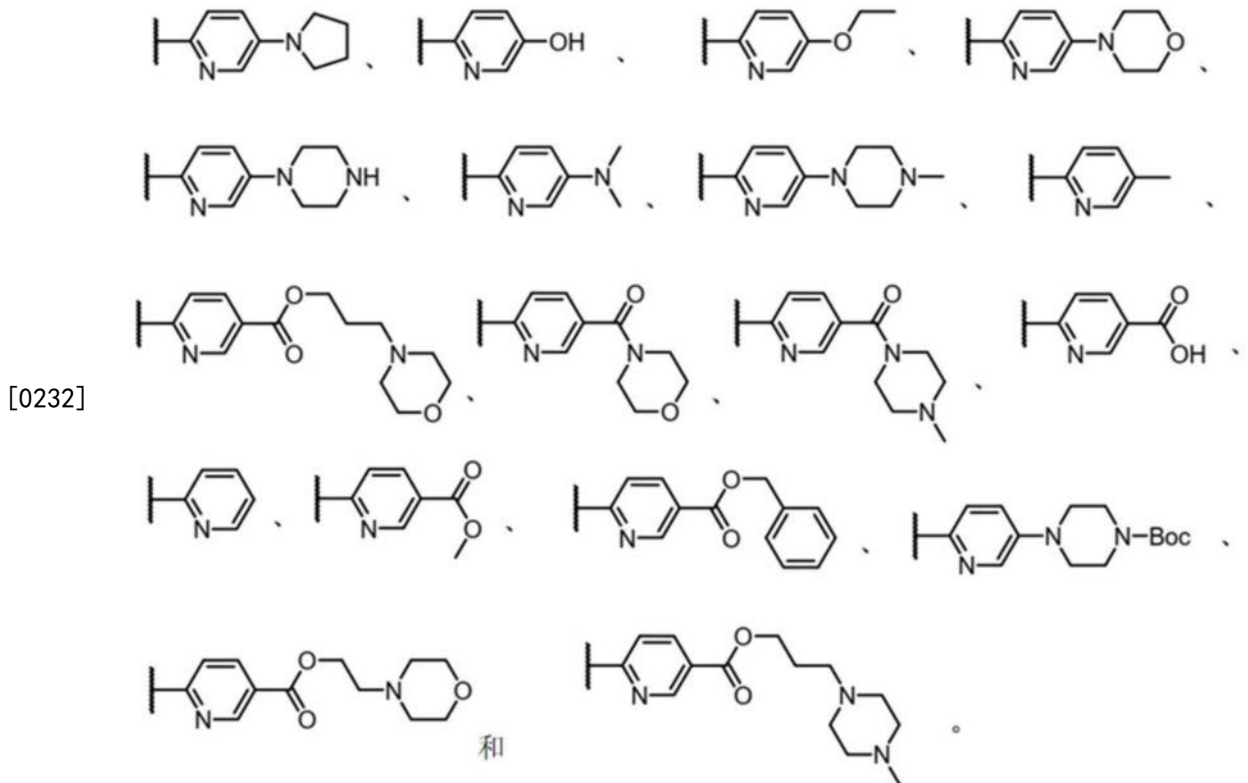


[0230]

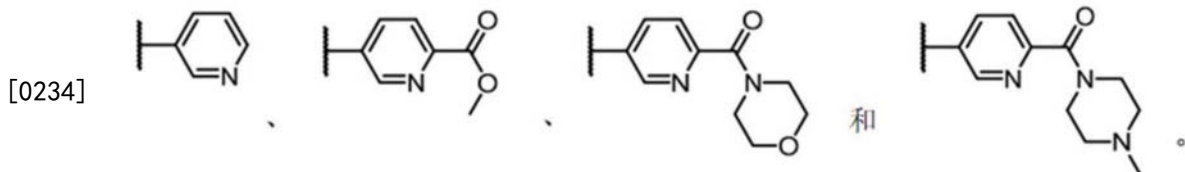


[0231]

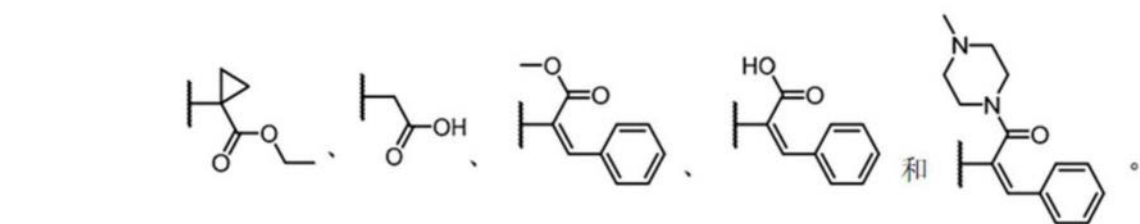
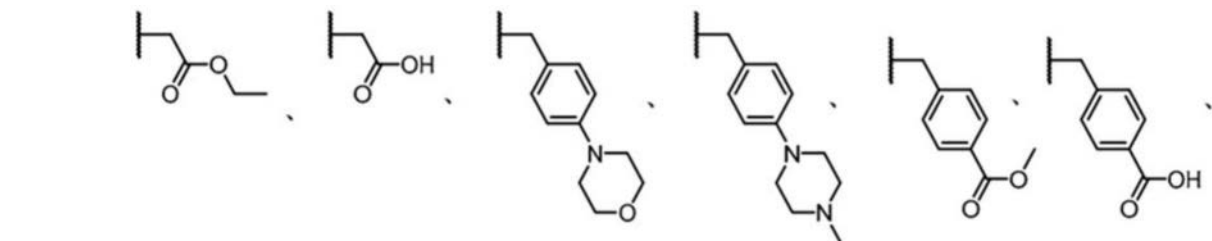
在一些实施方案中，R^{6e}是  并且n是0至3。在另一实施方案中，R^{6e}选自：



[0233] 在一些实施方案中, R^{6e} 是 并且 n 是 0 至 3。在一些实施方案中, R^{15} 是 H、 $-C(O)OR^{51}$ 或 $-C(O)R^{51}$, 其中 R^{51} 是 H、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基, 或任选地经取代的杂环 (例如, 吗啉或哌嗪)。在另一实施方案中, R^{6e} 选自:



[0235] 在一些实施方案中, R^{5e} 是 H 或 Me, 并且 R^{6e} 选自:



[0237] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, R^{5e} 和 R^{6e} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形

成任选地经取代的单环的 (C₄-C₁₀) 杂环或双环的 (C₄-C₁₀) 杂环。

[0238] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, R^{5e}和R^{6e}与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成:



[0240] 其中:

[0241] 环A是任选地经取代的单环的 (C₄-C₁₀) 杂环或双环的 (C₄-C₁₀) 杂环;

[0242] Z¹是CR¹⁴或N, 其中R¹⁴选自H、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CH₂NH₂、卤素、任选地经取代的 (C₁-C₅) 烷基、任选地经取代的 (C₁-C₅) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;以及

[0243] R¹⁶选自H、卤素、-OR^{22a}、-C(O)R^{22b}、-CO₂R^{22c}、和-C(O)NR^{50R60}、-NR^{50R60}、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的 (C₁-C₅) 烷基、和任选地经取代的 (C₁-C₅) 烷氧基;


[0244] R^{22a}、R^{22b}和R^{22c}独立地选自H、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;以及

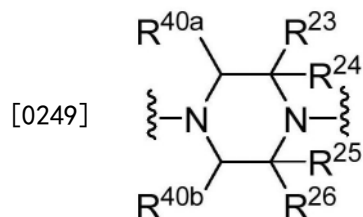
[0245] R⁵⁰和R⁶⁰独立地选自H、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、任选地经取代的 (C₁-C₁₀) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0246] 或R⁵⁰和R⁶⁰与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的杂环或任选地经取代的杂芳基。

[0247] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, 当R^{5e}和R^{6e}一起形成: 和A环是哌啶时,

则R¹⁶包含至少一个选自以下的环状基团: 任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环。在某些情况下, 该A环是哌啶并且R¹⁶包含任选地经取代的芳基。在某些情况下, 该任选地经取代的芳基是任选地经取代的苯基。在某些情况下, 该A环是哌啶并且R¹⁶包含任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, 该A环是哌啶并且R¹⁶包含任选地经取代的碳环。在某些情况下, 该A环是哌啶并且R¹⁶包含任选地经取代的杂环。

[0248] 在式 (Ie) 的一些实施方案中, 当R^{5e}和R^{6e}一起形成: 时, A环是任选地经取代的哌嗪、吡咯烷或氮杂环丁烷。在某些情况下, 该A环是:



[0250] 其中:

[0251] R²³至R²⁶各自独立地选自H、卤素、OH、NO₂、OCF₃、CF₃、任选地经取代的氨基、任选地

经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;或

[0252] R²³至R²⁴和R²⁵至R²⁶中的一个或两个与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成任选地经取代的碳环或任选地经取代的杂环;以及

[0253] R^{40a}和R^{40b}各自独立地选自H、卤素、OH、NO₂、OCF₃、CF₃、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环。

[0254] 在A环的一些实施方案中,R²³选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的环烷基;且R²⁴至R²⁶、R^{40a}和R^{40b}各自为H。在某些情况下,R²³选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、和叔丁基。在某些情况下,R²³是甲基。在某些情况下,R²³是乙基。在某些情况下,R²³是丙基。在某些情况下,R²³是异丙基。在一些实施方案中,R²³是(C₁-C₆)环烷基。在某些情况下,R²³是环丙基。在某些情况下,R²³是环丁基。在某些情况下,R²³是环戊基。在某些情况下,R²³是环己基。

[0255] 在A环的某些实施方案中,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基和任选地经取代的环烷基;且R²³、R²⁵和R^{40b}中的另一个是H,且R²⁴、R²⁶和R^{40a}各自为H。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是任选地经取代的(C₁-C₆)烷基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是甲基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是乙基。在某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是丙基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是异丙基。在A环的一些实施方案中,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是(C₁-C₆)环烷基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是环丙基。在某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是环丁基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是环戊基。在A环的某些情况下,R²³、R²⁵和R^{40b}中的两个是环己基。

[0256] 在A环的某些实施方案中,R²³和R²⁵各自独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基和任选地经取代的环烷基;且R²⁴、R²⁶和R^{40a}至R^{40b}各自为H。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为任选地经取代的(C₁-C₆)烷基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为甲基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为乙基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为丙基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为异丙基。在A环的一些实施方案中,R²³和R²⁵均为(C₁-C₆)环烷基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为环丙基。在某些情况下,R²³和R²⁵均为环丁基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为环戊基。在A环的某些情况下,R²³和R²⁵均为环己基。

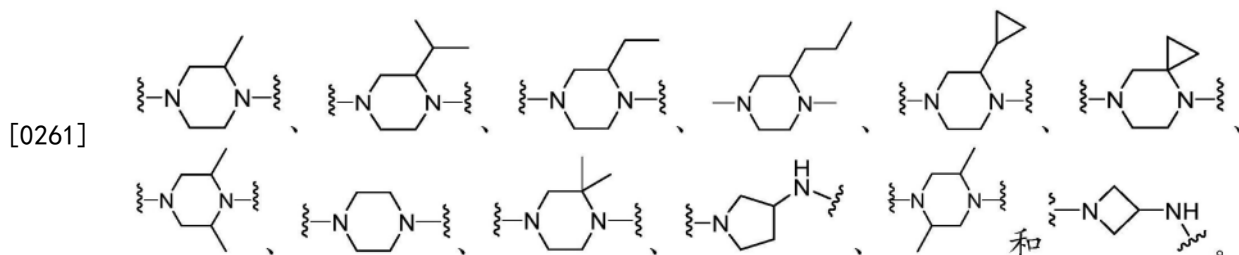
[0257] 在A环的某些实施方案中,R²³和R^{40b}各自独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基和任选地经取代的环烷基;且R²⁴至R²⁶和R^{40a}各自为H。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为任选地经取代的(C₁-C₆)烷基。在某些情况下,R²³和R^{40b}各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为甲基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为乙基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为丙基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为异丙基。在一些实施方案中,R²³和R^{40b}均为(C₁-C₆)环烷基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为环丙基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为环丁基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为环戊基。在某些情况下,R²³和R^{40b}均为环己基。

[0258] 在A环的某些实施方案中,R²³和R²⁴各自独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基和


任选地经取代的环烷基；且R²⁵至R²⁶、R^{40a}和R^{40b}各自为H。在某些情况下，R²³和R²⁴均为任选地经取代的(C₁-C₆)烷基。在某些情况下，R²³和R²⁴各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为甲基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为乙基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为丙基。在某些情况下，R²³和R²⁵均为异丙基。在一些实施方案中，R²³和R²⁴均为(C₁-C₆)环烷基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为环丙基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为环丁基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为环戊基。在某些情况下，R²³和R²⁴均为环己基。

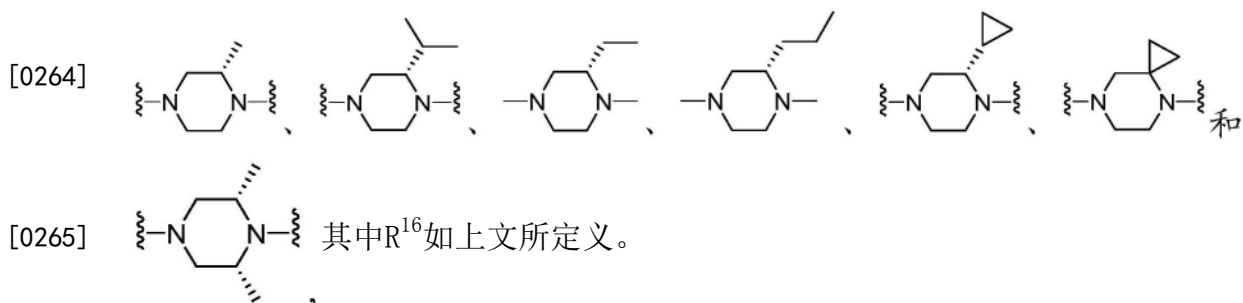
[0259] 在A环的某些实施方案中，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接形成碳环；且R²⁵至R²⁶、R^{40a}和R^{40b}各自为H。在一些实施方案中，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成(C₁-C₆)环烷基。在某些情况下，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环丙基。在某些情况下，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环丁基。在某些情况下，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环戊基。在某些情况下，R²³和R²⁴与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成环己基。

[0260] 在式(Ie)的一些实施方案中，当R^{5e}和R^{6e}一起形成：时，A环选自：



[0262] 在一些实施方案中，R¹⁶选自H、卤素、-OR^{22a}、-C(O)R^{22b}、-CO₂R^{22c}、和-C(O)NR⁵⁰R⁶⁰、-NR⁵⁰R⁶⁰、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基，其中R^{22a}、R^{22b}、R^{22c}、R⁵⁰和R⁶⁰如上文所定义。

[0263] 在式(Ie)的一些实施方案中，当R^{5e}和R^{6e}一起形成：时，A环选自：

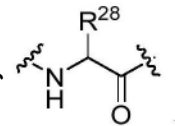


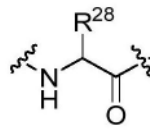
[0266] 在式(Ie)的一些实施方案中，R^{5e}和R^{6e}一起形成：

[0267]  其中R¹⁶是：

[0268] - (R¹¹⁰)_nR²¹⁰

[0269] 其中：

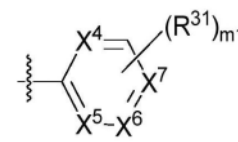
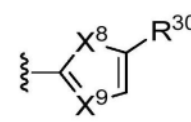
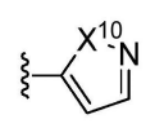
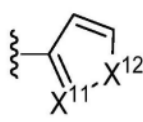
[0270] 每个 R^{110} 独立地选自任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6) 烷基、

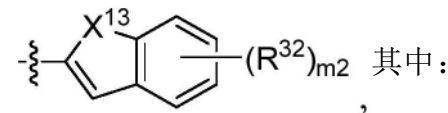
 R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基；且 n 至 n^5 各自独立地是0至3；以及

[0271] R^{210} 选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环。

[0272] 在一些实施方案中, R^{110} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-SO_2-$ ；且 R^{210} 选自任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)O-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)NH-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-S(O)-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-SO_2-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)O-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-C(O)NH-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{110} 是 $-S(O)-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。在某些情况下, R^{110} 是 $-SO_2-$ 且 R^{210} 是任选地经取代的杂芳基。

[0273] 在一些实施方案中, R^{210} 选自：

[0274] 、、、 和

[0275]  其中：

[0276] 其中：

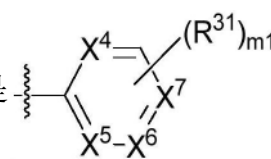
[0277] X^4 至 X^7 、 X^9 和 X^{11} 各自独立地选自CH、 CR^{31} 、S、O和N；

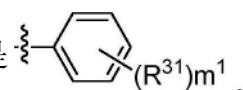
[0278] X^8 、 X^{10} 、 X^{12} 和 X^{13} 各自独立地选自S、O和 NR^{29} ；

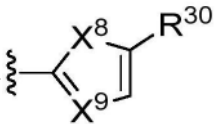
[0279] R^{29} 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0280] R^{30} 至 R^{32} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环；以及

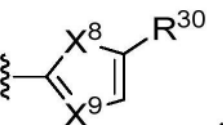
[0281] m^1 至 m^2 各自独立地是0至5。

[0282] 在一些实施方案中, R^{210} 是 其中 X^4 至 X^7 各自独立地选自CH、

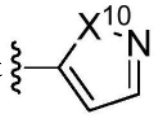
CR^{31} 、S、O和N。在一些实施方案中, R^{210} 是。

[0283] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^9 选自 CH、 CR^{31} 、S、O 和 N; 且 X^8 选自

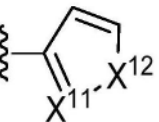
S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在 R^{210} 的一些实施方案中, X^9 是 CH、 CR^{31} 、S、O 和 N; 且 X^8 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^9 是 CH, 且 X^8 是 S。在某些情况下, R^{30} 是 H。在某些情况下, R^{30} 是甲基。在一些实施方案中, X^9 是 CH, X^8 是 S 且 R^{30} 是 H。在某些情况下, X^9 是 CH, X^8 是 NR^{29} 且 R^{30} 是 H。在某些情况下, X^9 是 CH, 且 X^8 是 NH。在某些情况下, X^9 是 CH, X^8 是 O 且 R^{30} 是 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, X^9 是 CH, X^8 是 O 且 R^{30} 是甲基。

[0284] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^9 是 N, 且 X^8 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些

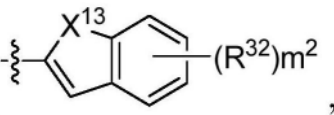
情况下, X^8 是 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是 H。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在某些情况下, X^8 是 O。在某些情况下, X^8 是 S。

[0285] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{10} 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些情况下, X^{10}

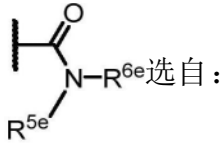
是 O。在某些情况下, X^{10} 是 S。在某些情况下, X^{10} 是 NR^{29} , 其中 R^{29} 是 (C_1-C_6) 烷基。在某些情况下, R^{29} 是 H。在某些情况下, R^{29} 是甲基。

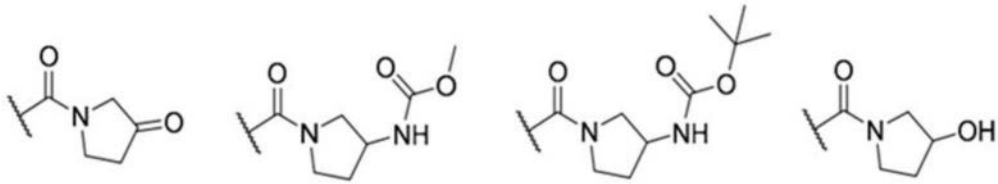
[0286] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{11} 选自 CH、 CR^{31} 、S、O 和 N, 且 X^{12} 选自 S、O

和 NR^{29} 。在某些情况下, X^{11} 是 N。在某些情况下, X^{12} 是 O 或 S。在某些情况下, X^{11} 是 N, 且 X^{12} 是 O。在某些情况下, X^{11} 是 N, 且 X^{12} 是 S。

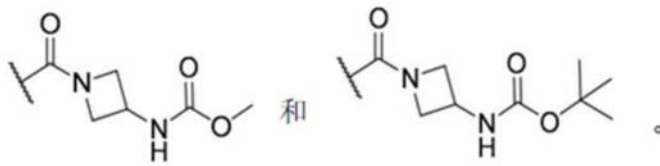
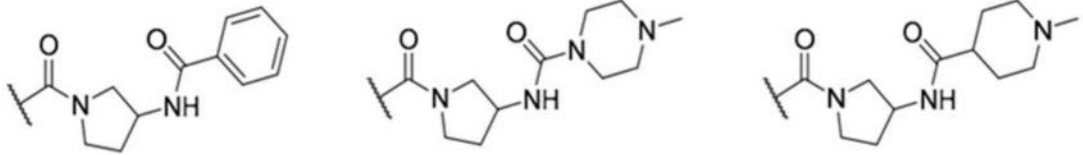
[0287] 在一些实施方案中, R^{210} 是  , 其中 X^{13} 选自 S、O 和 NR^{29} 。在某些

情况下, X^{13} 是 NR^{29} 。在某些情况下, R^{29} 是 H。在某些情况下, R^{29} 是甲基。在某些情况下, X^{13} 是 S。

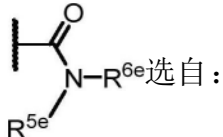
在某些情况下, X^{13} 是 O。在式 (Ie) 的一些实施方案中,  选自:



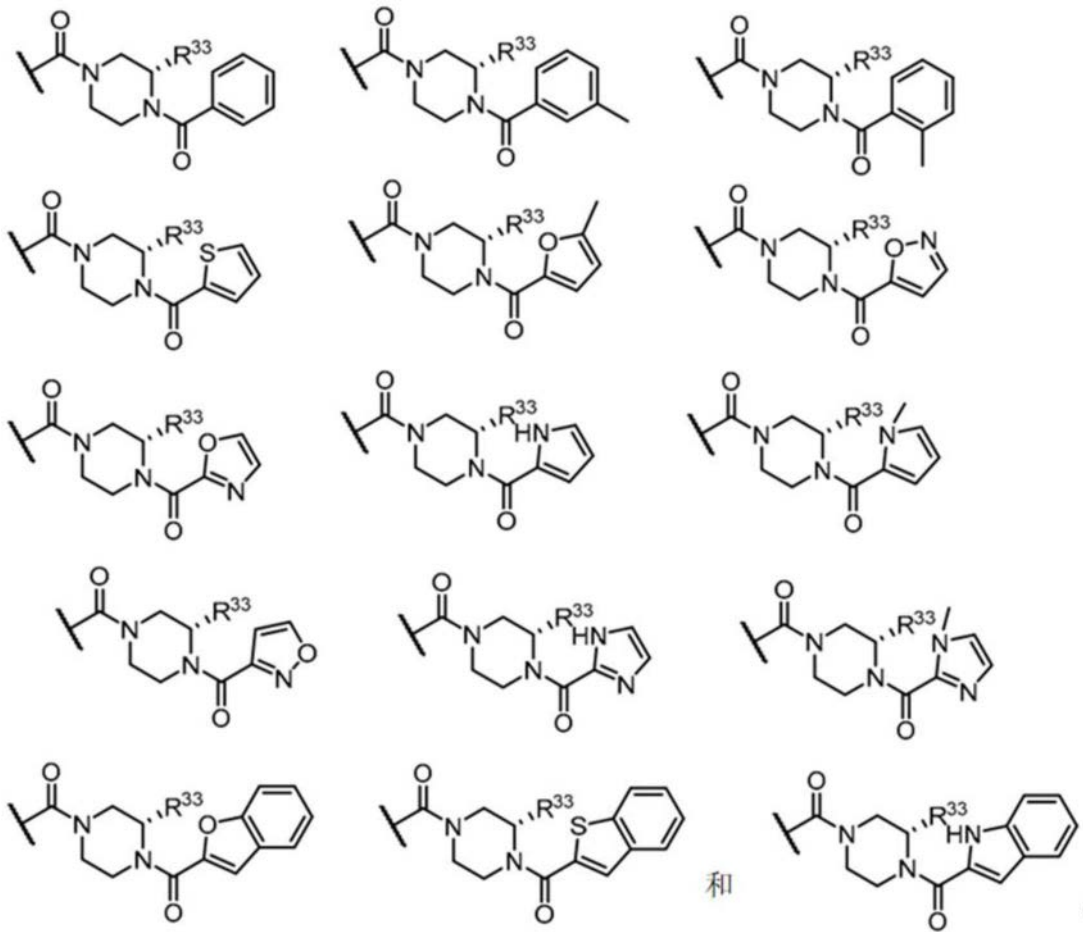
[0288]



[0289]

在式(Ie)的一些实施方案中，选自：

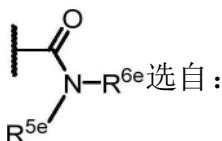
[0290]



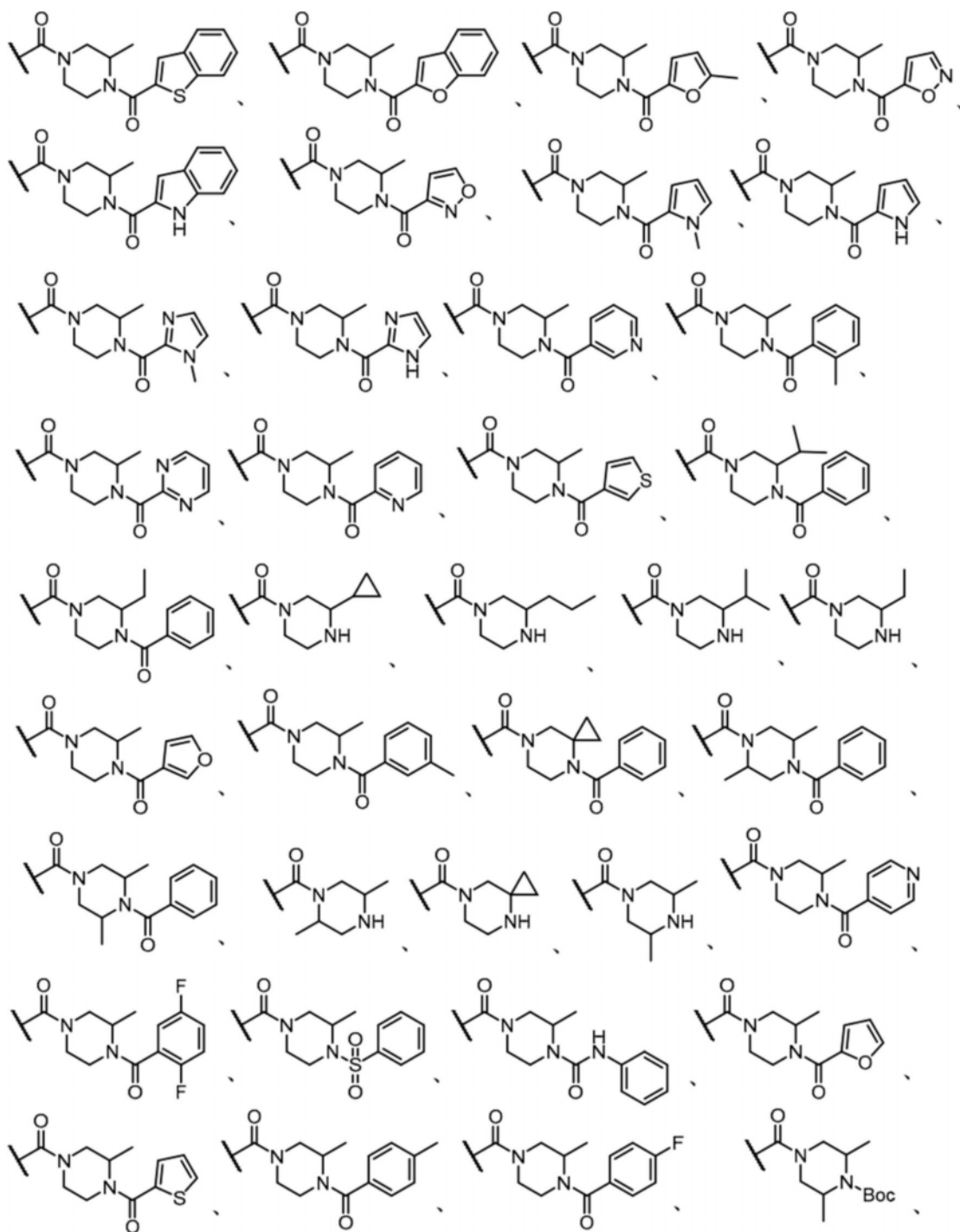
[0291]

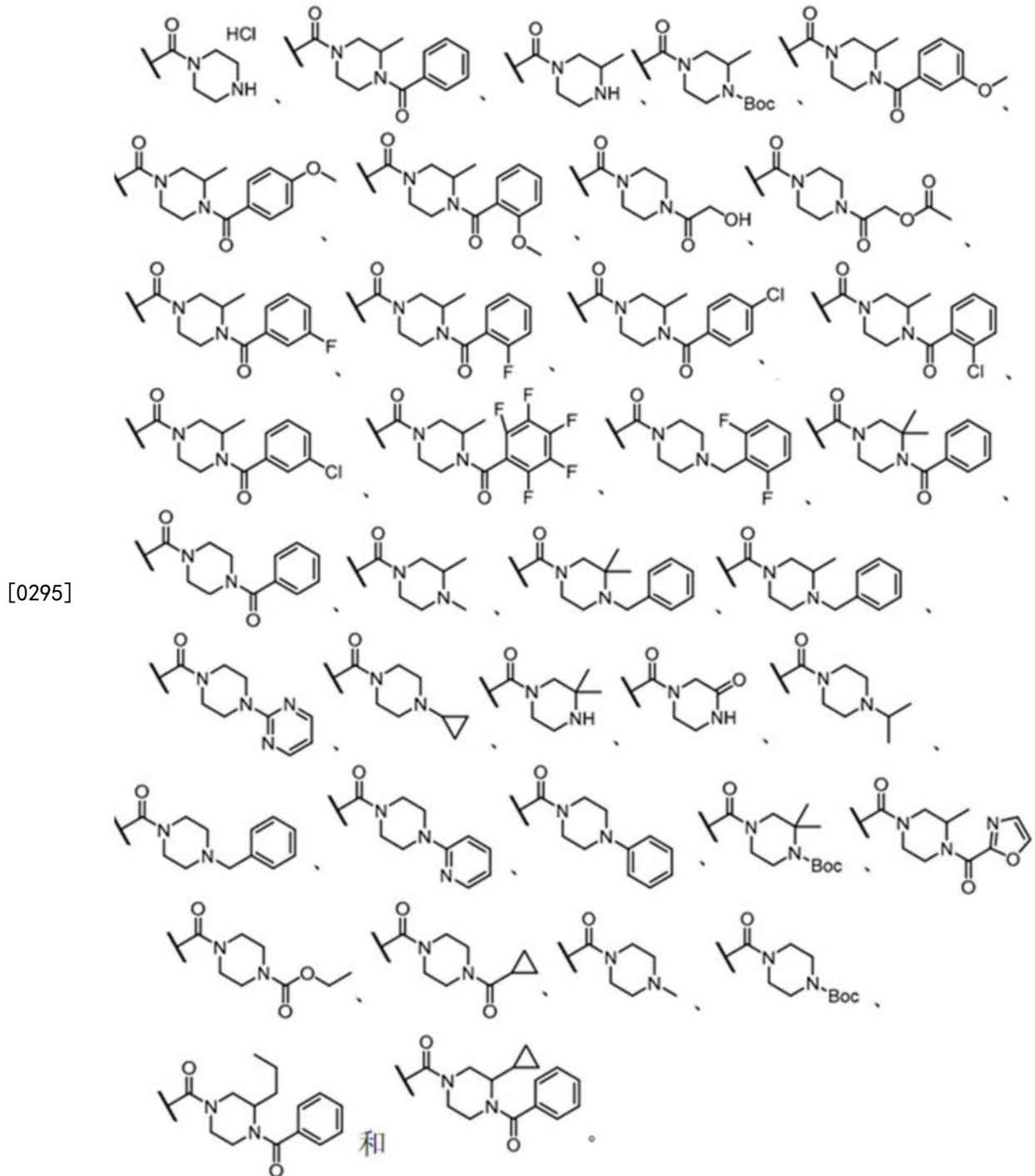
其中：

[0292] 每个 R^{33} 独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基和任选地经取代的环烷基。在某些情况下,每个 R^{33} 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在某些情况下,每个 R^{33} 是甲基。在某些情况下,每个 R^{33} 是乙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是丙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是异丙基。在一些实施方案中,每个 R^{33} 是独立地选自(C_1-C_6)环烷基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环丙基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环丁基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环戊基。在某些情况下,每个 R^{33} 是环己基。

[0293] 在式(Ie)的一些实施方案中,  选自:

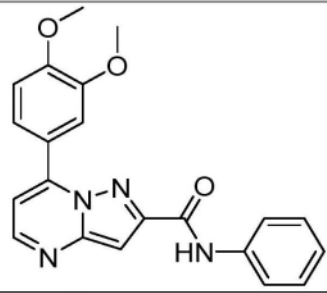
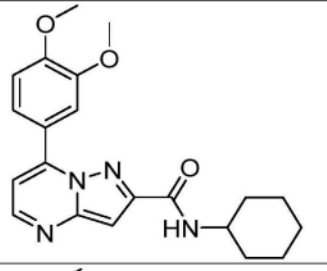
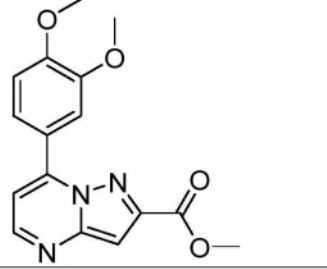
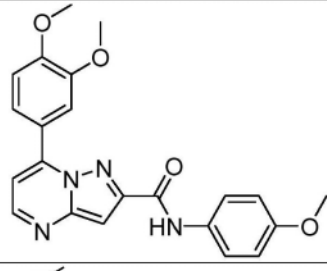
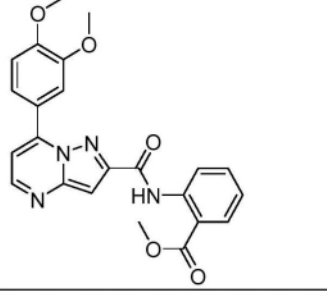
[0294]



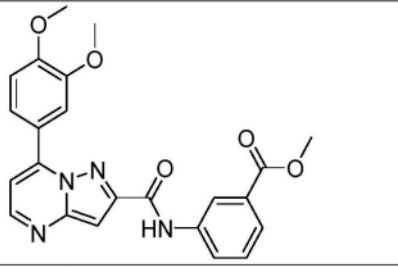
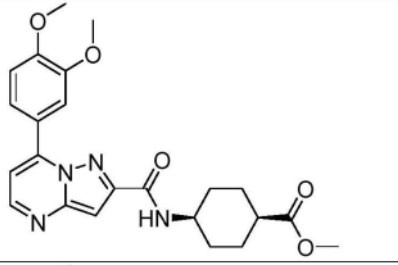
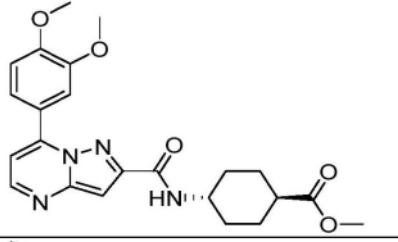
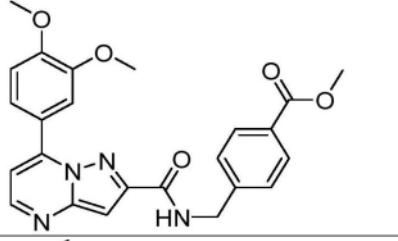
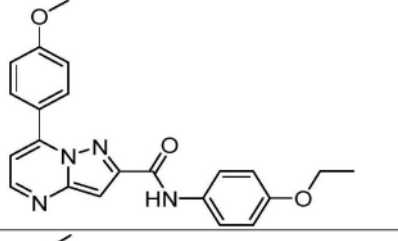
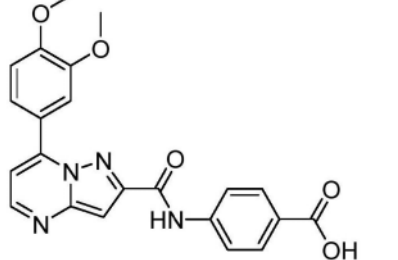


[0296] 在式(Ia)至(Ie)的一些实施方案中,化合物是表1的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

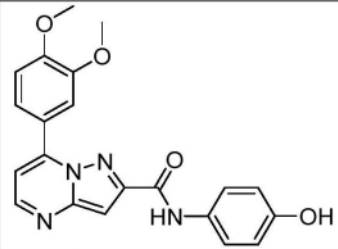
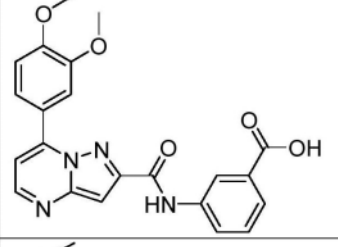
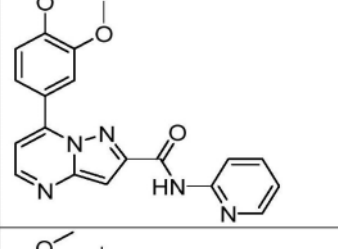
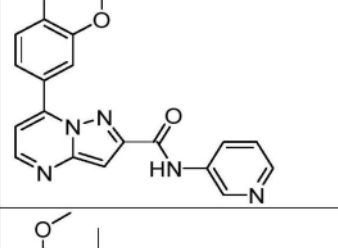
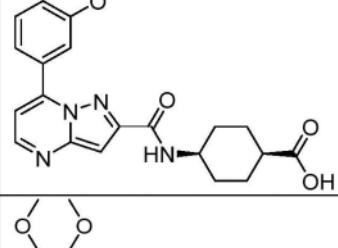
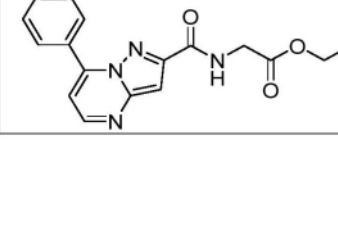
表1: 示例性化合物

化合物	结构	名称
1		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
2		N-环己基-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
[0297] 4		7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯
6		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
7		2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯

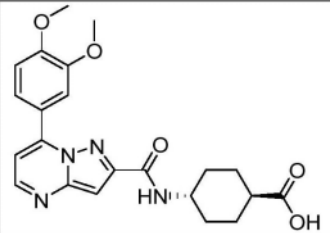
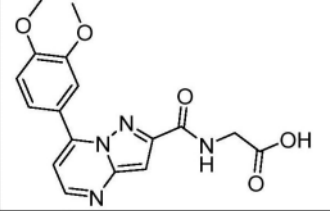
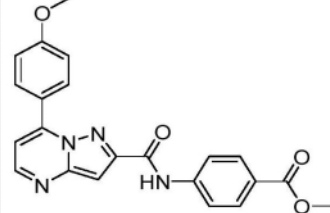
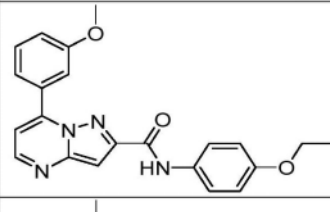
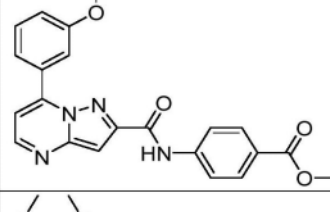
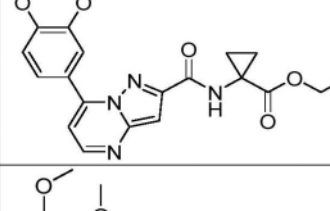
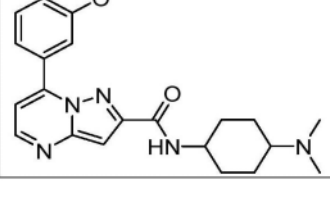
[0298]

8		3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
9		(1S,4S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸甲酯
10		(1r,4r)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸甲酯
12		4-((7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯
13		N-(4-乙氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
14		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

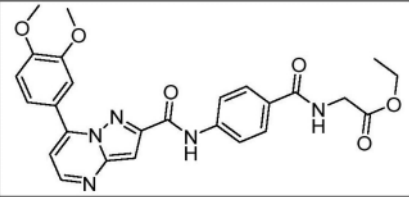
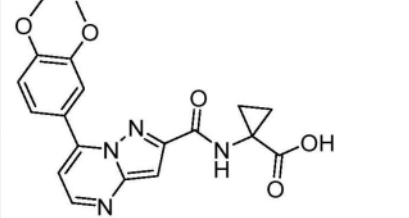
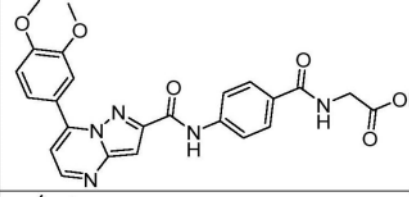
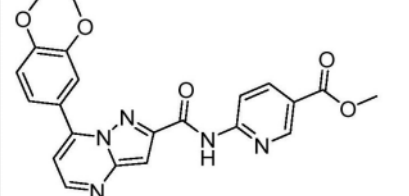
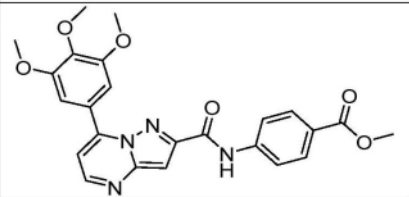
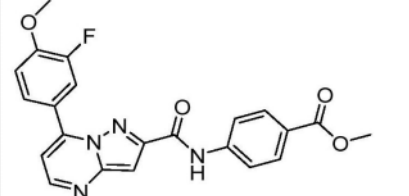
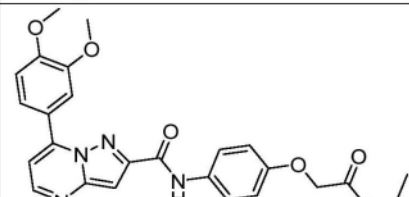
[0299]

15		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
16		3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸
17		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
18		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
19		(1S,4S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸
20		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)甘氨酸乙酯

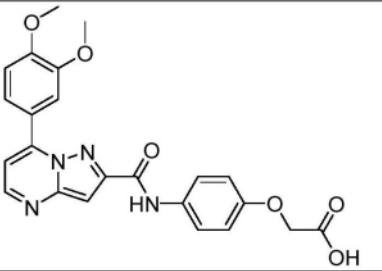
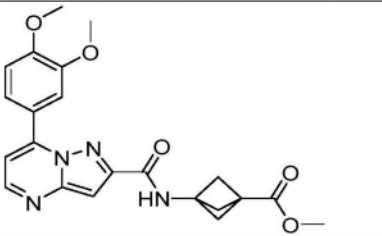
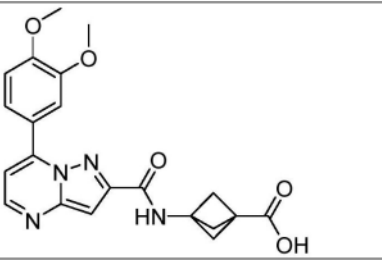
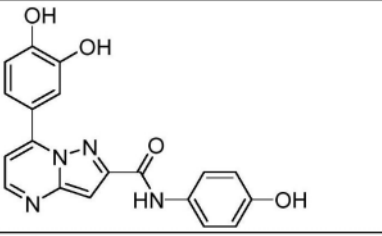
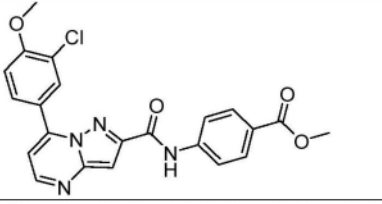
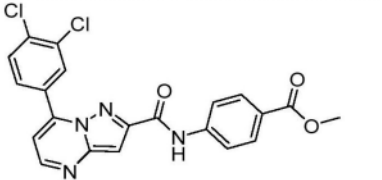
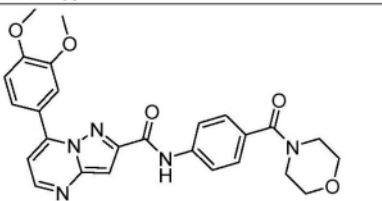
[0300]

21		(1R,4R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸
22		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)甘氨酸
23		4-(7-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
24		N-(4-乙氧基苯基)-7-(3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
25		4-(7-(3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
26		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环丙烷-1-羧酸乙酯
27		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(二甲基氨基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0301]

28		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)甘氨酸乙酯
29		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环丙烷-1-羧酸
30		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)甘氨酸
31		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)烟酸甲酯
32		4-(7-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
33		4-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
34		2-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯氧基)乙酸乙酯

[0302]

35		2-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯氧基)乙酸
36		3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯
37		3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸
38		7-(3,4-二羟基苯基)-N-(4-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
39		4-(7-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
40		4-(7-(3,4-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
41		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0303]

42		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-丙氨酸甲酯
43		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-丝氨酸甲酯
44		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-丙氨酸
45		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-丝氨酸
46		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-苯丙氨酸甲酯
47		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-脯氨酸甲酯
48		N-(4-氨基甲酰基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
49		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-苯丙氨酸

[0304]

50		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-脯氨酸
51		4-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
52		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌嗪-1-羧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
53		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-羟乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
54		N-(3-氨基甲酰基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
55		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(吗啉-4-羧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
56		4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0305]

57		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-亮氨酸甲酯
58		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-缬氨酸甲酯
59		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-甲硫氨酸甲酯
60		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-天冬氨酸二甲酯
61		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(吗啉基)甲酮
62		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
63		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯
64		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-D-丙氨酸甲酯

[0306]

65		1-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯
66		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮
67		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
68		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
69		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
70		4-(7-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
71		N-((1S,4S)-4-氨基甲酰基环己基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
72		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1S,4S)-4-(吗啉-4-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0307]

73		4-((1S,4S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
74		N-((1R,4R)-4-氨基甲酰基环己基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
75		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-(吗啉-4-羧基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
76		4-((1R,4R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
77		(2-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯
78		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)烟酸
79		N-(4-((2-氨基乙基)氨基甲酰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
80		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(哌嗪-1-羧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

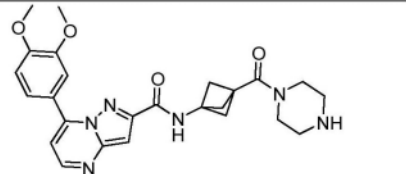
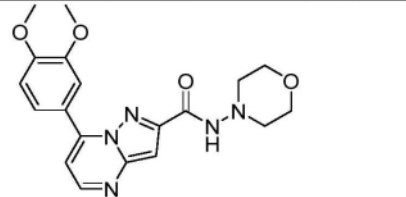
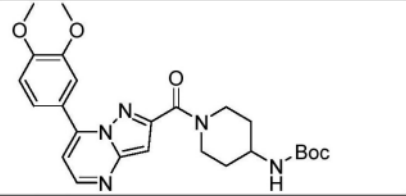
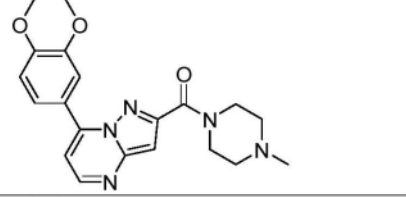
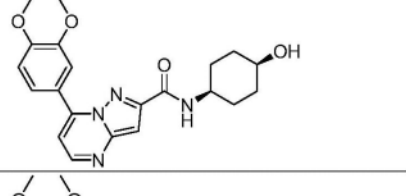
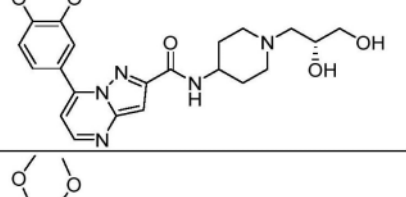
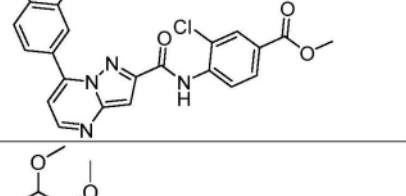
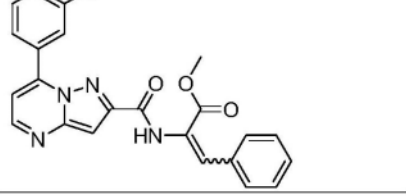
[0308]

81		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1S,4S)-4-(哌嗪-1-基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
82		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-(哌嗪-1-基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
83		2-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酸乙酯
84		2-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-基)-2-氧代乙酸乙酯
85		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-亮氨酸
86		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸乙酯
87		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-甲硫氨酸
88		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-L-天冬氨酸
89		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)-D-丙氨酸

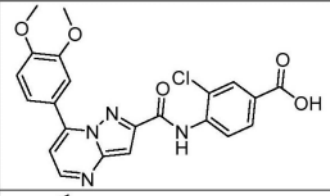
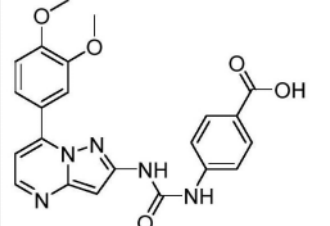
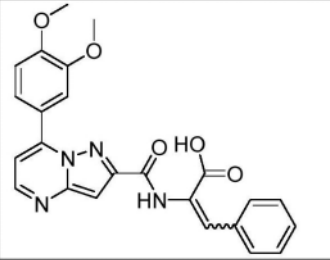
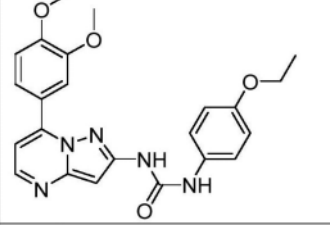
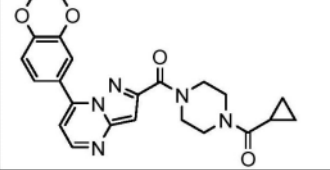
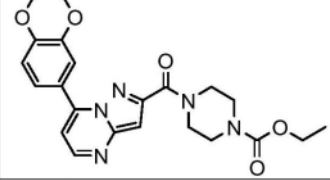
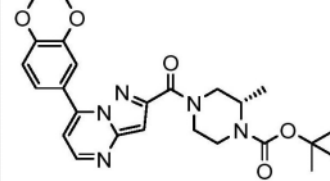
[0309]

90		1-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)哌嗪-1-基)-2-羟甲基-1-酮
91		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
92		4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
93		4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)脲基)苯甲酸甲酯
94		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸
95		N-(3-氨基甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
96		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-吗啉基丙酯
97		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羧基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0310]

98		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(哌嗪-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
99		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-吗啉基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
100		(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯
101		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮
102		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1S,4S)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
103		(R)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)哌啶-4-基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
104		3-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
105		2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-苯基丙烯酸甲酯

[0311]

106		3-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸
107		4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)脲基)苯甲酸
108		2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-苯基丙烯酸
109		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-(4-乙氧基苯基)脲
110		(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
111		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸乙酯
112		(S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0312]

113		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-2,2-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯
114		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)烟酸苯甲酯
115		(R)-(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯
116		(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯
117		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡咯烷-3-酮
118		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-(二甲氨基)乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
119		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
120		N-(4-((2-(二异丙基氨基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
121		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-吗啉基丙酯

[0313]

122		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
123		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
124		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
125		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-甲基苯甲酸甲酯
126		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-甲基苯甲酸
127		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
128		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

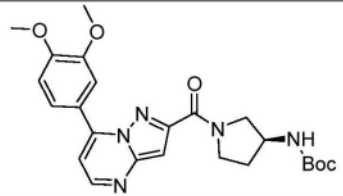
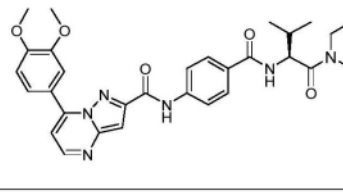
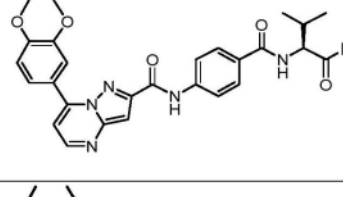
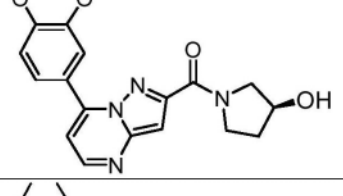
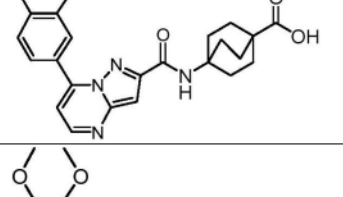
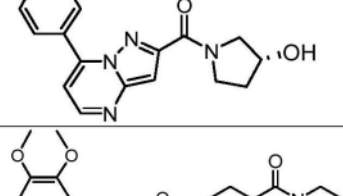
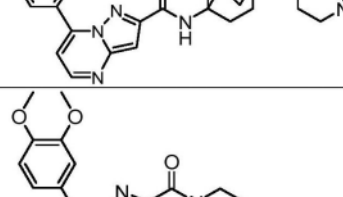
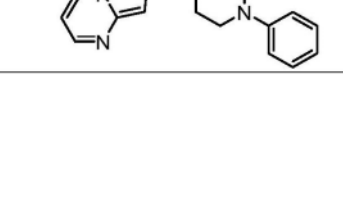
[0314]

129		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)脲
130		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡啶啉-5-羧酸甲酯
131		2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酯
132		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡啶啉-6-羧酸甲酯
133		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-羧酸甲酯
134		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代-1-苯基丙-1-烯-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
135		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
136		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸甲酯

[0315]

137		N-(2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
138		N-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊-1-基)吗啉-4-甲酰胺
139		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-吗啉基乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
140		2-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
141		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-氟苯甲酸甲酯
142		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)烟酸3-吗啉基丙酯
143		(R)-(3-氨基吡咯烷-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
144		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

[0316]

145		(S)-1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯
146		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
147		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-甲基-1-吗啉基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
148		(S)-1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酰胺
149		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸
150		(R)-1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酰胺
151		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
152		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酰胺

[0317]

153		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮
154		(4-苯甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
155		2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸
156		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸
157		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
158		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
159		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
160		N-(3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0318]

161		N-(3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
162		2-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-吗啉基丙酯
163		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-氟苯甲酸3-吗啉基丙酯
164		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸2-吗啉基乙酯
165		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酯
166		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
167		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯
168		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-羟基苯甲酸

[0319]

169		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
170		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-羟基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
171		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基((苯甲氧基)羰基)-L-缬氨酸酯
172		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基L-缬氨酸酯
173		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-吗啉基丙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
174		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
175		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
176		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-羟基苯甲酸甲酯

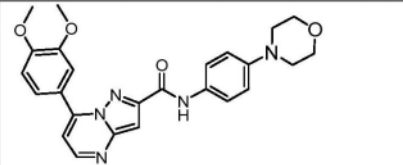
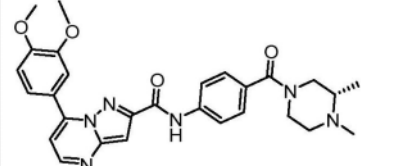
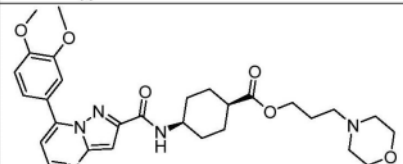
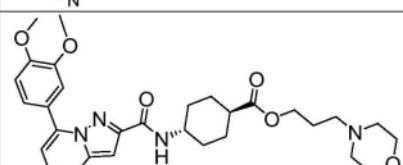
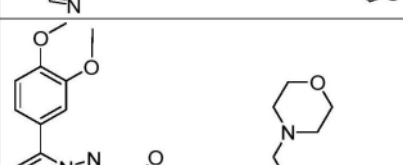
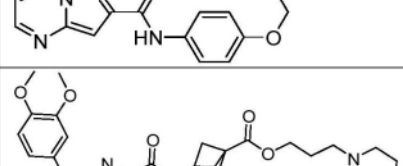
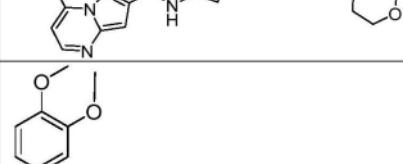
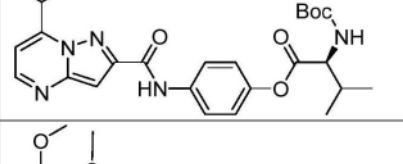
[0320]

177		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
178		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
179		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮
180		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)哌嗪-2-酮
181		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
182		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3,3-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
183		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
184		(4-环丙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮

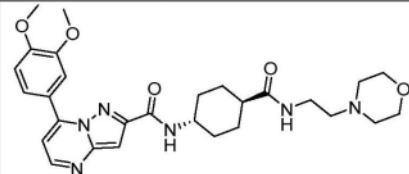
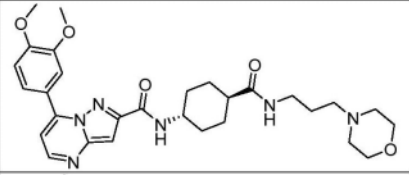
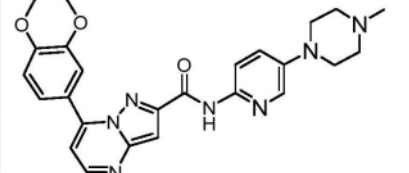
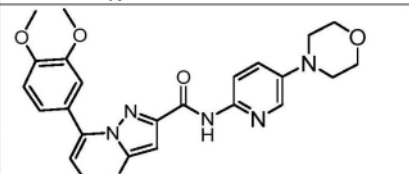
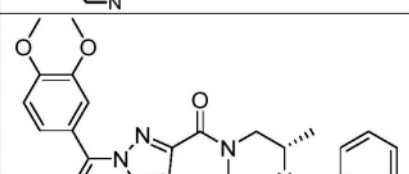
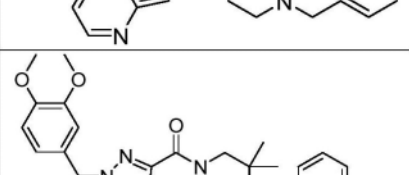
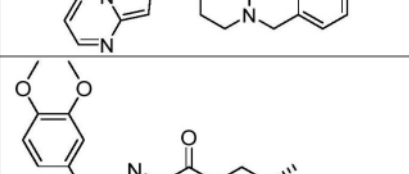
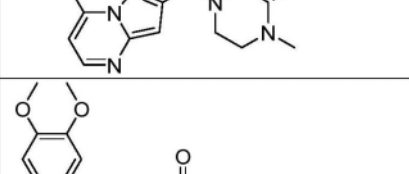
[0321]

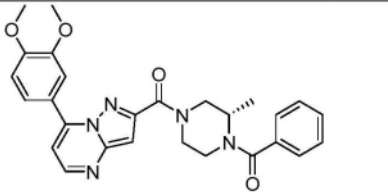
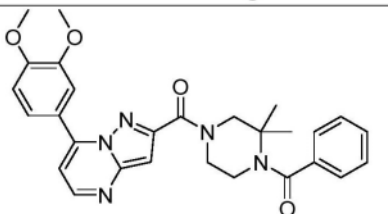
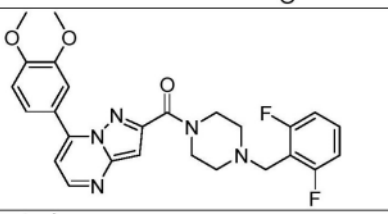
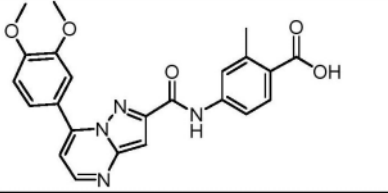
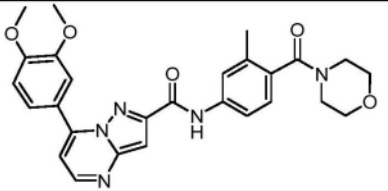
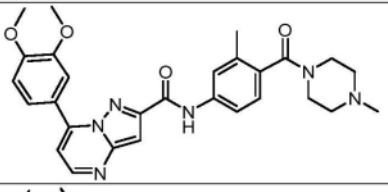
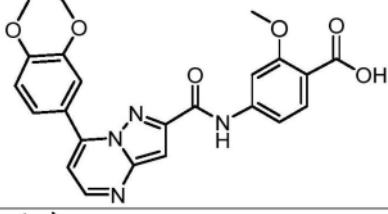
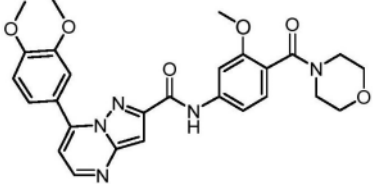
185		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-基)(4-(咪啉-2-基)哌嗪-1-基)甲酮
186		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吗啉-4-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺
187		(R)-N-(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-羰基)吡咯烷-3-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺
188		(R)-N-(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-羰基)吡咯烷-3-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺
189		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺基)烟酸3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酯
190		5-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺基)吡啶甲酸甲酯
191		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯
192		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯
193		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]咪啉-2-甲酰胺

[0322]

194		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
195		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
196		(1s,4s)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸3-吗啉基丙酯
197		(1r,4r)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸3-吗啉基丙酯
198		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
199		3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸3-吗啉基丙酯
200		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸酯
201		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0323]

202		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1r,4r)-4-((2-吗啉基乙基)氨基)乙酰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
203		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1r,4r)-4-((3-吗啉基丙基)氨基)乙酰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
204		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
205		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
206		(S)-(4-苯甲基-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
207		(4-苯甲基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
208		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
209		(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮

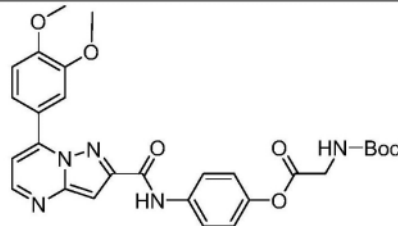
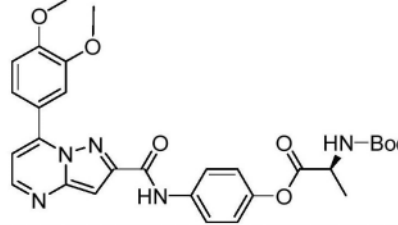
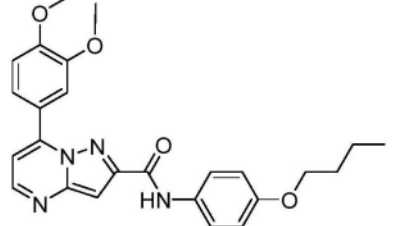
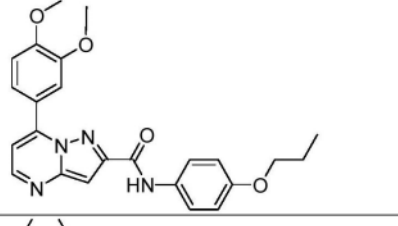
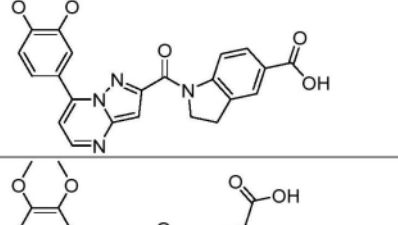
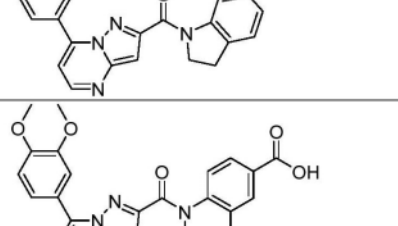
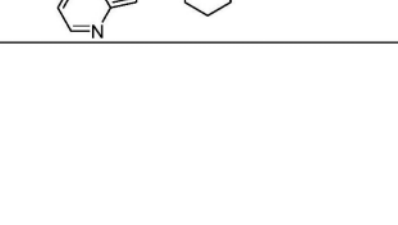
210		(S)-(4-苯甲酰基-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
211		(4-苯甲酰基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
212		(4-(2,6-二氟苯基)哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
213		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-甲基苯甲酸
214		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
215		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
216		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸
217		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0324]

[0325]

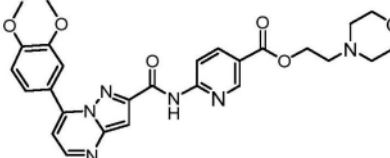
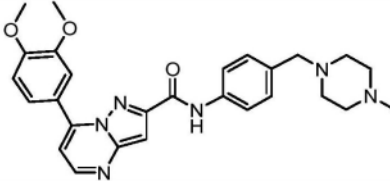
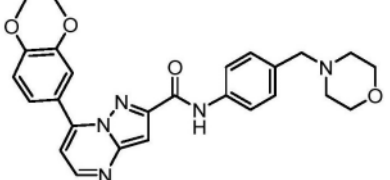
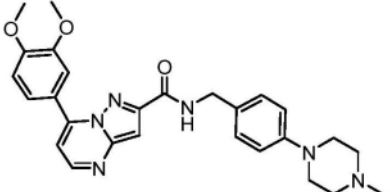
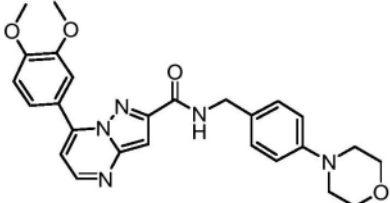
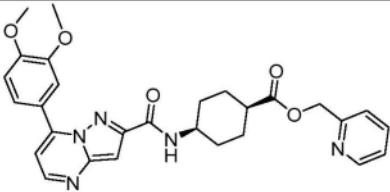
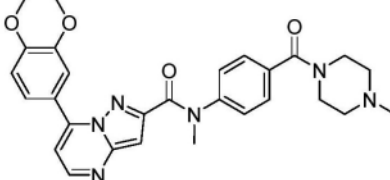
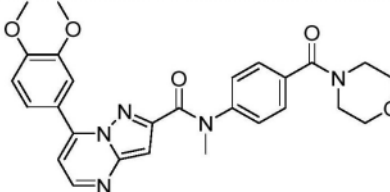
218		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
219		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
220		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
221		N-(4-((2-(二乙基氨基)乙基)氨基甲酰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
222		N-(4-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基甲酰基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
223		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
224		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
225		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸2-(吡咯烷-1-基)乙酯
226		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-(吡咯烷-1-基)丙酯

[0326]

227		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基(叔丁氧基羰基)甘氨酸酯
228		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸酯
229		N-(4-丁氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
230		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-丙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
231		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吲哚啉-5-羧酸
232		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吲哚啉-6-羧酸
233		1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-羧酸

[0327]

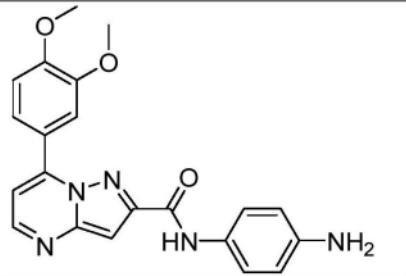
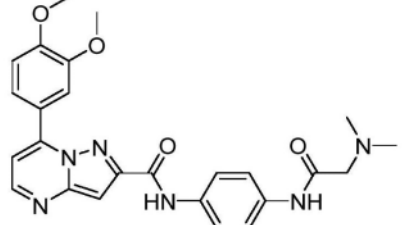
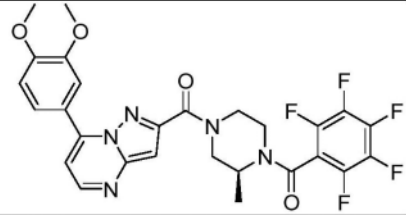
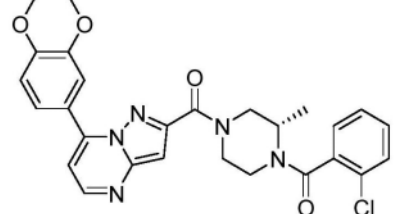
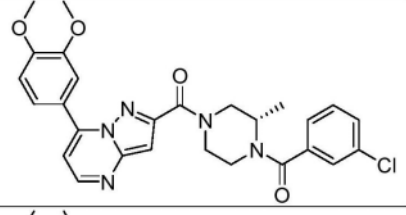
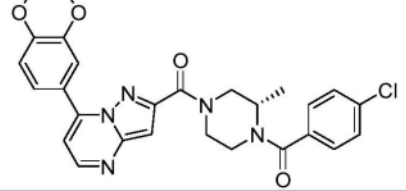
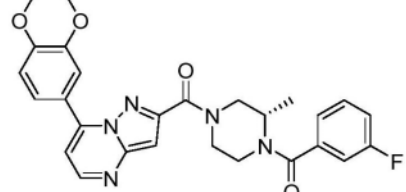
234		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸
235		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮
236		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(6-(吗啉-4-羰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮
237		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(7-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
238		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(7-(吗啉-4-羰基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
239		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
240		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
241		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1r,4r)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

242		6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)烟酸2-吗啉基乙酯
243		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
244		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吗啉基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
245		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
[0328]		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
247		(1S,4S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸吡啶-2-基甲酯
248		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
249		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-N-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

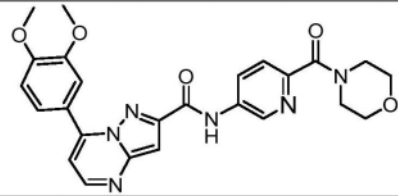
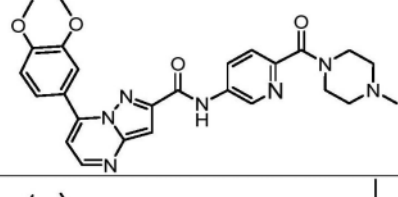
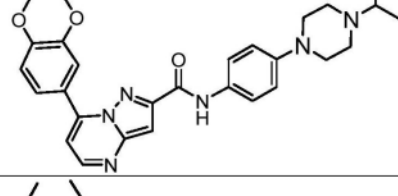
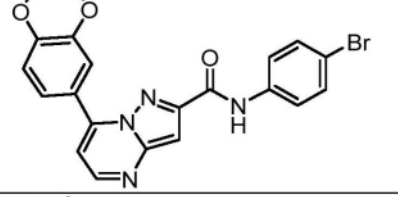
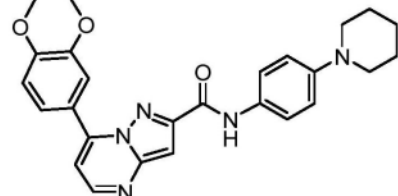
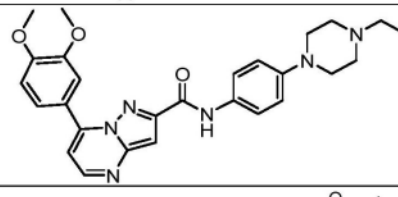
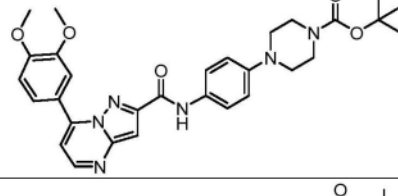
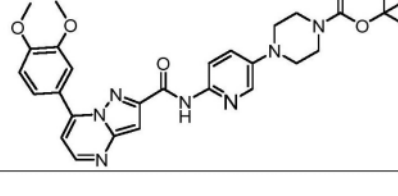
[0329]

250		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吲哚啉-1-基)甲酮
251		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(5-(吗啉-4-羰基)吲哚啉-1-基)甲酮
252		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吲哚啉-1-基)甲酮
253		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(6-(吗啉-4-羰基)吲哚啉-1-基)甲酮
254		6-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
255		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸3-吗啉基丙酯
256		(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

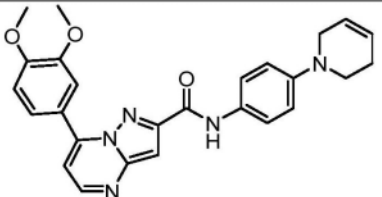
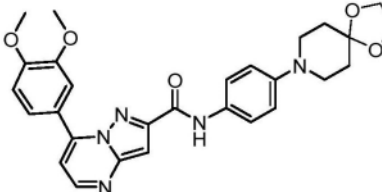
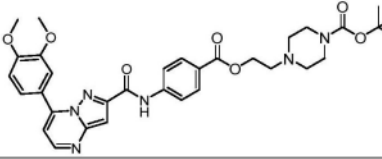
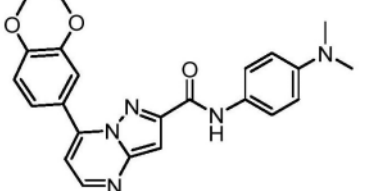
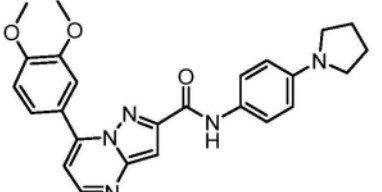
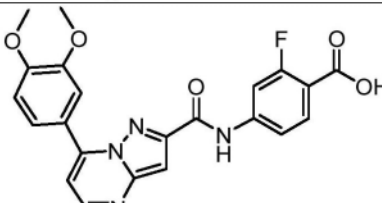
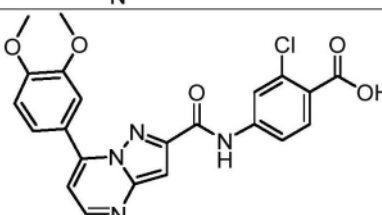
[0330]

257		N-(4-氨基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
258		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(2-(二甲氨基)乙氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
259		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(全氟苯甲酰基)吡咯-1-基)甲酮
260		(S)-(4-(2-氯苯甲酰基)-3-甲基吡咯-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
261		(S)-(4-(3-氯苯甲酰基)-3-甲基吡咯-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
262		(S)-(4-(4-氯苯甲酰基)-3-甲基吡咯-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
263		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(3-氟苯甲酰基)-3-甲基吡咯-1-基)甲酮

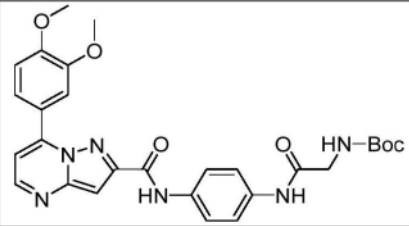
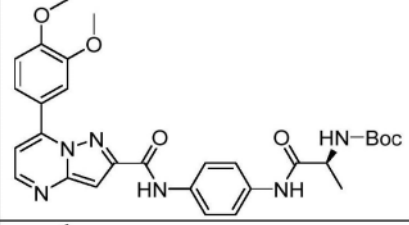
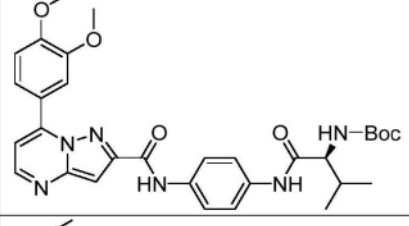
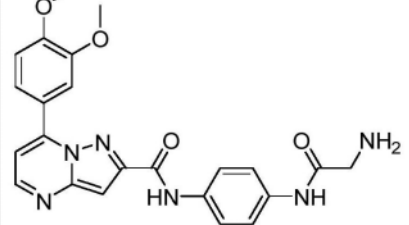
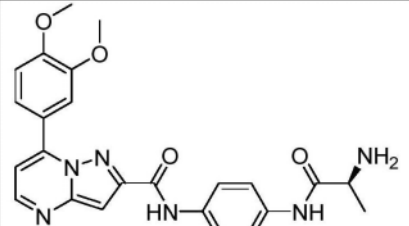
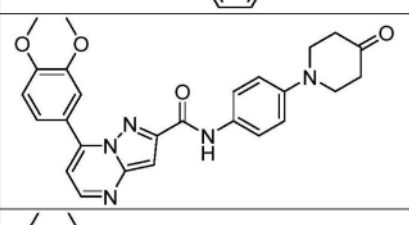
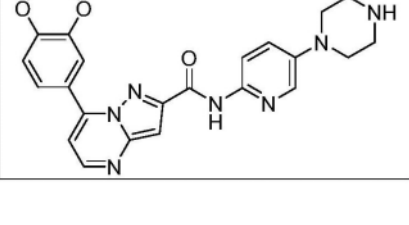
[0331]

264		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(6-(吗啉-4-羧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
265		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-羧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
266		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
268		N-(4-溴苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
269		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
270		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
271		4-(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
272		4-(6-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

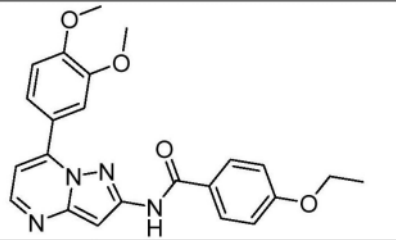
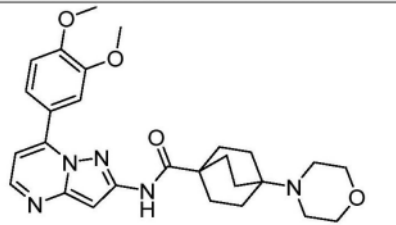
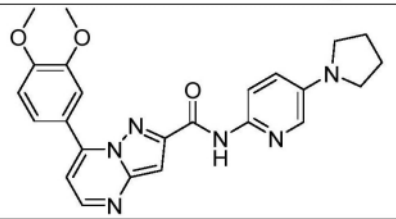
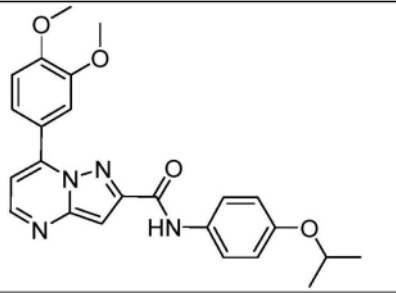
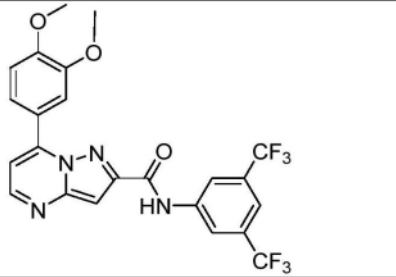
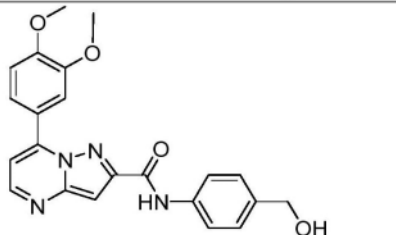
[0332]

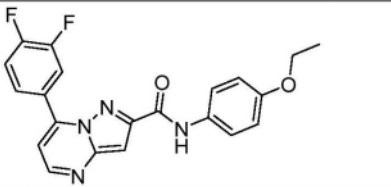
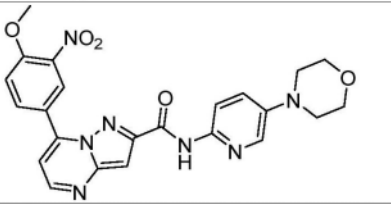
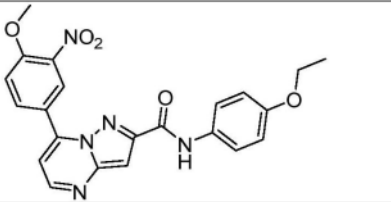
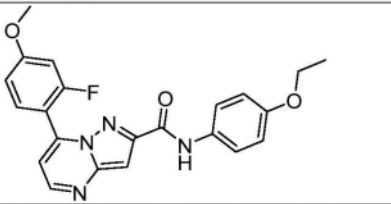
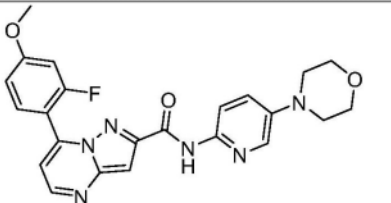
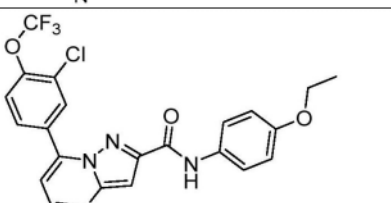
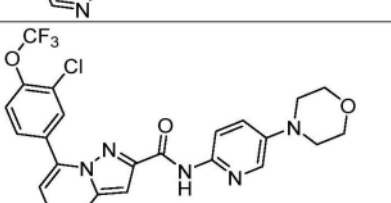
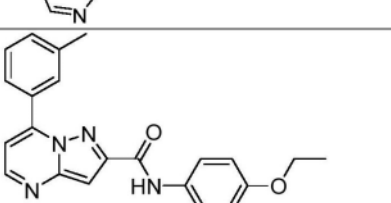
273		N-(4-(3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
274		N-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
275		4-(2-((4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酰基)氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
276		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(二甲基氨基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
277		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
278		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-2-氟苯甲酸
279		2-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸

[0333]

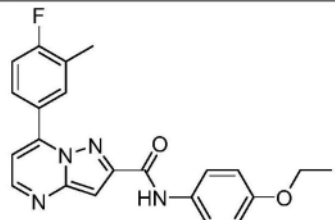
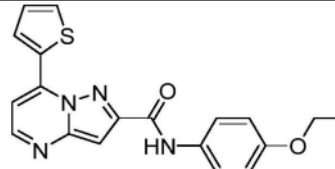
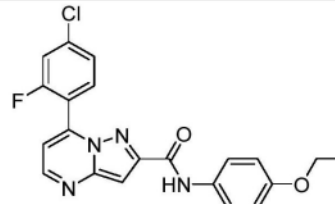
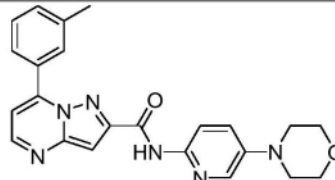
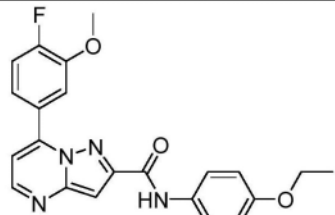
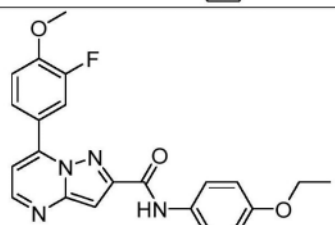
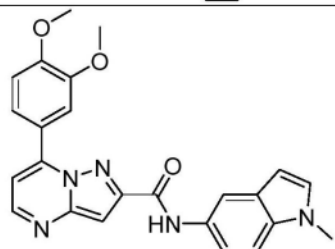
280		(2-((4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯
281		(S)-(1-((4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯
282		(S)-(1-((4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯
283		N-(4-(2-氨基乙酰氨基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
284		(S)-N-(4-(2-氨基丙酰氨基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
285		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-氧代哌啶-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
286		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0334]

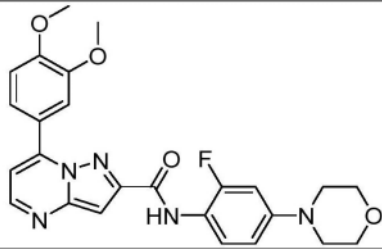
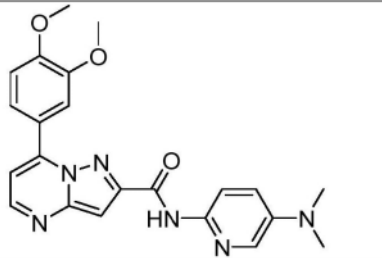
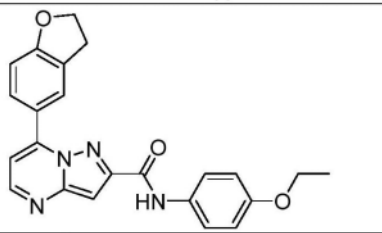
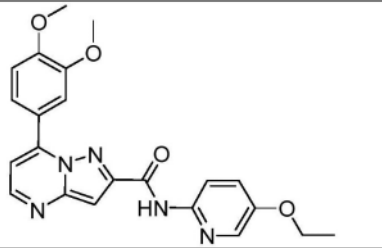
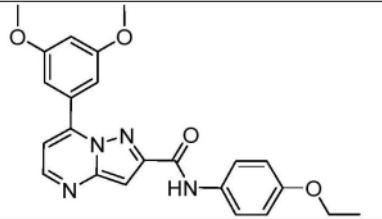
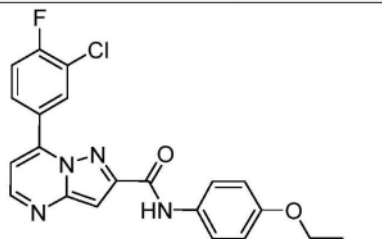
287		N-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-4-乙氧基苯甲酰胺
288		N-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺
289		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
290		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-异丙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
291		N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
292		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

293		7-(3,4-二氟苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
294		7-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
295		N-(4-乙氧基苯基)-7-(4-甲氧基-3-硝基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
296		N-(4-乙氧基苯基)-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
[0335]	297		7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
298		7-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
299		7-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	
301		N-(4-乙氧基苯基)-7-(间甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	

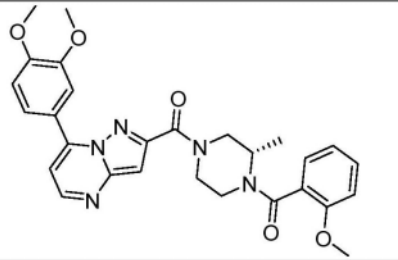
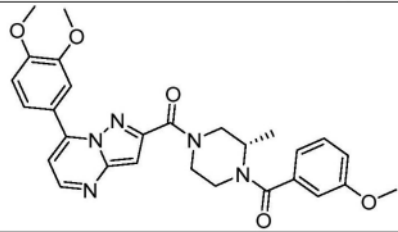
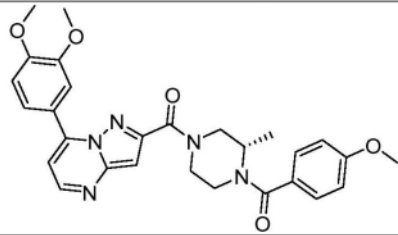
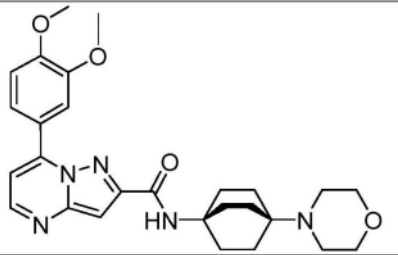
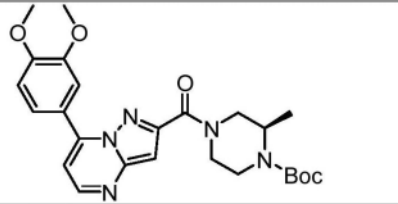
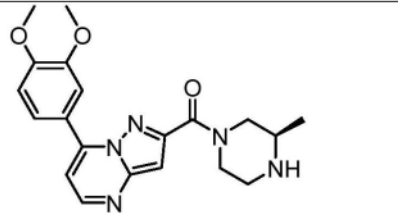
[0336]

302		N-(4-乙氧基苯基)-7-(4-氟-3-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
303		N-(4-乙氧基苯基)-7-(噻吩-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
304		7-(4-氯-2-氟苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
306		N-(5-吗啉基吡啶-2-基)-7-(间甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
307		N-(4-乙氧基苯基)-7-(4-氟-3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
308		N-(4-乙氧基苯基)-7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
309		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

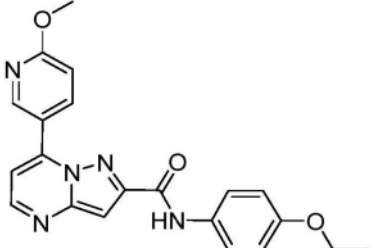
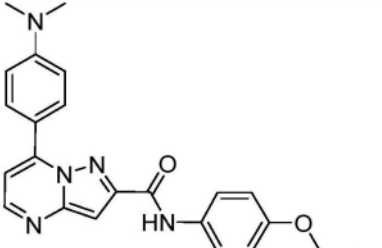
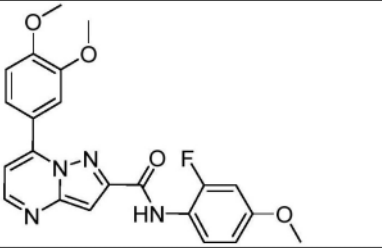
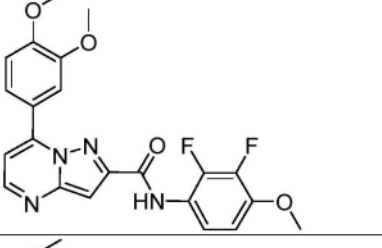
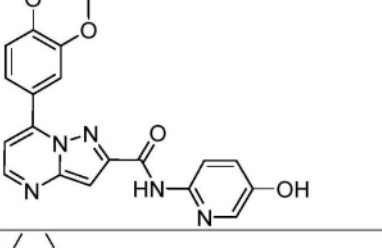
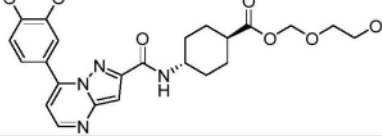
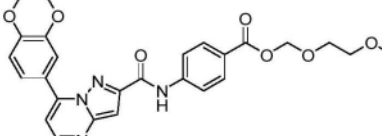
[0337]

311		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-吗啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
312		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
313		7-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
314		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-乙氧基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
315		7-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
316		7-(3-氯-4-氟苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

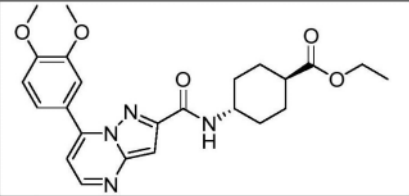
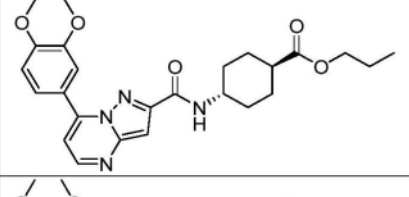
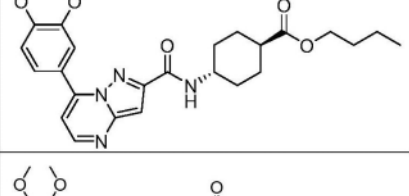
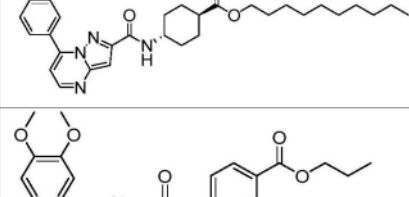
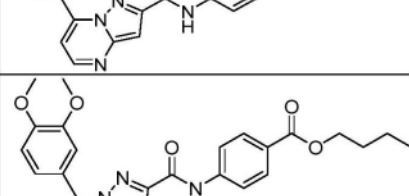
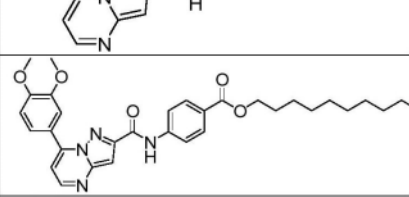
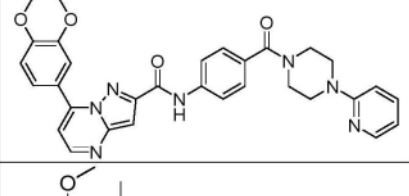
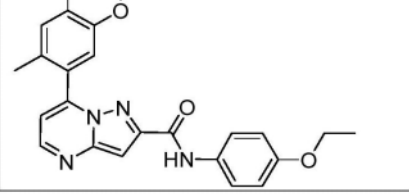

[0338]

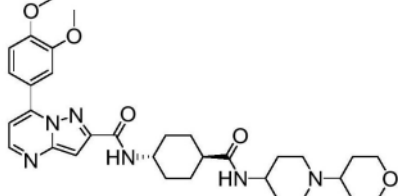
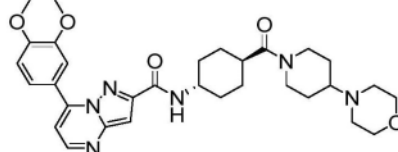
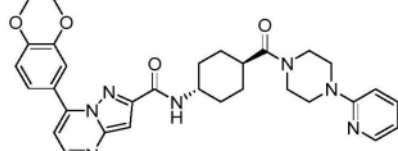
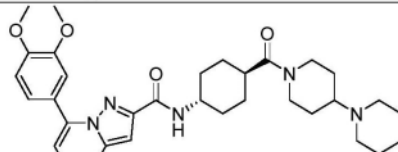
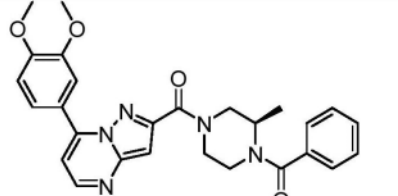
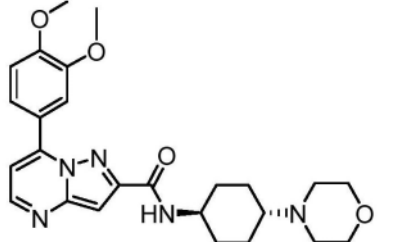
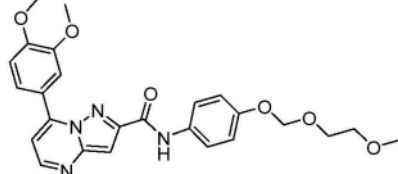
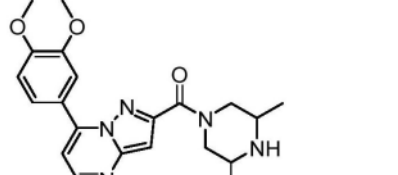
317		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基(4-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
318		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基(4-(3-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
319		(S)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基(4-(4-甲氧基苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
320		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
321		(R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯
322		(R)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0339]

323		N-(4-乙氧基苯基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
324		7-(4-(二甲基氨基)苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
325		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
326		N-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
327		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-羟基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
328		(1R,4R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸(2-甲氧基乙氧基)甲酯
329		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸(2-甲氧基乙氧基)甲酯

[0340]

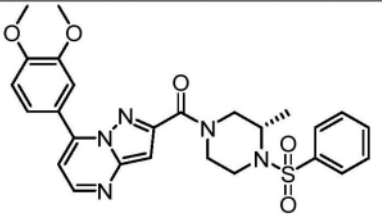
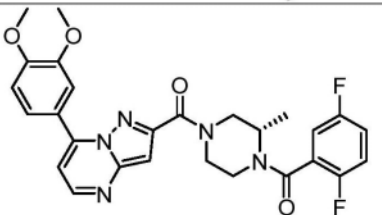
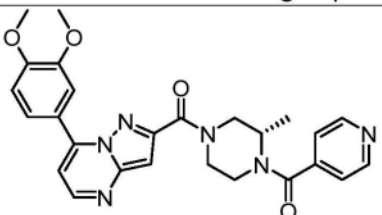
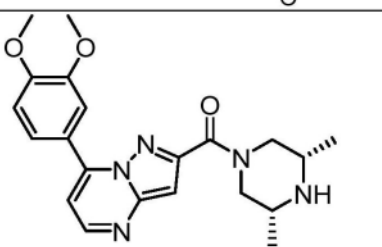
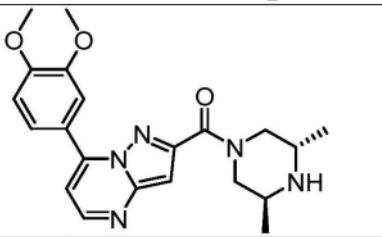
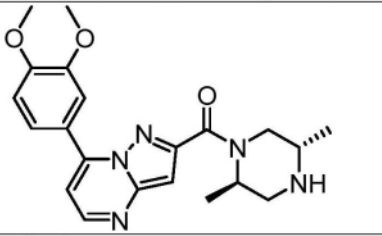
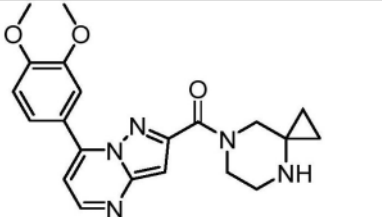
330		(1R,4R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸乙酯
331		(1R,4R)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸丙酯
332		(1r,4r)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸丁酯
333		(1r,4r)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸癸酯
335		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸丙酯
336		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸丁酯
337		4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸癸酯
338		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
339		7-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

340		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
341		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
342		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
343		N-((1R,4R)-4-([1,4'-双哌啶]-1'-羰基)环己基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
344		(R)-(4-苯甲酰基-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
345		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-((1R,4R)-4-吗啉基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
346		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
347		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0341]

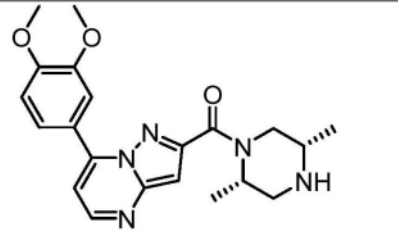
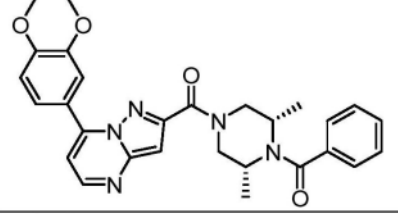
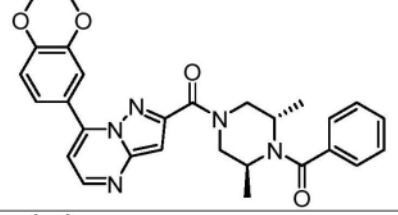
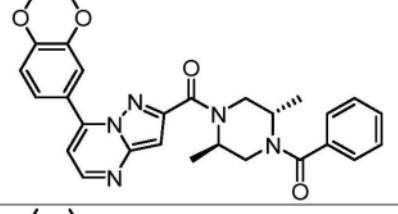
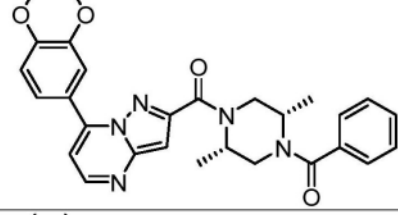
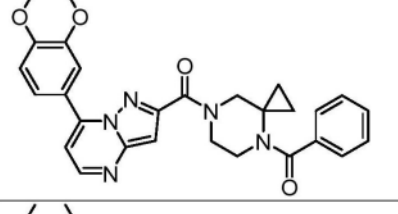
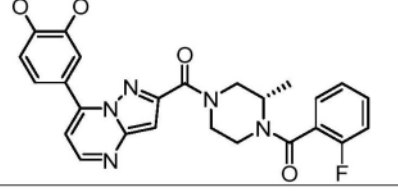
[0342]

348		(4-苯甲酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
349		7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
350		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(4-氟苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
351		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(4-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲酮
352		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(噻吩-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
353		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
354		(S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-2-甲基-N-苯基哌嗪-1-甲酰胺

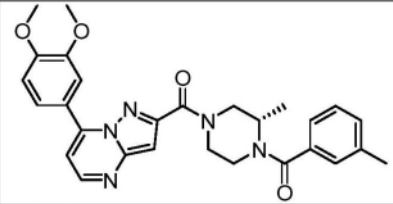
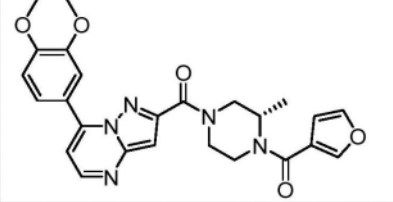
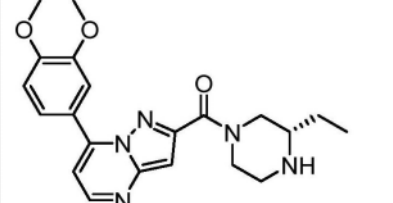
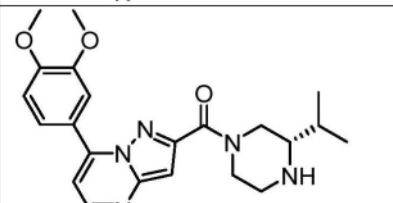
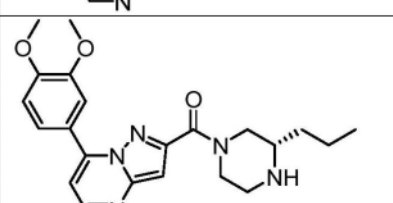
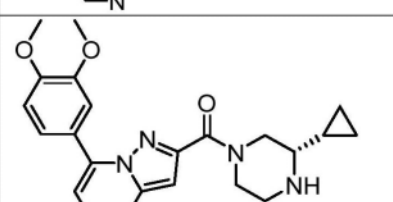
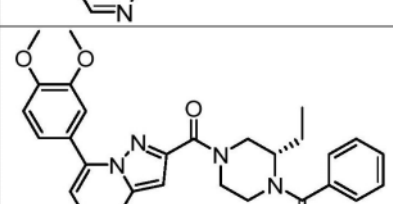
355		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(苯基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮
356		(S)-(4-(2,5-二氟苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
357		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-异烟碱酰基-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
358		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
359		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
360		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
361		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)甲酮

[0343]

[0344]

362		(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)((2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮
363		((3R,5S)-4-苯甲酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
364		((3S,5S)-4-苯甲酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
365		((2R,5S)-4-苯甲酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
366		((2S,5S)-4-苯甲酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
367		(4-苯甲酰基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
368		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(2-氟苯甲酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮

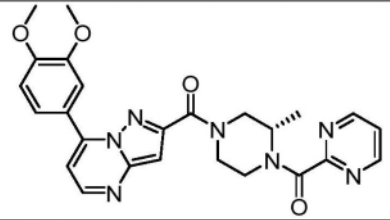
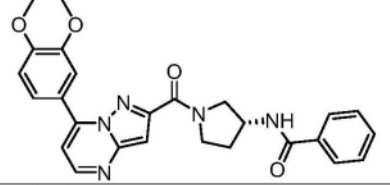
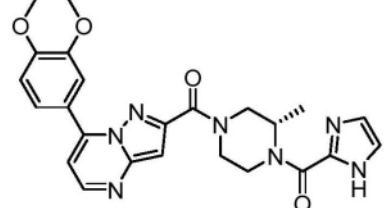
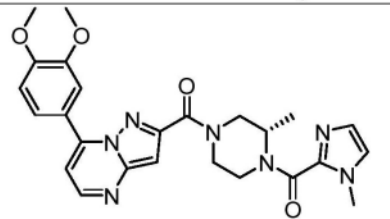
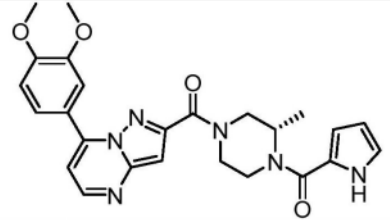
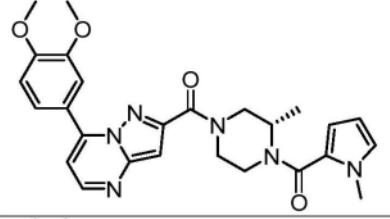
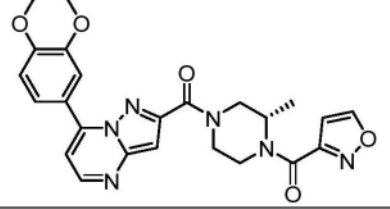
[0345]

369		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(3-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲酮
370		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(呋喃-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
371		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-乙基哌嗪-1-基)甲酮
372		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-异丙基哌嗪-1-基)甲酮
373		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-丙基哌嗪-1-基)甲酮
374		(S)-(3-环丙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
375		(S)-(4-苯甲酰基-3-乙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮

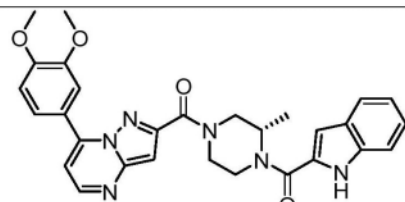
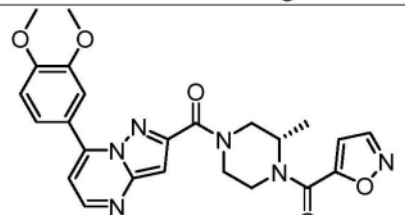
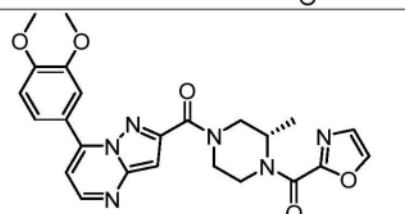
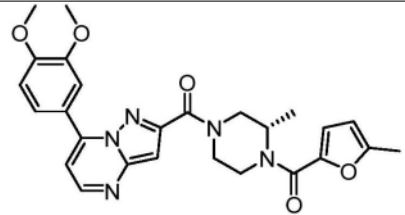
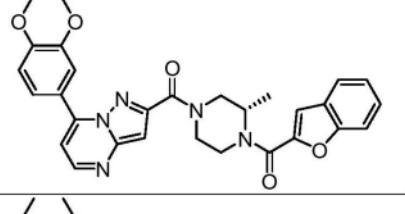
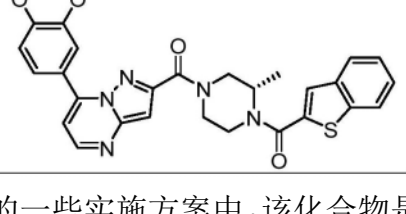
[0346]

376		(S)-(4-苯甲酰基-3-异丙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
377		(S)-(4-苯甲酰基-3-丙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
378		(S)-(4-苯甲酰基-3-环丙基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
379		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(噻吩-3-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
380		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-吡啶甲酰基哌嗪-1-基)甲酮
381		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(2-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲酮
382		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-烟碱酰基哌嗪-1-基)甲酮

[0347]

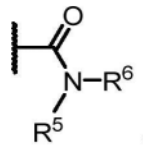
383		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(嘧啶-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
384		(R)-N-(1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺
385		(S)-(4-(1H-咪唑-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
386		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
387		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
388		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
389		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(异噁唑-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮

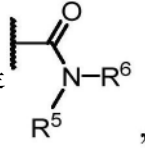
[0348]

390		(S)-(4-(1H-咪唑-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
391		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(4-(异噁唑-5-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲酮
392		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(噁唑-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
393		(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基-4-(5-甲基呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)甲酮
394		(S)-(4-(苯并呋喃-2-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
395		(S)-苯并[b]噻吩-2-基(4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮

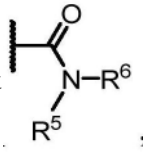
[0349] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, 该化合物是表2的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0350] 在式 (Ia) 的一些实施方案中, 该化合物不为表2的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0351]  R⁵ 是H且R⁶ 是经取代的芳基时; 则R² 不为4-氟-苯基。在式 (Ia) 的一些实

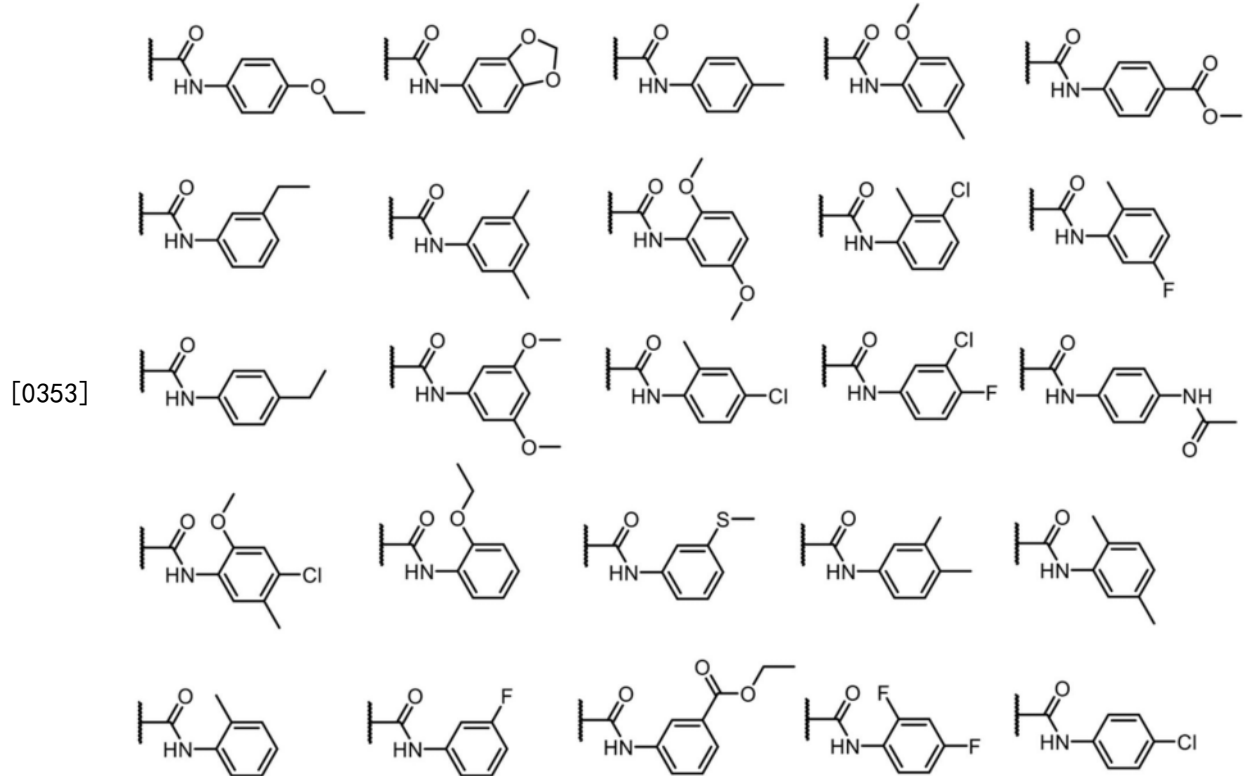
施方案中, 当R¹ 和R⁹ 是H, R⁴ 是 , R⁵ 是H且R⁶ 是经取代的芳基时; 则R² 不为对甲苯。在式

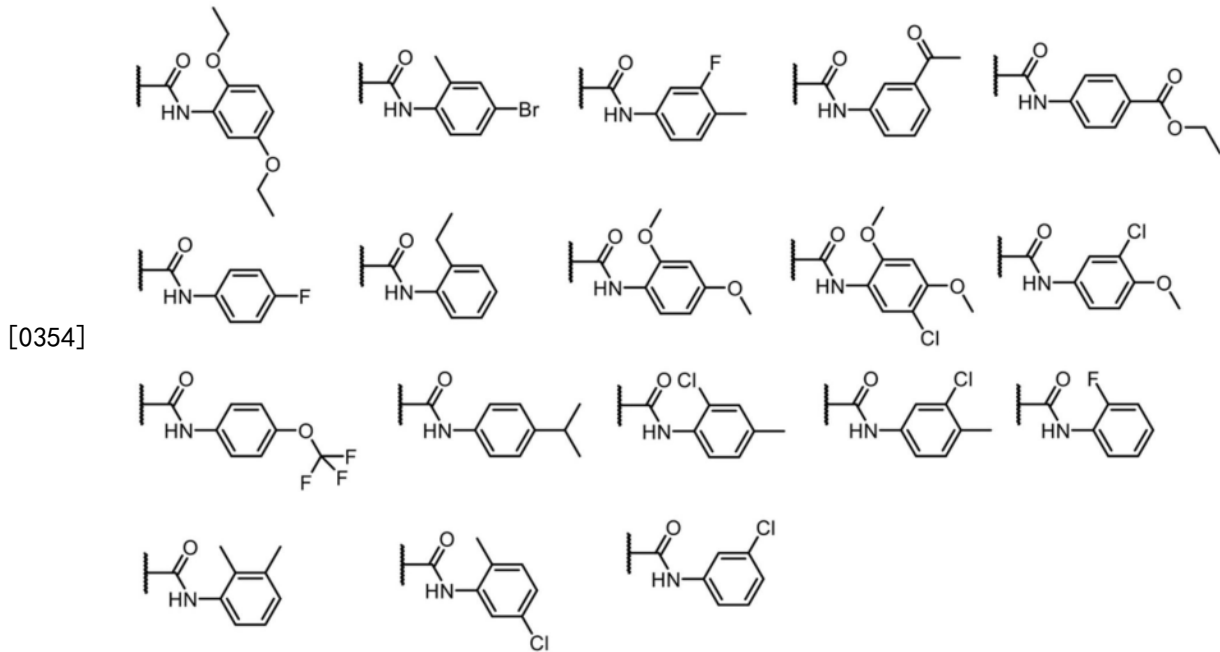
(Ia)的一些实施方案中,当R¹和R⁹是H,R⁴是  R⁵是H且R⁶是经取代的芳基时;则R²不

为3,5-二氯-苯基。在式(Ia)的一些实施方案中,当R¹和R⁹是H,R⁴是  R⁵是H且R⁶是

任选地经取代的芳基时;则R²不为苯基。

[0352] 在式(Ia)的一些实施方案中,当R¹和R⁹是H且R⁴是以下的任一个时:





[0355] 则R²不为3,4-二甲氧基-苯基。

表2: 示例性化合物

化合物	名称
3	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
5	7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸
11	4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
267	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
[0356] 300	N-(4-乙氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
305	4-(7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯
310	N-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
334	4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸乙酯
396	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(对甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
397	N-(4-氟苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
398	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-乙基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0357]

399	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
400	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-异丙基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
401	N-(2-氯-4-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
402	N-(3-氯-4-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
403	N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
404	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-氟-4-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
405	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
406	N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
407	N-(4-乙酰氨基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
408	N-(4-氯-2-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
409	N-(2,4-二氟苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
410	N-(4-溴-2-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
411	N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
412	N-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
413	N-(4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0358]

414	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
415	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2,5-二甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
416	N-(2,5-二乙氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
417	N-(5-氟-2-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
418	N-(2,5-二甲氧基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
419	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-氟-2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
420	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
421	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(邻甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
422	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-乙基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
423	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
424	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2,3-二甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
425	N-(3-氟-2-甲基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
426	N-(3-氟苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
427	N-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-(3,5-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
428	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
429	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-乙基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
430	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(甲硫基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
431	N-(3-乙酰基苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0359]

432	3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸乙酯
433	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3,5-二甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
434	7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
435	N-(2,5-二甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
436	N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
437	N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
438	N-(4-氟-2-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
439	N-(2,4-二氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
440	N-(3-甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
441	N-(2-甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
442	N-(2-乙氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
443	N-(4-甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
445	N-(4-氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
446	N-(2-氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
447	N-(3-氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
448	N-(3-氟-4-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
449	N-(3,4-二氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
450	N-(2-乙氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
451	N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
452	N-(3-氯-4-氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
453	N-(5-氯-2-甲氧基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
454	N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
455	N-(5-氯-2-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
456	N-(2-氟-5-甲基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
457	N-(2,5-二氟苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
458	N-(4-乙酰氨基苯基)-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
459	7-苯基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

460	吲哚啉-1-基(7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲酮
461	7-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
462	7-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
463	N-(2-乙氧基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
464	N-(3,4-二甲氧基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
465	7-(4-氟苯基)-N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
466	N-(2,5-二氟苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
467	N-(4-乙酰基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
468	N-(2,4-二氟苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
469	N-(5-氟-2-甲基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
470	N-(4-氟-2-甲基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
471	N-(4-乙氧基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
472	N-(4-(二甲基氨基)苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
[0360] 473	N-(4-乙酰氨基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
474	N-(4-氨基甲酰基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
475	N-(2-氟苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
476	7-(4-氟苯基)-N-(邻甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
474	7-(4-氟苯基)-N-(间甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
478	7-(4-氟苯基)-N-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
479	N-(3-乙酰基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
480	N-(4-氟-3-硝基苯基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
481	(7-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(吲哚啉-1-基)甲酮
482	N-均三甲苯基-7-(对甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
483	N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-7-(对甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
484	N-(2-氯-6-甲基苯基)-7-(对甲苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺
485	N-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-(3,5-二氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0361] 应理解本文所述的化合物的盐、溶剂化物、水合物、前药和/或立体异构体的所有变化均包含于本发明内。

[0362] 5.1.1. 同位素标记的类似物

[0363] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与本文所述的那些化合物相同,除一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代外。本发明的化合物还可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的

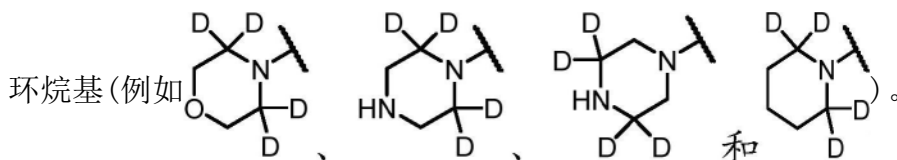
原子同位素。可并入本文描述的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如分别为 ^2H (“D”)、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。例如,本文描述的化合物可具有一个或多个经氘取代的H原子。

[0364] 一般而言,提及或描述某种元素(诸如氢或H)旨在包括该元素的所有同位素。例如,若R基团定义为包括氢或H,则其也包括氘和氚。因此,包含放射性同位素(诸如氚、 ^{14}C 、 ^{32}P 和 ^{35}S)的化合物在本技术的范围内。基于本文的公开内容,将此类标记插入本技术的化合物中的程序对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0365] 除非另有规定,否则本文描述的化合物旨在包括仅因一个或多个同位素富集的原子的存在而不同的化合物。例如,除氘或氚取代氢,或 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳取代碳外,具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。

[0366] 在一些实施方案中,某些同位素标记的化合物(诸如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或基质组织分布分析中。氚化(^3H)和碳14(^{14}C)同位素可因其等易于制备和可检测性而特别优选。此外,经较重同位素(诸如氘)的取代可提供某些由于较大的代谢稳定性产生的治疗优势,诸如体内半衰期增加或剂量需求减少,且因此在某些情况下是优选的。同位素标记的化合物一般可通过类似于本文公开的那些的程序来制备,例如,在实施例部分中,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。

[0367] 在一些实施方案中,如本文描述,本发明公开的化合物是化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体中的任一个的氘化类似物。式(Ia)至(Ie)的化合物的氘化类似物是其中一个或多个氢原子经氘取代的化合物。在一些实施方案中,该氘化类似物是包括氘化 R^x 基团例如 R^1 至 R^9 基团的式(Ia)的化合物。在式(Ia)的化合物的氘化类似物的一些实施方案中,其中任选取代基是包括至少一个氘原子的任选地经取代的杂



[0368] 经氘取代的化合物是使用诸如描述于以下中的多种方法合成:Dean, Dennis C.; Editor; Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [于以下中: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 以及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

[0369] 氘化起始材料容易获得且经受本文描述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量的含氘试剂和结构单元可从化学品供货商(诸如Aldrich Chemical Co)处购买获得。

[0370] 5.1.2. 氟化类似物

[0371] 在一些实施方案中,如本文描述,本发明公开的化合物是化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体中的任一个的氟化类似物。式(Ia)至(Ie)的化合物的氟化类似物是其中一个或多个氢原子或取代基被氟原子取代的化合物。在一些实施方案中,该氟化类似物是式(Ia)至(Ie)的化合物,其包括氟化的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{31} 、 R^{32} 基团,或其他取代基R基团。在式(Ia)至(Ie)的化合物的氟化类似物的一些实施方案中,脂族或芳族C-H键的氢原子被氟原子取代。在式(Ia)至(Ie)的化合物的氟化类似物的一些实施方案中,任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基中的至少一个氢被氟原子取代。在式(Ia)至(Ie)的化合物的氟化类似物的一些实施方案中,羟基取代基(-OH)或氨基取代基(-NH₂)被氟原子取代。

[0372] 5.1.3. 异构体

[0373] 如本文描述,术语“化合物”旨在包括所描述的结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0374] 本文描述的化合物可具有不对称中心、几何中心(例如,双键)或两者。除非明确指示具体的立体化学或异构形式,否则意指结构的所有手性、非对映异构、外消旋形式和所有几何异构形式。在一些实施方案中,本文描述的化合物具有一个或多个手性中心。应理解,如果未明确指示绝对的立体化学,则每个手性中心可独立地是R构型或S构型或其混合物。因此,本文描述的化合物包括于任何或所有不对称原子处富集或拆分的光学异构体,这从描述中是显而易见的。R对映体和S对映体的外消旋混合物,和包含R对映体和S对映体的对映体富集的立体异构混合物,以及单独的光学异构体可被分离或合成以便于大体上不含其对映异构伙伴或非对映异构伙伴,且此类立体异构体均在本技术的范围内。

[0375] 含有经不对称取代的原子的本发明的化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。本领域众所周知,如何制备光学活性形式,诸如通过拆分外消旋形式、通过从光学活性起始材料合成或通过使用手性助剂。

[0376] 由碳-碳双键周围的取代基的排布或环烷基或杂环周围的取代基的排布产生的几何异构体也可存在于本发明的化合物中。烯烃、C=N双键或其他类型的双键的几何异构体可存在于本文描述的化合物中,且所有此类稳定的异构体均包括于本发明中。具体而言,本发明的化合物的顺式和反式几何异构体也可存在,且可作为异构体的混合物或作为分离的异构形式被分离。

[0377] 本发明的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换和伴随的质子迁移产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其是具有相同实验式和总电荷的异构质子化状态。实例质子转移互变异构体,包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-亚胺酸对、烯胺-亚胺对,和其中一个质子可占据杂环体系的两个或更多个位置的环形形式,诸如,1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吡啶,以及1H-和2H-吡啶。通过适当的取代,互变异构形式可处于平衡或在空间上锁定为一种形式。

[0378] 5.1.4. 盐和其他形式

[0379] 在一些实施方案中,本文描述的化合物是以盐形式存在。在一些实施方案中,该化合物是以药学上可接受的盐的形式提供。

[0380] 包括在本发明组合物中的本质上呈碱性的化合物可与多种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备此类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒的酸加成盐(即,含有药学上可接受的阴离子的盐)的酸,包括但不限于氯化物。

[0381] 含有胺官能团或含氮杂芳基的化合物本质上可呈碱性且可与多种无机酸和有机酸反应以形成相应的盐。该化合物可以以衍生自无机酸或有机酸的药学上可接受的盐的形式使用。在一些实施方案中,该药学上可接受的盐可为衍生自盐酸的盐(即,如本文描述的

化合物的盐酸盐),或类似物。

[0382] 本发明的化合物的药学上可接受的盐可通过将该化合物溶于与水混溶的有机溶剂(诸如丙酮、甲醇、乙醇或乙腈等)中,并添加过量的有机酸或无机酸水溶液,并沉淀或结晶来制备。然后,可通过从该混合物蒸发溶剂或过量酸且随后将其干燥或通过过滤经萃取的盐产生盐来获得额外的盐。

[0383] 盐的其他实例包括本发明的化合物的阴离子与合适阳离子的化合。对于治疗用途,本发明的化合物的盐可为药学上可接受的。然而,非药学上可接受的酸和碱的盐也发现可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0384] 包括在本发明组合物中的本质上呈酸性的化合物能够与多种药学上可接受的阳离子形成碱式盐(base salt)。此类盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐。

[0385] 包括碱性或酸性部分的化合物也可与多种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明的化合物可含有酸性和碱性基团两者;例如,一个氨基和一个羧基。在此情况下,该化合物可以作为酸加成盐、两性离子或碱式盐存在。

[0386] 本文描述的化合物可以多种形式存在,包括那些化合物、药学上可接受的盐的结晶、粉末和非晶形式,例如,该化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型(包括无水物)、构象多晶型和非晶形式,以及其混合物。

[0387] 本文描述的化合物可以溶剂化物,尤其水合物的形式存在,且除非另有规定,否则意指所有此类溶剂化物和水合物。水合物可在制备化合物或包含该化合物的组合物过程中形成,或由于该化合物的吸湿性,水合物可随着时间的推移而形成。本技术的化合物也可以有有机溶剂化物的形式存在,包括DMF、醚和醇溶剂化物等。任何特定溶剂化物的鉴定及制备是在合成有机或药物化学领域的普通技术人员的技能范围内。

[0388] 在一些实施方案中,本文描述的化合物以溶剂化物的形式存在。在一些实施方案中,当该溶剂化物的溶剂组分是水时,本文描述的化合物以水合物形式存在。

[0389] 5.1.5. 前药

[0390] 本发明的方面包括本文描述的化合物中的任一种的前药形式。目标化合物的任何便利的前药形式可例如根据Rautio等人, (“Prodrugs: design and clinical applications”, Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008)) 描述的方案和方法来制备。

[0391] 术语“前药”是指通过一些生理或化学方法在体内转化为生物活性药物的剂。在一些实施方案中,当在生理pH下经受生物体系时,前药转化为所需的药物形式。在一些实施方案中,当经受生物体系时,前药被酶促转化为所需的药物形式。

[0392] 本文描述的化合物中的任一种的前药形式可用于例如提供具体的治疗益处,这是由于所得化合物在体内的半衰期的延长,或所需活性剂量的减少。

[0393] 前药在一些情况下是有用的,因为它们比母药更容易施用。例如,前药可通过经口施用而被生物利用,而母药则不能。前药在药理组合物中的溶解度也比母体药物有所提高。

[0394] 本发明的化合物的前药形式或衍生物通常在该化合物的合适的不稳定位点包含前部分(promoiety)取代基。该前部分是指当前药在体内转化为药物时,可通过酶促或化学反应去除的基团。

[0395] 在一些实施方案中,该前部分是经由酯键连接到化合物或药物的羟基基团或羧酸

基团的基团(例如,任选地经取代的C1-6烷酰基或任选地经取代的C1-6烷基)。

[0396] 5.2. 化合物合成

[0397] 本发明的化合物可根据本领域已知的标准方法合成[参见例如Morrison and Boyd in "Organic Chemistry", 6th edition, Prentice Hall (1992)]。本发明的一些化合物和/或中间体可购买获得、为参考文献中已知的或可由本领域技术人员使用标准程序容易获得的。本发明的一些化合物可使用本文描述的方案、实例或中间体来合成。在未充分描述化合物、中间体或其变体的合成的情况下,本领域技术人员可认识到本文描述的的反应的反应时间、试剂的当量数和/或温度可以修改以制备呈现的化合物或中间体或其变体,且不同的处理和/或纯化技术可为制备此类化合物、中间体或变体所必需或所期望的。

[0398] 合成的化合物可通过本领域技术人员已知的方法例如通过核磁共振(NMR)光谱和/或质谱法来验证其结构是否正确。

[0399] 在多种实施方案中,本文描述的化合物是由下文实施例2的表3A至表3B的化合物中的一个的结构来表示。本发明旨在包括表1至表2中的任一个化合物或其盐、单一立体异构体、立体异构体混合物和/或同位素标记的形式。

[0400] 5.3. 药物组合物

[0401] 本发明的化合物可包含在药物组合物中,该药物组合物包含一种或多种化合物和至少一种赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂)。此类组合物可包括式(Ia)至(Ie)的CFTR调节剂和/或PDE4抑制剂化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,例如,如本文所述。

[0402] 本文描述的化合物发现可用于药物组合物中,从而用于在多种治疗应用中向有此需要的受试者施用,所述治疗应用中需要调节CFTR或抑制PDE4。

[0403] 因此,本发明的另一方面提供了药物组合物,其包含至少一种本文所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其前药、溶剂化物、水合物或立体异构体,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0404] 短语“药学上可接受的赋形剂”是指除本文描述的本发明的化合物外的并且具有对患者基本无毒且无炎性的性质的任何成分(例如,可悬浮或溶解活性化合物的载体(vehicle))。赋形剂可包括例如:抗粘附剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣剂、压缩助剂、崩解剂、染料(色素)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、香料、香精、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、配药(dispensing)剂、或分散(dispersing)剂、甜味剂和水合剂。在一些实施方案中,该药物组合物包含治疗有效量的如本文描述的化合物、其药学上可接受的盐、或其前药、溶剂化物、水合物或立体异构体。

[0405] 5.3.1.1. 眼用组合物

[0406] 在一些实施方案中,药物组合物配制为用于眼部施用。在一些实施方案中,该药物组合物是配制为用于局部施用(例如,至人类受试者的眼睛)的眼用组合物。在眼用组合物的一些实施方案中,该组合物是水溶液。

[0407] 因此,本发明提供了一种眼用组合物,其包括治疗有效量的本文描述的化合物或如本文描述的其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,和生理上可兼容的眼用载体。

[0408] 5.3.1.2. 其他组合物

[0409] 本发明的药物组合物可根据任何方便的方法配制,且也可制备成用于经口施用的多种形式,诸如片剂、丸剂、粉末剂、纳米颗粒、胶囊、糖浆、悬浮液、乳剂和微乳剂,或制备成用于非经口施用的形式,诸如用于肌内、静脉内或皮下施用的制剂。

[0410] 在一个具体实例中,药物组合物可含有药学上允许的载剂、赋形剂或添加剂。该药物组合物可以常规方法制成药物,和可制成多种经口药物(诸如片剂、丸剂、粉末剂、胶囊、糖浆、乳剂、微乳剂等),或可制成非经口药物(诸如肌内注射剂、血管注射剂或皮下注射剂)。

[0411] 如果药物组合物以经口药物的形式制备,则所用添加剂或载剂的实例可包括纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、悬浮液、乳化剂、稀释剂等。如果本发明的药物组合物以注射剂的形式制备,则该添加剂或载剂可包括水、盐水、葡萄糖水溶液、类似的糖溶性溶液、醇、二醇、醚(例如,聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、悬浮液、乳化剂等。

[0412] 在一些实施方案中,药物组合物配制为用于对有此需要受试者进行肠胃外施用。在一些肠胃外的实施方案中,该药物组合物配制为用于对有此需要受试者进行静脉内施用。在一些肠胃外的实施方案中,该药物组合物配制为用于对有此需要受试者进行皮下施用。

[0413] 5.4. 调节CFTR的方法

[0414] 本发明的方面包括用如本文描述的化合物调节CFTR的方法。此类方法可包括通过使生物体系与CFTR调节剂化合物(例如,具有根据表1的那些的任一个的结构CFTR调节剂化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体)接触来调节此类体系中CFTR的方法。生物体系可包括但不限于细胞、组织、器官、体液、生物体、非哺乳动物受试者/和哺乳动物受试者(例如,人类)。使生物体系与CFTR调节剂化合物接触的方法可通过对受试者施用该化合物进行。

[0415] 术语“调节剂”是指增加目标水平或目标功能的化合物或组合物,目标可为但不限于CFTR。在一些实施方案中,该调节剂化合物可激动或活化目标,诸如CFTR,并增加该目标的水平或该目标的功能。在此方面,调节CFTR的方法包括活化CFTR或CFTR功能的方法。

[0416] 在一些实施方案中,本文描述的CFTR调节剂化合物是能够活化CFTR蛋白并增加该CFTR蛋白的功能水平的CFTR活化剂化合物。在另一实施方案中,本文描述的CFTR活化剂化合物能够调节或活化由CFTR活化产生的下游功能。

[0417] 在一些实施方案中,调节CFTR的方法包括使包含CFTR的生物体系或样本与有效量的如本文描述的调节CFTR的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体中的任一种,或如本文描述包括其的药物组合物接触,以调节CFTR。在某些实施方案中,该生物体系或样本是体外的。在另一实施方案中,该生物体系或样本是体内。

[0418] CFTR调节剂可调节样本中CFTR的酶活性。例如,可使用如实施例4中描述的基于黄色荧光蛋白(YFP)的结合分析以测量CFTR功能。使用此分析,从响应于细胞外添加碘离子,随后加入毛喉素的细胞荧光时间过程来评估CFTR功能,此细胞外添加导致YFP荧光由于CFTR介导的碘化物进入而降低。CFTR活性也可通过实施例5中描述的分析进行评估。根据此方法的CFTR调节剂可显示调节CFTR功能(例如如通过实施例5的短路电流测量分析评估)小于2000nM(诸如200nM或更小)的 EC_{50} 值。生物体系可包括受试者(例如,人类受试者)。

[0419] 在一些实施方案中,本发明提供了调节受试者CFTR活性的方法。在某些情况下,受试者中受调节的CFTR活性的百分比可为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或至少99.9%。在一些实施方案中,相较于受试者的样本中测量的CFTR活性的基线水平,该CFTR活性增加,例如至少10%或更多。

[0420] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于分析中以评估CFTR调节活性。一些分析可包括诊断分析。在某些情况下,化合物可包括在药物发现的方法中。在一些实施方案中,本发明的方法包括使用本发明的调节CFTR的化合物以评估其他化合物对CFTR的调节。此类方法可包括使调节CFTR的化合物与一种或多种可检测标记(例如,荧光染料)结合并在其他化合物的存在下测量CFTR解离(通过可检测标记检测)。该可检测标记可包括荧光化合物。

[0421] 5.5. 抑制PDE4的方法

[0422] 本发明的方面包括通过与显示抑制PDE4活性的化合物(例如,具有根据表1至2中的那些的任一个的结构PDE4抑制剂化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体)接触来抑制生物体系或样本中PDE4活性的方法。使生物体系与CFTR调节剂化合物接触的方法可通过向受试者施用该化合物来进行。

[0423] 生物体系可包括,但不限于,细胞、组织、器官、体液、生物体、非哺乳动物受试者、和哺乳动物受试者(例如,人类)。在某些实施方案中,该生物体系或样本是体外的。在另一实施方案中,该生物体系或样本是体内的。在某些情况下,该样本是细胞样本。

[0424] 在一些实施方案中,本发明提供了抑制受试者中PDE4活性的方法。在某些情况下,受试者中受抑制的PDE4活性的百分比可为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、或至少99.9%。在某些情况下,PDE4活性的这种水平的抑制和/或最大抑制可在施用后约1小时至施用后约3小时、施用后约2小时至施用后约4小时、施用后约3小时至施用后约10小时、施用后约5小时至施用后约20小时、或施用后约12小时至施用后约24小时实现。对PDE4活性的抑制可持续至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、至少4周、至少8周、至少3个月、至少6个月或至少1年的时间。在某些情况下,这种水平的抑制可通过每日施用来实现。这种每日施用可包括施用至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、至少4周、至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少1年或至少5年。在某些情况下,可在此类受试者的一生对受试者施用本发明的化合物或组合物。

[0425] 5.6. 可治疗适应症

[0426] 本发明的方法包括使用本文公开的化合物和/或组合物治疗可治疗适应症的方法。术语“可治疗适应症”是指可通过一些形式的治疗或其他治疗干预(例如,通过施用CFTR调节剂或PDE4抑制剂)减轻、稳定、改善、治愈或以其他方式解决的任何症状、病症、疾患或疾病。

[0427] 5.6.1. CFTR相关适应症

[0428] 与CFTR活性和/或功能障碍相关的可治疗适应症在本文中称为“CFTR相关适应症”。在一些实施方案中,本发明的方法可包括通过施用本文公开的化合物和/或组合物(例

如,CFTR调节剂化合物)治疗CFTR相关适应症。

[0429] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和类似用语是指病理过程的缓解或减轻。在本发明的上下文中,就其涉及以下本文列举的任何其他病症而言,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和类似用语是指缓解或减轻至少一种与此病症相关的症状,或减缓或逆转此类病症的进展或预期进展。5.6.1.1.眼部疾病或疾患

[0430] 在另一方面中,本发明提供了一种治疗眼部疾病或疾患的方法,其包括向受试者的眼睛施用治疗有效量的如本文描述的眼用组合物。在一些实施方案中,该受试者是人类。在该方法的一些实施方案中,该眼部疾病或疾患是干眼症。

[0431] 干眼症是一种导致眼睛不适、视觉障碍和眼表病变的异质性泪膜障碍。CFTR是眼表的主要促分泌氯通道。眼表CFTR活性的活化剂可导致局部递送后泪液分泌增加且适用于治疗干眼症。

[0432] 在一些实施方案中,该方法进一步包括鉴定罹患干眼症的受试者。在一些实施方案中,该方法进一步包括鉴定与该干眼症相关的潜在疾病或病症。

[0433] 在一些实施方案中,干眼症是由以下组成的组的一种或多种疾病或病症引起:过敏性结膜炎,干燥性角膜结膜炎,年龄相关性干眼症,史蒂文斯-强森综合征(Stevens-Johnson syndrome),干燥综合征(Sjogren's syndrome),眼瘢痕性类天疱疮,角膜损伤,感染,家族性植物神经失调综合征(Riley-Day syndrome),先天性无泪症,营养失调或缺乏,药理副作用,隐形眼镜不耐症,导致腺体和组织破坏的眼部压力,自身免疫疾病,免疫缺陷疾病,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气、空中悬浮微粒,泪腺缺乏症,泪腺导管阻塞,睑板腺油脂缺乏症,眼睑开口病症,和眼表疾病(OSD)。

[0434] 在一些实施方案中,干眼症是由干燥性角膜结膜炎、年龄相关性干眼症、史蒂文斯-强森综合征、干燥综合征、眼瘢痕性类天疱疮、角膜损伤、家族性植物神经失调综合征或先天性无泪症引起。

[0435] 在一些实施方案中,根据本发明的方法治疗的眼部疾病或疾患是干燥综合征。

[0436] 在一些实施方案中,干眼症是由营养失调或缺乏,隐形眼镜不耐症,自身免疫疾病,免疫缺陷疾病,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气或空中悬浮微粒引起。

[0437] 在一些实施方案中,根据本发明的方法治疗的眼部疾病或疾患是结膜炎。在一些实施方案中,该结膜炎是过敏性结膜炎或角膜结膜炎。

[0438] 在一些实施方案中,眼部疾病或疾患是角膜炎。

[0439] 在一些实施方案中,在施用本文公开的化合物或组合物后,受试者的干眼症的一种或多种症状减轻或缓解。

[0440] 在一些实施方案中,干眼症的一种或多种症状选自干燥、灼烧、眼痒、畏光、异物感和砂砾感。

[0441] 在一些实施方案中,该方法进一步包括评估施用后眼睛中天然泪膜的恢复。

[0442] 在一些实施方案中,每日或根据需要向眼睛局部施用眼用组合物。在某些实施方案中,该眼用组合物是溶液。

[0443] 可使用干眼症的眼泪体积减少小鼠模型来评估本发明的化合物调节东莨菪碱诱导的受试者中眼泪体积的能力。在一些实施方案中,如由实施例6所示,施用本发明的化合

物可引起眼泪体积的显著变化。

[0444] 5.6.1.2. 其他疾病或疾患

[0445] 其他可作为治疗目标的CFTR相关适应症包括但不限于慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、支气管炎、支气管扩张症、乳糜泻、便秘、胆汁淤积性肝病、慢性鼻窦炎和肝损伤。

[0446] 慢性阻塞性肺病(COPD)可导致CFTR功能障碍或CFTR机能减退且可导致具有共同临床特征的其他疾病(诸如哮喘、支气管炎和支气管扩张症)。慢性阻塞性肺病(COPD)和慢性支气管炎的疾病特征在于粘液充血和气道发炎。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作通过CFTR活化同时恢复或增强粘膜纤毛清除率的抗炎剂。

[0447] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是COPD。

[0448] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是支气管炎。

[0449] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是支气管扩张症。

[0450] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是哮喘。

[0451] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是便秘。便秘是成人和儿童常见的临床症状,其对生活质量产生不利影响。在一些实施方案中,该便秘是阿片类药物诱导的便秘、慢性特发性便秘或以便秘为主的肠易激综合征。在一些实施方案中,本发明的调节CFTR的化合物可刺激肠液分泌并使排便正常化以治疗便秘。

[0452] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是乳糜泻。在乳糜泻中,对膳食麸质/醇溶蛋白、抗原性醇溶蛋白肽的不耐受触发HLADQ2/DQ8限制的适应性Th1免疫反应。CFTR作为麸质/醇溶蛋白衍生肽(P31-43)的膜受体,麸质/醇溶蛋白衍生肽(P31-43)抑制肠上皮细胞中的CFTR,引起导致乳糜泻的免疫病理学的局部应激反应。在一些实施方案中,用本发明的活化CFTR的化合物刺激CFTR功能可减弱醇溶蛋白的自噬抑制和促炎作用,并提供乳糜泻的治疗。

[0453] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是胆汁淤积性肝病。

[0454] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是慢性鼻窦炎。

[0455] 在一些实施方案中,CFTR相关适应症是肝损伤。

[0456] 5.6.2. PDE4相关适应症

[0457] 本发明的方面包括使用本文公开的化合物和/或组合物治疗受关注的可治疗适应症的方法。与PDE4活性和/或功能障碍相关的可治疗适应症在本文中称为“PDE4相关适应症”。在一些实施方案中,本发明的方法可包括通过施用本文公开的化合物和/或组合物(例如,PDE4抑制剂化合物)治疗PDE4相关适应症。

[0458] PDE4抑制剂是一类经充分表征的具有多种抗炎活性的剂。宿主细胞中的人磷酸二酯酶4(PDE4)抑制分析可用于评估本发明的化合物抑制目标PDE4的能力。在一些实施方案中,如由实施例7所示,施用本发明的化合物可引起PDE4活性的显著变化。

[0459] 在一些实施方案中,本发明的抑制PDE4的化合物具有广泛的抗炎作用,诸如抑制TNF- α 的产生和多种其他介质。PDE4是用于治疗多种肺病、皮肤病和严重的神经系统疾病的治疗靶标。

[0460] 在该方法的一些实施方案中,PDE4相关适应症是炎性疾病或疾患。在一些实施方案中,炎性疾病或疾患是慢性炎性疾病或疾患。在一些实施方案中,炎性疾病或疾患是急性炎性疾病或疾患。在该方法的一些实施方案中,该PDE4相关适应症是自身免疫疾病。

[0461] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是炎性肺病。在一些实施方案中，该炎性肺病是慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、肺纤维化或炎性呼吸道疾病。

[0462] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是炎性皮肤病。在一些实施方案中，该炎性皮肤病是银屑病或银屑病病症，诸如银屑病关节炎。在一些实施方案中，该炎性皮肤病是特应性皮炎。

[0463] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是炎性肠病(IBD)。

[0464] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是类风湿性关节炎。

[0465] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是强直性脊柱炎。

[0466] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是神经系统疾病，诸如神经炎症。

[0467] 在该方法的一些实施方案中，PDE4相关适应症是结膜炎。在一些实施方案中，该结膜炎是过敏性结膜炎或角膜结膜炎。

[0468] 在一些实施方案中，PDE4相关适应症是角膜炎。

[0469] 因此，可根据本发明的方法作为治疗目标的受关注的PDE4相关适应症包括但不限于COPD、哮喘、炎性呼吸道疾病、银屑病、银屑病病症、特应性皮炎、炎性肠病(IBD)、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、神经炎症和过敏性结膜炎。

[0470] 5.6.3. 施用方法

[0471] 在一些实施方案中，该方法包括经口施用目标化合物或组合物。施用剂量可根据目的以在该个体或病患中以有效预防或治疗的量经口或非经口施用。当经口施用时，可施用该化合物使得每1kg体重施用0.01mg至1000mg，更具体地0.1mg至300mg的活性剂，并且当非经口施用时，可施用该化合物使得每1kg体重施用0.01mg至100mg，更具体地0.1mg至50mg的活性剂。该剂量可经一次或多次施用。对于具体个体或病患的施用剂量应基于多种相关因素(诸如体重、年龄、性别、健康、饮食、施用时间间隔、施用方法和疾病的严重程度)来决定，且可由专家适当增加或减少。上文规定的施用剂量无意以任何方式限制本发明的范围。具有相关领域的普通技能的医生或兽医可容易地决定并开出药物组合物的有效所需剂量。例如，医生或兽医可以从低于达到目标治疗效果所需的水平开始，逐渐增加药物组合物中本发明的化合物的剂量，直至达到预期效果。

[0472] 本发明的化合物和组合物可单独施用、与根据本发明的另一实施例的化合物联合施用，或与至少一种其他治疗剂，例如与其他药物活性成分(诸如眼部疾病治疗剂、抗生素、抗炎剂和抗微生物剂)同时、单独或按顺序伴随施用。

[0473] 5.7. 定义

[0474] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语的含义均与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的含义相同。

[0475] 应理解本文提供的定义无意相互排斥。因此，一些化学部分可落于一个以上术语的定义内。

[0476] -----

[0477] 术语“C_x-C_y”当与化学部分(诸如烷基、烯基或炔基)结合使用时，旨在包括链中含有x至y个碳的基团。例如，术语“C₁-C₆烷基”是指经取代或未经取代的饱和烃基，包括含有1至6个碳的直链烷基和支链烷基。在一些实施方案中，术语“(C_x-C_y)亚烷基”是指亚烷基链中具有x至y个碳的经取代或未经取代的亚烷基链。例如“(C_x-C_y)亚烷基”可选自亚甲基、亚乙

基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基,其中的任一个为任选地经取代的。

[0478] 术语“烷基”是指未分支或分支的饱和烃链。在一些实施方案中,本文使用的烷基具有1至20个碳原子((C₁-C₂₀)烷基)、1至10个碳原子((C₁-C₁₀)烷基)、1至8个碳原子((C₁-C₈)烷基)、1至6个碳原子((C₁-C₆)烷基)、1至5个碳原子((C₁-C₅)烷基)或1至3个碳原子((C₁-C₃)烷基)。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、正己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当命名具有特定数量碳的烷基残基时,可包括具有该数量碳的所有几何异构体。例如,“丁基”可包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基,“丙基”可包括正丙基和异丙基。除非说明书中另有明确说明,否则烷基链任选地被一或多个取代基(诸如那些本文描述的取代基)所取代。

[0479] 术语“烷氧基”是指结合至氧原子的未分支或分支的烷基(烷基-O-)。在一些实施方案中,本文使用的烷氧基具有1至20个碳原子((C₁-C₂₀)烷氧基)、1至10个碳原子((C₁-C₁₀)烷氧基)、1至8个碳原子((C₁-C₈)烷氧基)、1至6个碳原子((C₁-C₆)烷氧基)、1至5个碳原子((C₁-C₅)烷氧基)或1至3个碳原子((C₁-C₃)烷氧基)。实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基和丁氧基。当命名具有特定数量碳的烷氧基残基时,可包括具有该数量碳的所有几何异构体,诸如异丙氧基、异丁氧基和叔丁氧基。除非说明书中另有明确说明,否则烷氧基链任选地被一个或多个取代基(诸如那些本文描述的取代基)所取代。

[0480] 术语“亚烷基”是指将分子的剩余部分连接至自由基的直的二价烃链,仅由碳和氢组成,不含不饱和度,且优选具有1至20个碳原子((C₁-C₂₀)亚烷基)、1至10个碳原子((C₁-C₁₀)亚烷基)、1至6个碳原子((C₁-C₆)亚烷基)或1至5个碳原子((C₁-C₅)亚烷基)。实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链通过单键结合至分子的剩余部分并通过单键结合至自由基。亚烷基链与分子的剩余部分和与自由基的结合点分别通过末端的碳。除非说明书中另有明确说明,否则亚烷基链任选地被一个或多个取代基(诸如本文描述的那些取代基)所取代。实例包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、2-甲基亚丙基(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-)、亚己基(-(CH₂)₆-)等。

[0481] 术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的脂族烃基,包括直链、支链和环状烯基。在一些实施方案中,该烯基具有2至10个碳原子((C₂-C₁₀)烯基)。在另一实施方案中,该烯基的链中具有2至4个碳原子((C₂-C₄)烯基)。示例性烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基-丁烯基和癸烯基。烷基烯基是结合至如本文定义的烯基的如本文定义的烷基。该烯基可是未经取代的或通过可用碳原子被上文对于烷基定义的一或多个基团取代。

[0482] 术语“炔基”是指具有2至6个碳原子,优选2至3个碳原子且具有至少1个,优选1至2个炔属(C≡C-)不饱和位点的直链或支链单价烃基。此类炔基的实例包括但不限于乙炔基(C≡CH)和炔丙基(CH₂C≡CH)。

[0483] 术语“芳基”是指具有至少一个烃芳环的单环或多环基团,其中该至少一个烃芳环的所有环原子均为碳。芳基可包括具有单个芳环的基团(例如,苯基)和具有多个稠合芳环的基团(例如,萘基、蒽基)。芳基可进一步包括一个或多个芳族烃环与一或多个非芳族烃环稠合的基团(例如,茚基;2,3-二氢-1H-茚;1,2,3,4-四氢萘)。在某些实施方案中,芳基包括芳族烃环与非芳族稠合的基团,其中该非芳族包含至少一个独立地选自N、O和S组成的组的环杂原子。例如,在一些实施方案中,芳基包括苯环与非芳族稠合的基团,其中该非芳族

包含至少一个独立地选自N、O和S组成的组的环杂原子(例如,色原烷;硫色原烷;2,3-二氢苯并呋喃;吲哚啉)。在一些实施方案中,如本文使用的芳基具有6至14个碳原子((C_6-C_{14}) 芳基)或6至10个碳原子((C_6-C_{10}) 芳基)。在芳基包括稠环的情况下,该芳基可通过化合价允许的稠环的任何原子连接至一或多个本文描述的式的取代基或部分。

[0484] 术语“环烷基”是指单环的或多环的饱和烃。在一些实施方案中,环烷基具有3至20个碳原子((C_3-C_{20}) 环烷基)、3至8个碳原子((C_3-C_8) 环烷基)、3至6个碳原子((C_3-C_6) 环烷基)或3至5个碳原子((C_3-C_5) 环烷基)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个碳原子,其具有单个或多个环(包括稠环、桥环和螺环体系)。合适环烷基的实例包括但不限于金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、八氢戊烯基、八氢-1H-茛、十氢萘、立方烷、双环[3.1.0]己烷及双环[1.1.1]戊烷等。

[0485] 术语“碳环”是指饱和的、不饱和的或芳族的环体系,其中该环体系的每个原子均为碳。碳环包括3至10元单环的环、6至12元双环的环和6至12元桥环。双环的碳环的每个环可选自饱和的、不饱和的和芳族的环。在示例性实施方案中,芳环(例如,苯基)可与饱和的或不饱和的环(例如,环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。只要化合价允许,双环的碳环包括饱和的、不饱和的和芳族的双环的任何组合。双环的碳环包括环的大小诸如4-5稠环体系、5-5稠环体系、5-6稠环体系、6-6稠环体系、5-7稠环体系、6-7稠环体系、5-8稠环体系和6-8稠环体系的任何组合。示例性碳环包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、二氢茛基和萘基。

[0486] 术语“卤代烷基”是指可进一步经取代或未经取代的单卤代烷基或多卤代烷基。

[0487] 术语“杂环”是指包含一个或多个杂原子的饱和的、不饱和的或芳族的环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。杂环包括3至10元单环、6至12元双环、和6至12元桥环。只要化合价允许,双环杂环包括饱和的、不饱和的和芳族的双环的任何组合。在示例性实施方案中,芳环(例如,吡啶基)可与饱和的或不饱和的环(例如,环己烷、环戊烷、吗啉、哌啶或环己烯)稠合。双环的杂环包括环大小诸如4-5稠环体系、5-5稠环体系、5-6稠环体系、6-6稠环体系、5-7稠环体系、6-7稠环体系、5-8稠环体系和6-8稠环体系的任何组合。

[0488] 术语“杂芳基”是指环内具有4至10个碳原子和1至4个杂原子(例如,氧、氮和/或硫)的芳基。此类杂芳基可具有单环(即,吡啶基或呋喃基)或多个稠环(condensed ring)(即,吲哚基(indoliziny)或苯并噻吩基),其中该稠环可为或可不为芳族和/或含有杂原子,条件是结合点是通过芳族杂芳基的原子。在一个实施方案中,该杂芳基的氮和/或硫原子任选地被氧化以提供N氧化物($N \rightarrow O$)、亚磺酰基或磺酰基部分。单环的杂芳基的实例包括吡啶基、吡咯基、噻唑基、**噁**唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、异**噁**唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、**噁**二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基,和类似基团,但不限于前述基团。双环的杂芳基的实例包括吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并**噁**唑基、苯并异**噁**唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、呋喃吡啶基、氧代克罗烯基(oxocromen)、二氧代异吲哚啉基、吡啶并吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基,和类似基团,但不限于前述基团。优选的杂芳基包括5或6元杂芳基(诸如吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基和呋喃基)。

[0489] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子和任何结合的氢原子是独立地被相同

或不同的杂原子基团取代的烷基取代基。例如,1、2或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子取代基所取代。

[0490] 术语“杂环烷基”是指含有一或多个杂原子(例如,B、N、O、S、P(=O)、Si或P)的经取代或未经取代的单环烷基。实例包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基、咪唑烷基、四氢糠基,和类似基团,但不限于前述基团。

[0491] 术语“经取代”是指化合物的一个或多个碳或可取代杂原子(例如,NH或NH₂)上的氢被取代基取代的部分。将了解“取代”或“经……取代”包括隐含的条件,即这种取代符合经取代的原子和取代基允许的化合价,且该取代产生稳定的化合物。例如,稳定的化合物包括但不限于不自发经受转化(诸如通过重排、环化、消除等)的化合物。在某些实施方案中,经取代是指其中相同碳原子上的两个氢原子被取代基取代的部分,诸如单个碳上的两个氢原子被氧代基团、亚氨基基团或硫代基团取代。术语“经取代”被认为包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面中,该允许的取代基包括有机化合物的非环的和环的、分支的和未分支的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。对于合适的有机化合物,该允许的取代基可为一个或多个,且可相同或不同。

[0492] 本领域技术人员将理解,如果合适,取代基本身可被取代。除非明确规定为“未经取代”,否则应理解本文提及的化学部分包括经取代的变体。例如,除非另有规定,否则提及“杂芳基”基团或部分暗示包括经取代的和未经取代的变体两者。

[0493] 当提及化合物特征时,短语“任选地经取代的”可与短语“未经取代的或经取代的”互换使用,并且是指非氢取代基可存在或可不存在于给定原子或基团上时,且因此,该描述包括其中存在非氢取代基的结构和其中不存在非氢取代基的结构。例如,“任选地经取代的烷基”包含如本文定义的“烷基”和“经取代的烷基”两者。本领域技术人员将会理解,对于含有一或多个取代基的任何基团,此类基团无意引入空间上不切实际、合成上不可行和/或内在不稳定的任何取代或取代模式。

[0494] 在一些实施方案中,取代基可包括本文描述的任何取代基,例如:卤素、羟基、氧代(=O)、硫代(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^bN(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t是1或2),和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2)。在另一示例性实施方案中,取代基包括烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,其中的任一个可任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、亚氨基、肟基、胍基、-R^bOR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2)所取代;且其中每个R^a、R^b和R^c独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;且其中如果化合价允许,每个R^a、R^b和R^c可任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、亚氨基、肟基、胍基、-R^bOR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C

(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tR^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a (其中t是1或2)、和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t是1或2)所取代。

[0495] 术语“异构体”是指包含相同数量和类型的原子、基团或组分,但具有不同的结构排布和原子连接性的两种或更多种化合物。

[0496] 术语“互变异构体”是指两种或更多种结构异构体中的一种,其易从一种异构形式转化为另一种且平衡存在。

[0497] “立体异构体”是指通过相同键键合的相同原子构成但具有不同三维结构(它们不可互换)的化合物。本发明考虑了各种立体异构体和其混合物,且包括“对映体”,其是指其分子是彼此不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0498] 本发明的化合物的单个对映体和非对映体可由含有不对称或立体中心的市售起始材料合成制备,或通过制备外消旋混合物,然后用本领域普通技术人员熟知的拆分方法(resolution method)制备。此类拆分方法是由以下示例:(1)将对映体的混合物结合至手性助剂,通过重结晶或色谱法分离所得的非对映体的混合物,并从该助剂释放光学纯产物,(2)采用旋光拆分剂形成盐,(3)从手性液相层析柱上直接分离光学对映体的混合物,或(4)使用立体选择性化学或酶试剂进行动力学拆分。外消旋混合物也可通过熟知方法诸如手性气相色谱法或在手性溶剂中使该化合物结晶而拆分成它们各自的对映体。立体选择性合成是本领域熟知的一种化学或酶促反应,其中单一反应物在产生新立体中心或转化已存在的立体中心的过程中形成立体异构体的不等混合物。立体选择性合成包含对映和非对映选择性转化两者。参见例如Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH:Weinheim, 2009。

[0499] 符号=表示可为如本文描述的单键、双键或三键的键。碳-碳双键周围的取代基指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”是根据IUPAC标准使用。除非另有规定,否则描绘双键的结构包含“E”和“Z”异构体两者。

[0500] 碳-碳双键周围的取代基也可称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”表示取代基位于双键同侧,以及“反式”表示取代基位于该双键对侧。碳环周围取代基的排布也可称为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基位于环平面同侧,以及术语“反式”表示取代基位于环平面对侧。取代基置于环平面同侧和对侧两者的化合物的混合物称为“顺式/反式”。

[0501] 在描述元素的上下文中,除非本文另有指示或与上下文明显矛盾,否则单数形式的不定冠词(“a”, “an”)和定冠词(“the”)和类似指代物应解释为涵盖单数和复数两者。除非本文另有指示,否则本文中对数值范围的描述仅旨在用作单独提及落于该范围内(包括该范围的上限和下限)的每个单独值的简写方法,且将每个单独值并入本说明书中,如同每个单独值在本文中被单独描述一样。除非本文另有指示或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以任何合适的顺序进行。除非另有说明,否则本文提供的任何和所有实施例,或示例性语言(即,“诸如”)的使用均仅旨在更好地说明实施方案且无意限制权利要求的范围。

[0502] 在一些实施方案中,除非另有明确说明,否则在数值前使用术语“约”的情况下,本发明也包括该具体数值本身。如本文使用,除非另有指示或推断,否则术语“约”是指标称值±10%的变化。除非另有说明或从上下文理解,否则当提供关于组合物中组分或材料的量

的百分比时,应理解该百分比是基于重量的百分比。

[0503] 除非另有说明或从上下文理解,否则在提供分子量(例如,聚合物的分子量)且其非绝对值的情况下,则应理解该分子量是平均分子量。

[0504] 应理解只要本发明保持可操作,步骤顺序或进行某些行动的顺序并不重要。此外,两个或更多个步骤或行动可同时进行。

[0505] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)符号是指取代基的键合点或结合点。例如,-NH₂是通过氮原子结合。

[0506] 术语“药学上可接受的盐”是指可接受对受试者施用的盐。应理解对于给定剂量方案,具有抗衡离子的此类盐将具有可接受的哺乳动物安全性。此类盐也可衍生自药学上可接受的无机碱或有机碱以及药学上可接受的无机酸或有机酸,且可包含有机和无机抗衡离子。本文描述的化合物的中性形式可通过使该化合物与碱或酸接触并分离所得盐而转化为相应的盐形式。

[0507] 术语“药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的稀释剂”、“药学上可接受的载剂”和“药学上可接受的佐剂”可互换使用且是指适用于制备通常安全、无毒且既非生物学上不期望的也非其他方面不期望的药物组合物的赋形剂、稀释剂、载剂或佐剂,且包括针对兽医用途和人类医药用途可接受的赋形剂、稀释剂、载剂和佐剂。短语“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种的此类赋形剂、稀释剂、载剂和/或佐剂。

[0508] 术语“药物组合物”旨在涵盖适用于对受试者(诸如哺乳动物,尤其是人类)施用的组合物。一般而言,“药物组合物”是无菌的,且优选不含能够在受试者内引起不期望的反应的污染物(即,该药物组合物中的该化合物为药用级别)。药物组合物可设计为用于经由多种不同的施用途径(包括经口、经颊、经直肠、肠胃外、腹膜内、皮内、气管内、肌内、皮下等)对此需要的受试者或病患施用。

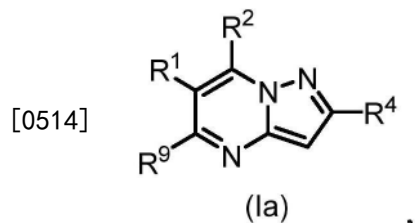
[0509] 术语“个体”和“受试者”可互换使用且是指需治疗疾病的受试者。更具体地,所指的是人类或非人类灵长类动物、小鼠、狗、猫、马、牛、兔、大鼠或其他哺乳动物。

[0510] 5.8示例性实施方案

[0511] 如本文描述,本文提及本发明化合物、组合物和方法的多个实施方案。本文描述的多个实施方案旨在提供多个说明性实施例且不应解释为替代种类的描述。相反,应注意本文提供的多个实施方案的描述可具有重叠的范围。本文讨论的实施方案仅是说明性的且无意限制本技术的范围。

[0512] 尽管具有随附的权利要求,但本发明的各方面通过下列条项来说明。

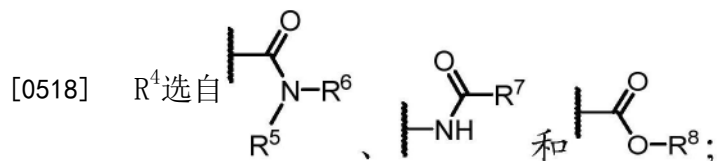
[0513] 条项1.式(Ia)的化合物:



[0515] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体,其中:

[0516] R¹选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基;

[0517] R^2 选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,以及芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基独立地选自:H、OH、NH₂、NO₂、OCF₃、CF₃、卤素、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基;



[0519] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0520] 或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0521] R^7 选自NR⁵R⁶、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

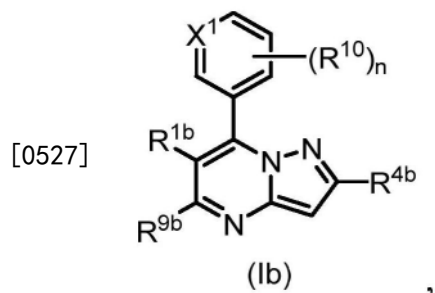
[0522] R^8 选自H和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基;以及

[0523] R^9 选自H和卤素。

[0524] 条项2.条项1的化合物,其中该 R^2 是具有1至3个取代基的经取代的芳基或具有1至3个取代基的经取代的杂芳基。

[0525] 条项3.条项1的化合物,其中该 R^2 是任选地经取代的苯基或任选地经取代的杂芳基。

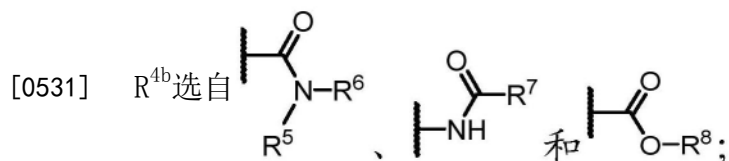
[0526] 条项4.条项3的化合物,其中该化合物是式(Ib)的化合物:



[0528] 其中:

[0529] X^1 是CR¹⁰或N;

[0530] R^{1b} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基和任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基;



[0532] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烯基、

任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0533] 或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0534] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

[0535] R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

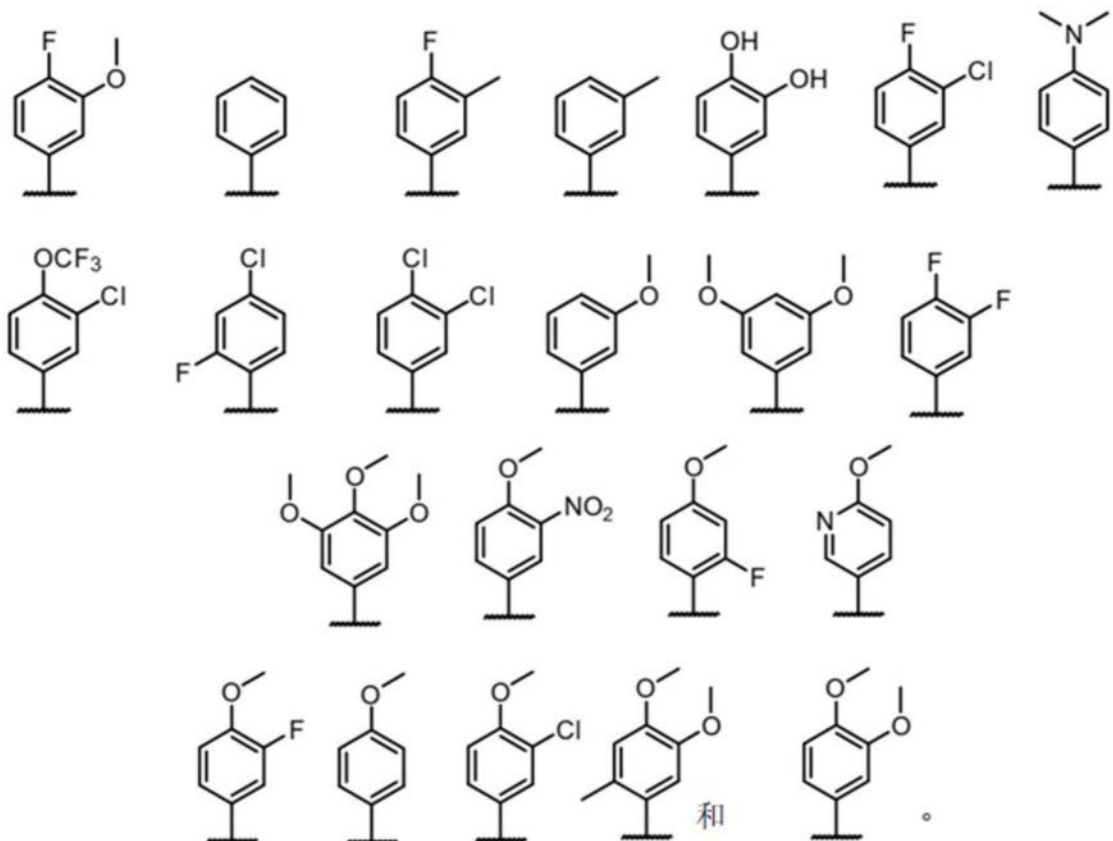
[0536] R^{9b} 选自H和卤素；

[0537] 每个 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基和经取代的氨基；以及

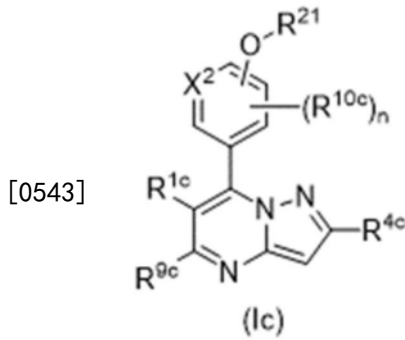
[0538] n是0至4。

[0539] 条项5.条项4的化合物，其中每个 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自H、OH、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_3 、 NO_2 、F和Cl、和二甲胺。

[0540] 条项6.条项3至5中任一项的化合物，其中 R^2 选自：



[0542] 条项7.条项5或6的化合物，其中该化合物是式(Ic)的化合物：

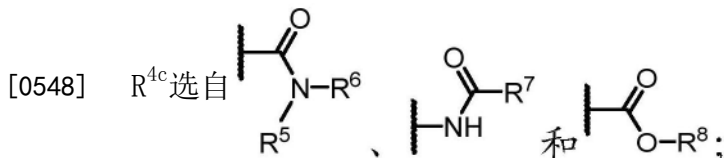


[0544] 其中：

[0545] X^2 是 $CR^{10c'}$ 或N；

[0546] R^{21} 选自H、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基，任选地经取代的酰基，任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0547] R^{1c} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基；



[0549] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环；

[0550] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基；

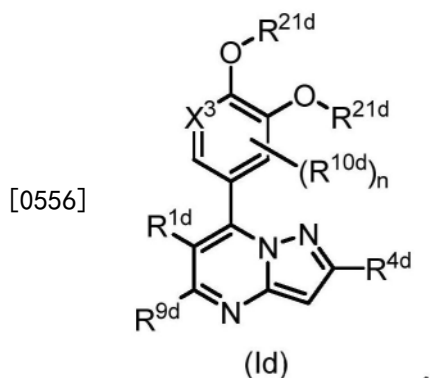
[0551] R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基；

[0552] R^{9c} 选自H和卤素；

[0553] 每个 R^{10c} 和 $R^{10c'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基、和经取代的氨基；以及

[0554] n是0至3。

[0555] 条项8.条项7的化合物，其中该化合物是式(Id)的化合物：

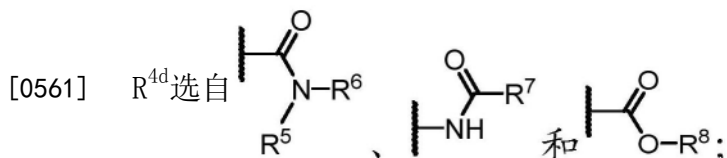


[0557] 其中:

[0558] X^3 是 $CR^{10d'}$ 或N;

[0559] 每个 R^{21d} 独立地选自H、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的酰基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0560] R^{1d} 选自H、卤素、任选地经取代的芳基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基;



[0562] R^5 和 R^6 独立地选自H、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0563] 或 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0564] R^7 选自 NR^5R^6 、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环烷基;

[0565] R^8 选自H和任选地经取代的 (C_1-C_{10}) 烷基;

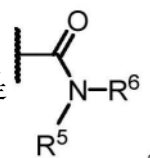
[0566] R^{9d} 选自H和卤素;

[0567] 每个 R^{10d} 和 $R^{10d'}$ 独立地选自H、OH、 NH_2 、 NO_2 、卤素、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地经取代的 (C_1-C_6) 烷氧基和经取代的氨基;以及

[0568] n是0至2。

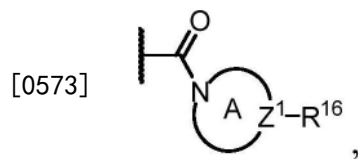
[0569] 条项9.条项7或8的化合物,其中 R^{21} 或 R^{21d} 是甲基。

[0570] 条项10.条项1至9中任一项的化合物,其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是



[0571] 条项11.条项10的化合物,其中R⁵和R⁶与它们所连接的氮原子一起环状连接以提供任选地经取代的单环的(C₄-C₁₀)杂环或双环的(C₄-C₁₀)杂环。

[0572] 条项12.条项10或11的化合物,其中R⁴是



[0574] 其中:

[0575] 环A是任选地经取代的单环的(C₄-C₁₀)杂环或双环的(C₄-C₁₀)杂环;

[0576] Z¹是CR¹⁴或N,其中R¹⁴选自H、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CH₂NH₂、卤素、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;以及

[0577] R¹⁶选自H、卤素、-OR^{22a}、-C(O)R^{22b}、-CO₂R^{22c}、和-C(O)NR⁵⁰R⁶⁰、-NR⁵⁰R⁶⁰、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基;

[0578] R^{22a}、R^{22b}和R^{22c}独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;以及

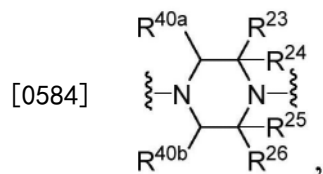
[0579] R⁵⁰和R⁶⁰独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0580] 或R⁵⁰和R⁶⁰与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的杂环或任选地经取代的杂芳基。

[0581] 条项13.条项12的化合物,其中当该A环是哌啶时,则R¹⁶包含至少一个选自以下的环状基团:任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、任选地经取代的杂环。

[0582] 条项14.条项12的化合物,其中该A环是任选地经取代的哌嗪、吡咯烷或氮杂环丁烷。

[0583] 条项15.条项14的化合物,其中该A环是:



[0585] 其中:

[0586] R²³至R²⁶各自独立地选自H、卤素、OH、NO₂、OCF₃、CF₃、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;或

[0587] R²³至R²⁴和R²⁵至R²⁶中的一个或两个与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成任选地经取代的碳环或任选地经取代的杂环;以及

[0588] R^{40a} 和 R^{40b} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、任选地经取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的杂环。

[0589] 条项16.条项15的化合物,其中:

[0590] R^{23} 选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、任选地经取代的环烷基;以及

[0591] R^{24} 至 R^{26} 、 R^{40a} 和 R^{40b} 各自为H。

[0592] 条项17.条项15的化合物,其中:

[0593] R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的两个独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、任选地经取代的环烷基;

[0594] R^{23} 、 R^{25} 和 R^{40b} 中的另一个是H;以及

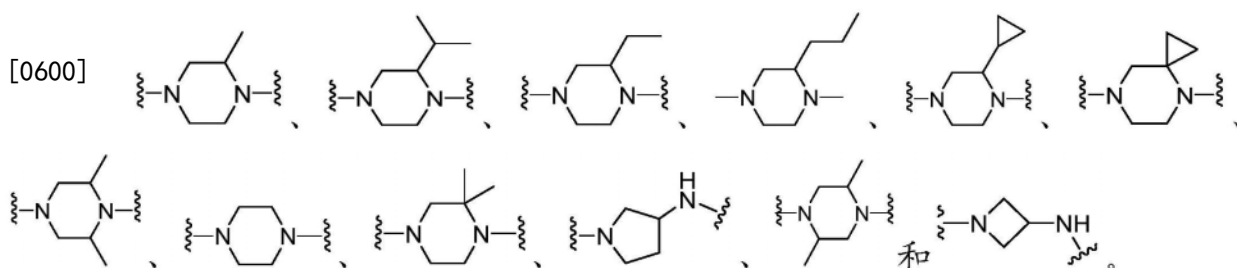
[0595] R^{24} 、 R^{26} 和 R^{40a} 各自为H。

[0596] 条项18.条项15的化合物,其中:

[0597] R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的碳原子一起环状连接以形成碳环或 R^{23} 和 R^{24} 各是独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基和任选地经取代的环烷基;以及

[0598] R^{25} 至 R^{26} 、 R^{40a} 和 R^{40b} 各自为H。

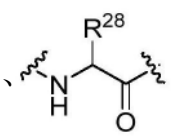
[0599] 条项19.条项14至18中任一项的化合物,其中该A环选自:

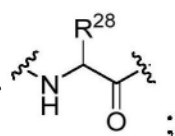


[0601] 条项20.条项12至19中任一项的化合物,其中 R^{16} 是:

[0602] $-(R^{110})_n R^{210}$,

[0603] 其中:

[0604] 每个 R^{110} 独立地选自任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、 $-C(O)(R^{110a})_n$ 、 $-C(O)O(R^{110b})_n$ 、 $-S(O)(R^{110c})_n$ 、 $-SO_2(R^{110d})_n$ 和 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})_n$;其中 R^{110a} 至 R^{110e} 各自独立

地是任选地经取代的(C_1-C_6)烷基、 R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代

的(C_1-C_6)烷基;以及n至 n^5 各自独立地是0至3;以及

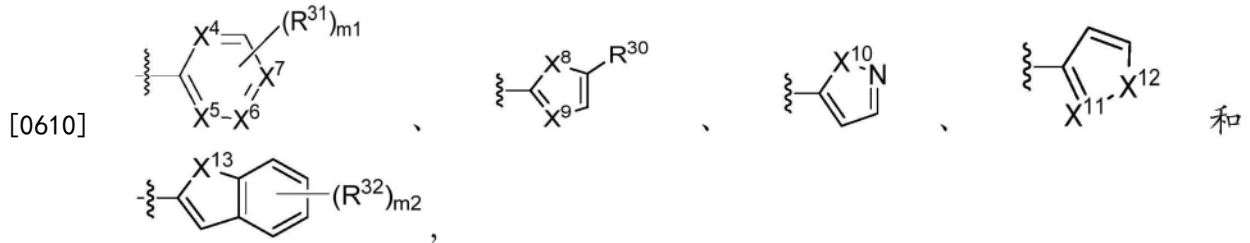
[0605] R^{210} 选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环和任选地经取代的杂环。

[0606] 条项21.条项20的化合物,其中:

[0607] R^{110} 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)-$ 和 $-SO_2-$;以及

[0608] R^{210} 选自任选地经取代的芳基和任选地经取代的杂芳基。

[0609] 条项22.条项20或21的化合物,其中 R^{210} 选自:



[0611] 其中:

[0612] X^4 至 X^7 、 X^9 和 X^{11} 各自独立地选自CH、 CR^{31} 、S、O和N;

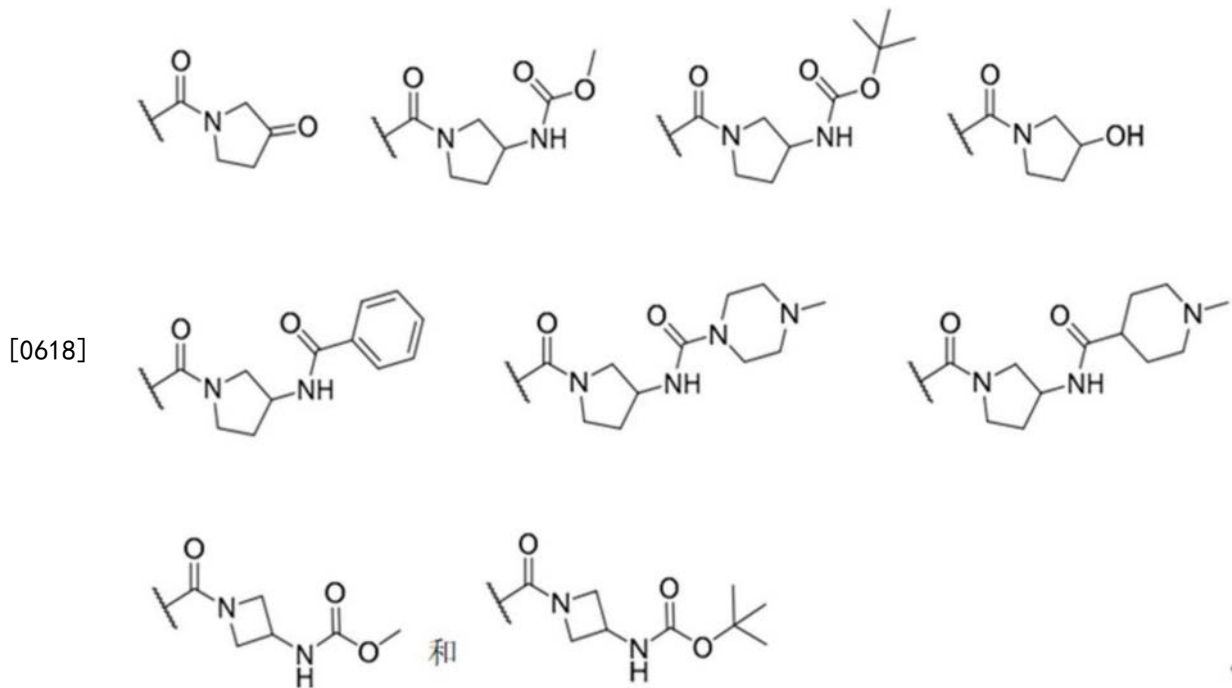
[0613] X^8 、 X^{10} 、 X^{12} 和 X^{13} 各自独立地选自S、O和 NR^{29} ;

[0614] R^{29} 选自H和任选地经取代的(C_1 - C_6)烷基;

[0615] R^{30} 至 R^{32} 各自独立地选自H、卤素、OH、 NO_2 、 OCF_3 、 CF_3 、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C_1 - C_6)烷基、任选地经取代的(C_1 - C_6)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环;以及

[0616] m^1 至 m^2 各自独立地是0至5。

[0617] 条项23.条项12的化合物,其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自:




[0619] 条项24.条项12的化合物,其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个选自:

[0626] Z选自O、S、CHR¹¹和NR¹²;

[0627] n是0至4;

[0628] R¹¹选自H、NH₂、CN、CH₂NH₂、NO₂、卤素、OR^{2a}、C(O)R^{2b}、CO₂R^{2c}、C(O)NR^{5R6}、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、和任选地经取代的杂环;

[0629] R¹²选自H、NH₂、卤素、C(O)R^{2d}、CO₂R^{2e}、C(O)NR^{5R6}、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷基;

[0630]  选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基-环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的(C₄-C₁₀)碳环或双环的(C₄-C₁₀)碳环、和任选地经取代的单环的(C₄-C₁₀)杂环或双环的(C₄-C₁₀)杂环;

[0631] R¹³选自H、NH₂、CN、CH₂NH₂、NO₂、卤素、OR^{2f}、C(O)R^{2g}、CO₂R^{2h}、C(O)NR^{5R6}、NR^{5R6}、NHC(O)R²、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、和任选地经取代的杂环;

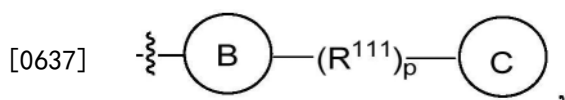
[0632] R¹⁴选自H、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CH₂NH₂、卤素、CO₂R²、C(O)NR^{5R6}、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;

[0633] R¹⁵选自H、卤素、NHC(O)R²ⁱ、OR^{2j}、C(O)R^{2k}、OC(O)R^{2l}、CO₂R^{2m}、C(O)NR^{5R6}、NR^{5R6}、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、任选地经取代的环烷基、和任选地经取代的杂环;

[0634] R²⁰选自H、卤素、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;以及

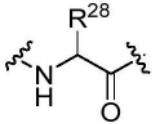
[0635] R^{2a}至R^{2m}独立地选自H、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、和任选地经取代的杂环,以及烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环上的任选取代基是独立地选自:H、OH、NH₂、NO₂、OCF₃、CF₃、卤素、杂环、杂芳基、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基、和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基。

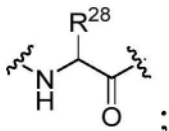
[0636] 条项26.条项25的化合物,其中R⁶选自:



[0638] 其中:

[0639] 环B和环C各自独立地选自任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的碳环、和任选地经取代的杂环;

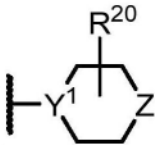
[0640] 每个R¹¹¹独立地选自任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、 -C(O)(R^{111a})p¹、-C(O)O(R^{111b})p²、-S(O)(R^{111c})p³、-SO₂(R^{111d})p⁴和-C(O)NR²⁷(R^{111e})p⁵;其中R^{111a}至R^{111e}各自独立

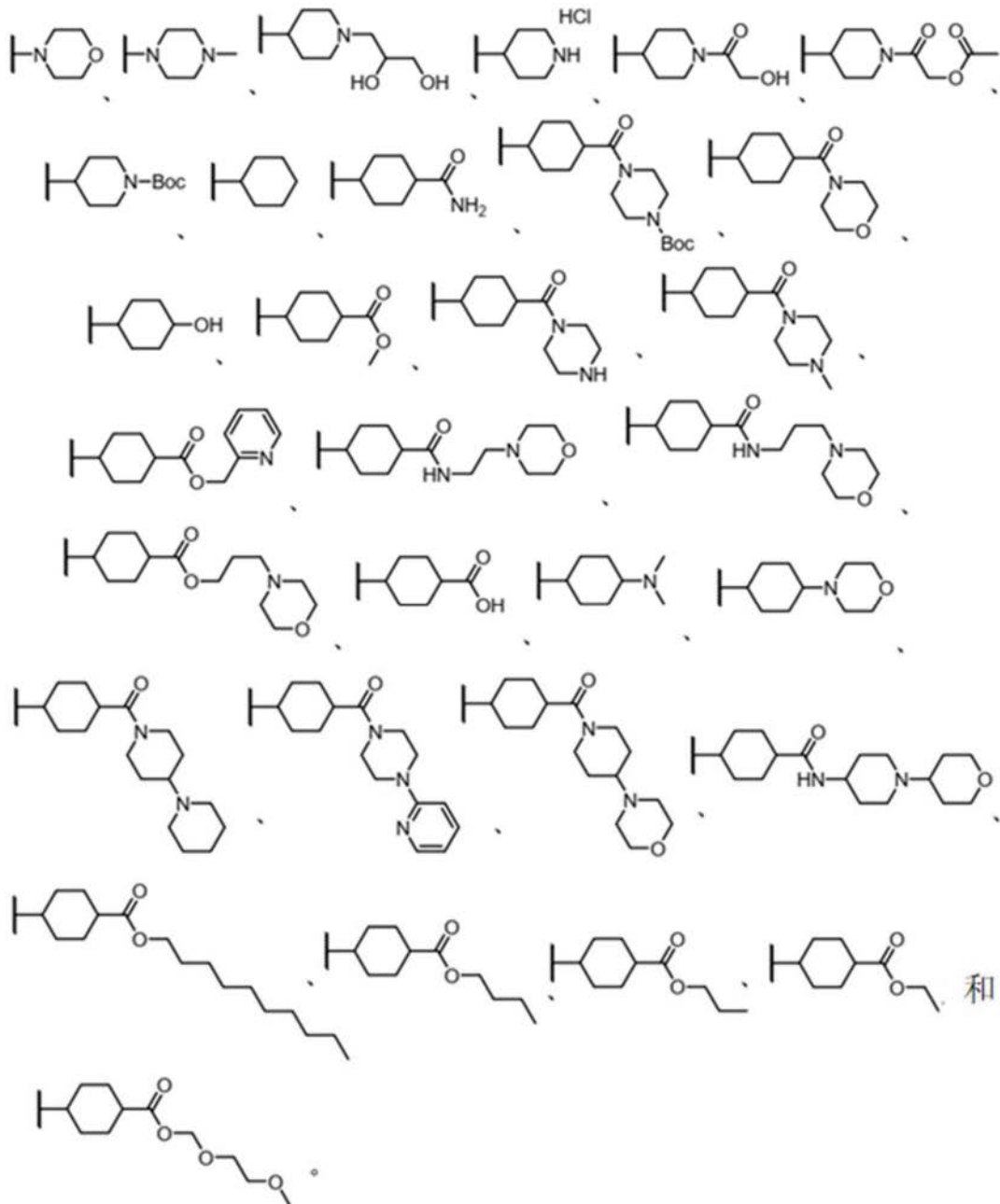
地是任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、

[0641] R^{27} 至 R^{28} 各自独立地选自H和任选地经取代的(C_1 - C_6)烷基;以及

[0642] p 至 p^5 各自独立地是0至3。

[0643] 条项27. 条项26的化合物, 其中该B环和该C环中的一个或两个是任选地经取代的哌嗪。

[0644] 条项28. 条项26的化合物, 其中 R^6 是  且选自:



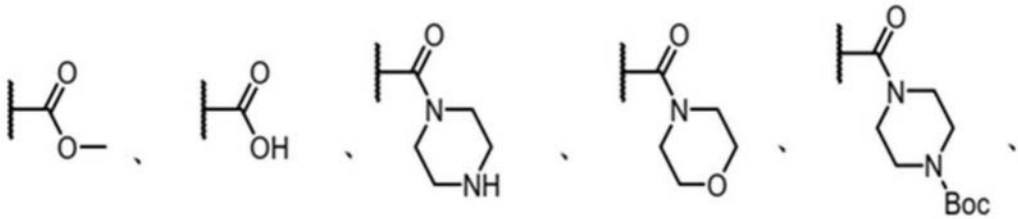
[0645]

[0646] 条项29. 条项25的化合物, 其中 R_6 是  且选自:  和 。

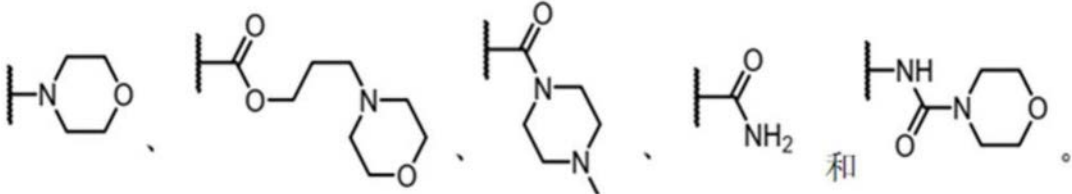
[0647] 条项30. 条项29的化合物, 其中 R^{13} 是 $-C(O)OR^{41a}$ 、 $-NHC(O)R^{41b}$ 、 $-C(O)NHR^{41c}$ 、 $C(O)R^{41d}$ 、 $C(O)NH_2$ 、杂环(例如, 吗啉), 其中 R^{41a} 至 R^{41d} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1 - C_6)烷基、

任选地经取代的杂环(例如,吗啉、哌啶、吗啉-3-酮),和任选地经取代的(C₁-C₆)烷基-杂环。

[0648] 条项31.条项29或30的化合物,其中R¹³选自:



[0649]



[0650] 条项32.条项25的化合物,其中R⁶是 。

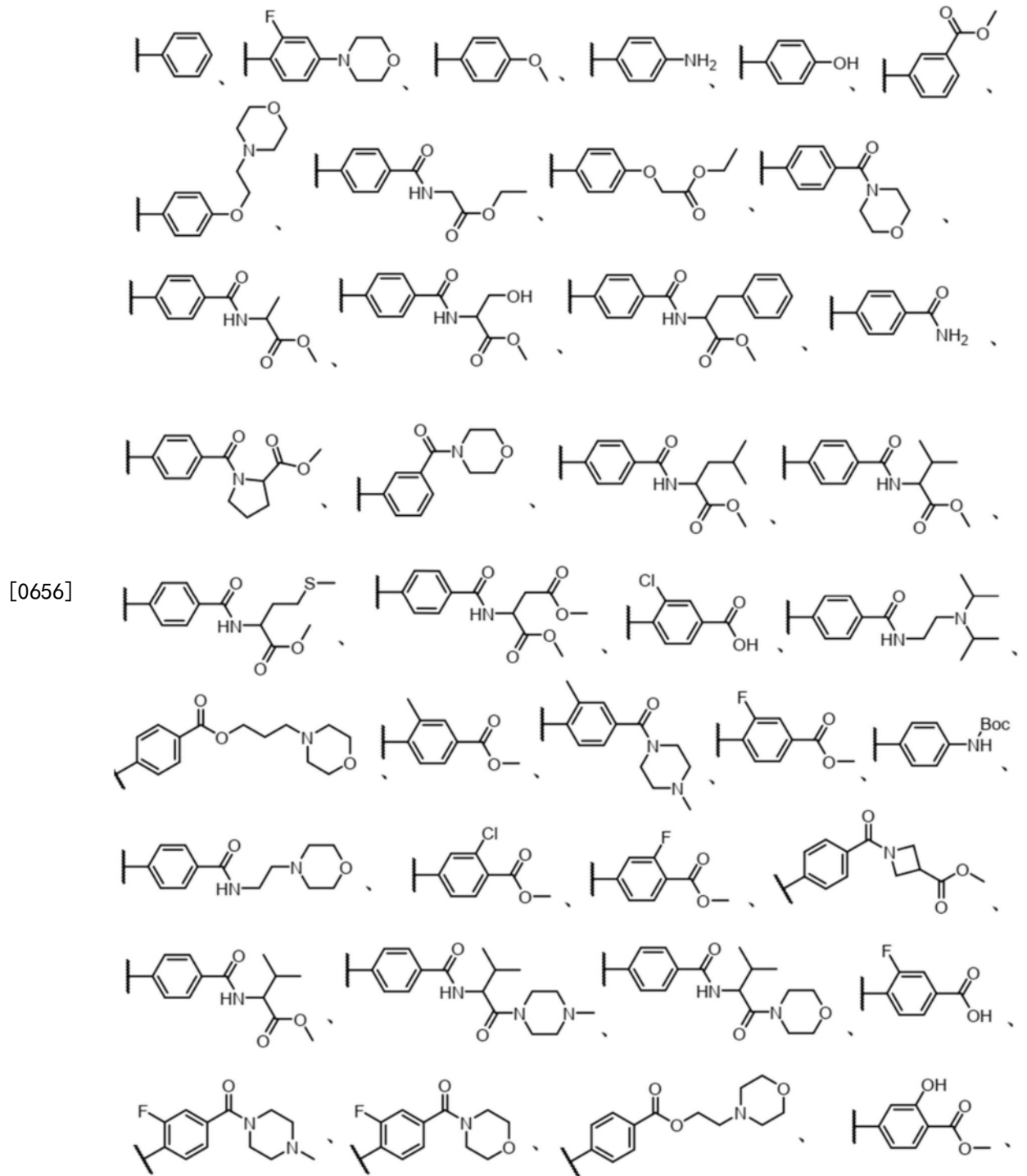
[0651] 条项33.条项32的化合物,其中Y²和Y³各自为CR¹⁴。

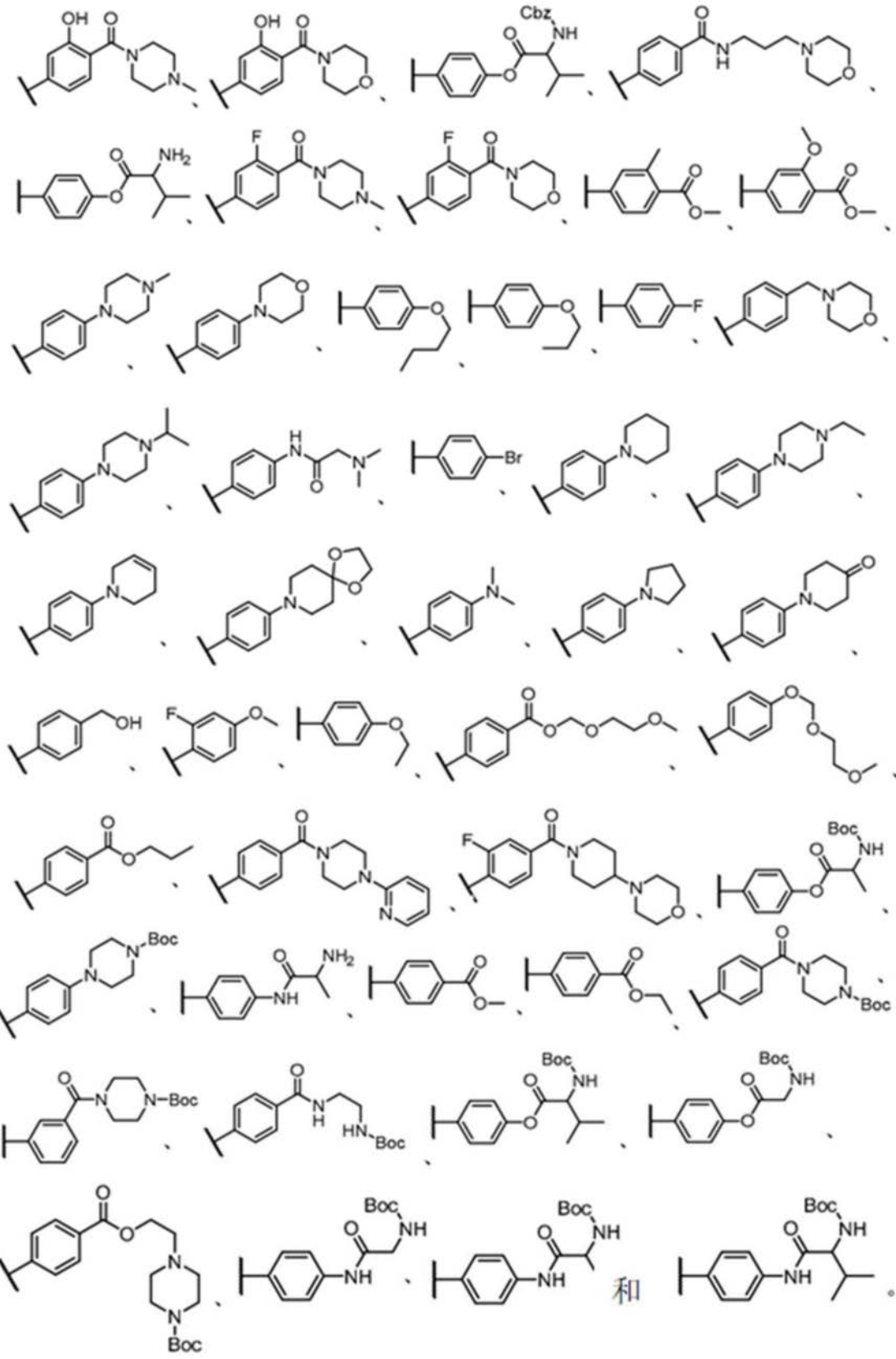
[0652] 条项34.条项32或33的化合物,其中:

[0653] 每个R¹⁴独立地选自H、OH、NH₂、CN、CF₃、OCF₃、CH₂NH₂、卤素、-C(O)R^{42f}、-OC(O)R^{42g}、任选地经取代的(C₁-C₅)烷基和任选地经取代的(C₁-C₅)烷氧基;以及

[0654] R¹⁵选自H、卤素、-OC(O)R^{42a}、-C(O)R^{42b}、-C(O)NHR^{42c}、R^{42d}或-OR^{42e},其中R^{42a}至R^{42g}独立地选自-OH、任选地经取代的氨基、任选地经取代的(C₁-C₆)烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的(C₁-C₁₀)烷氧基、任选地经取代的杂环、任选地经取代的-O-(C₁-C₆)烷基-杂环、和氨基酸。

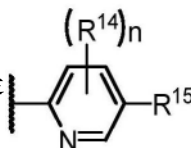
[0655] 条项35.条项32至34中任一项的化合物,其中R⁶选自:





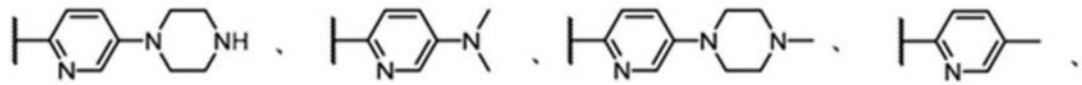
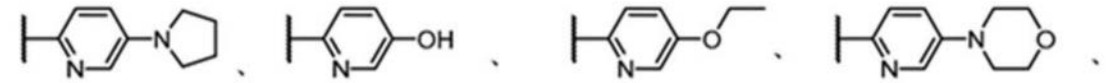
[0657]

[0658] 条项36.条项25的化合物,其中R⁶是

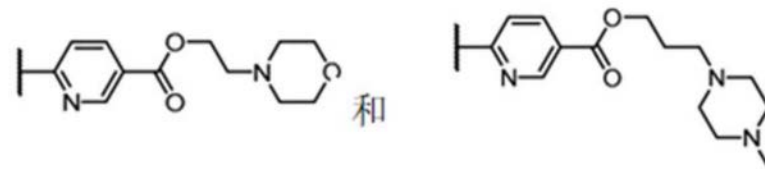
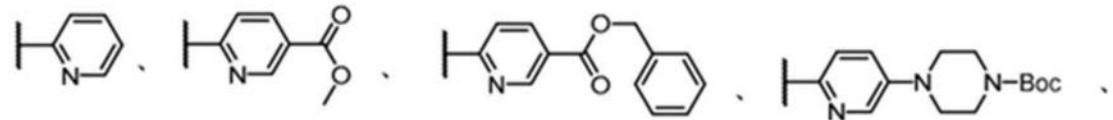
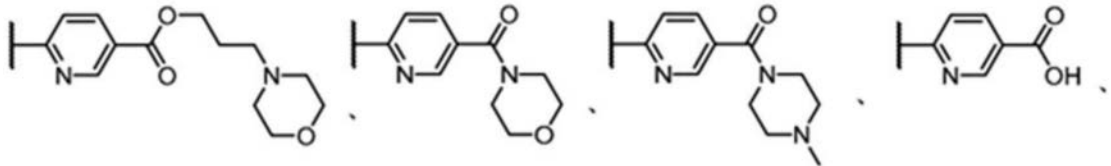


和

[0659] 条项37. 条项36的化合物, 其中R⁶选自:



[0660]



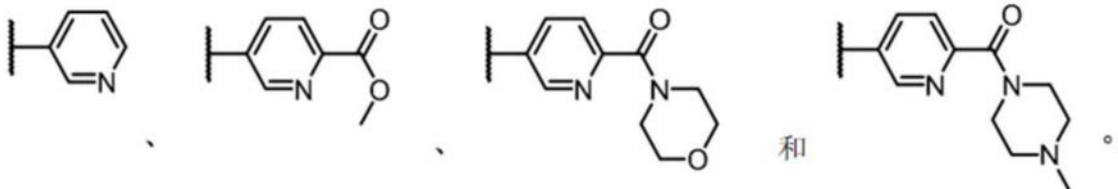
[0661]

条项38. 条项25的化合物, 其中R⁶是 并且n是0至3。

[0662]

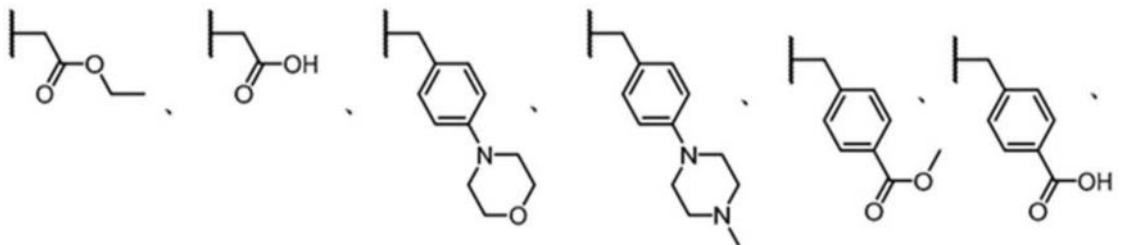
条项39. 条项38的化合物, 其中R⁶选自:

[0663]

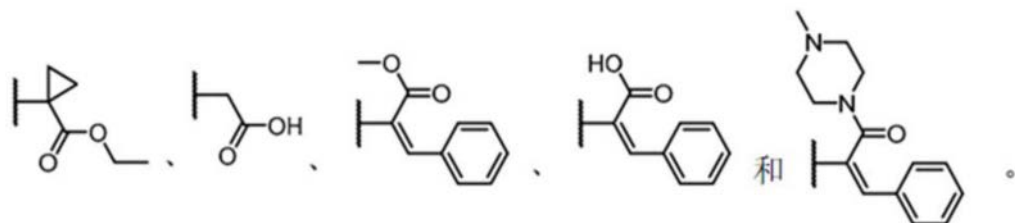


[0664]

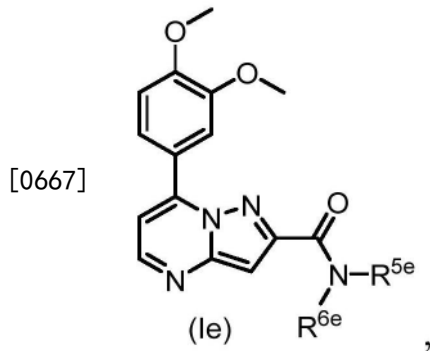
条项40. 条项1至10中任一项的化合物, 其中R⁵是H或Me并且R⁶选自:



[0665]



[0666] 条项41. 条项1至40中任一项的化合物, 其中该化合物是式(Ie)的化合物:



[0668] 其中:

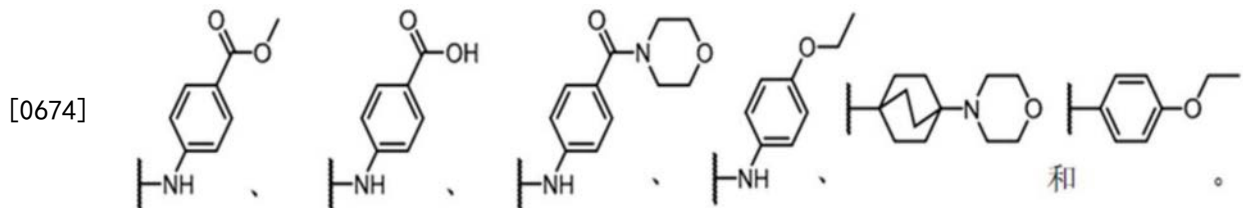
[0669] R^{5e} 和 R^{6e} 独立地选自H、任选地经取代的(C_1-C_{10})烷基、任选地经取代的(C_1-C_{10})烯基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳基烷基、任选地经取代的环烷基、任选地经取代的杂环烷基、任选地经取代的单环的碳环或双环的碳环、和任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环;

[0670] 或 R^{5e} 和 R^{6e} 与它们所连接的氮原子一起环状连接以形成任选地经取代的单环的杂环或双环的杂环。

[0671] 条项42. 条项1至9中任一项的化合物, 其中 R^4 至 R^{4d} 中的任一个是 。

[0672] 条项43. 条项42的化合物, 其中 R^7 选自任选地经取代的N-苯胺基、任选地经取代的苯基和任选地经取代的双环的碳环。

[0673] 条项44. 条项42的化合物, 其中 R^7 选自:

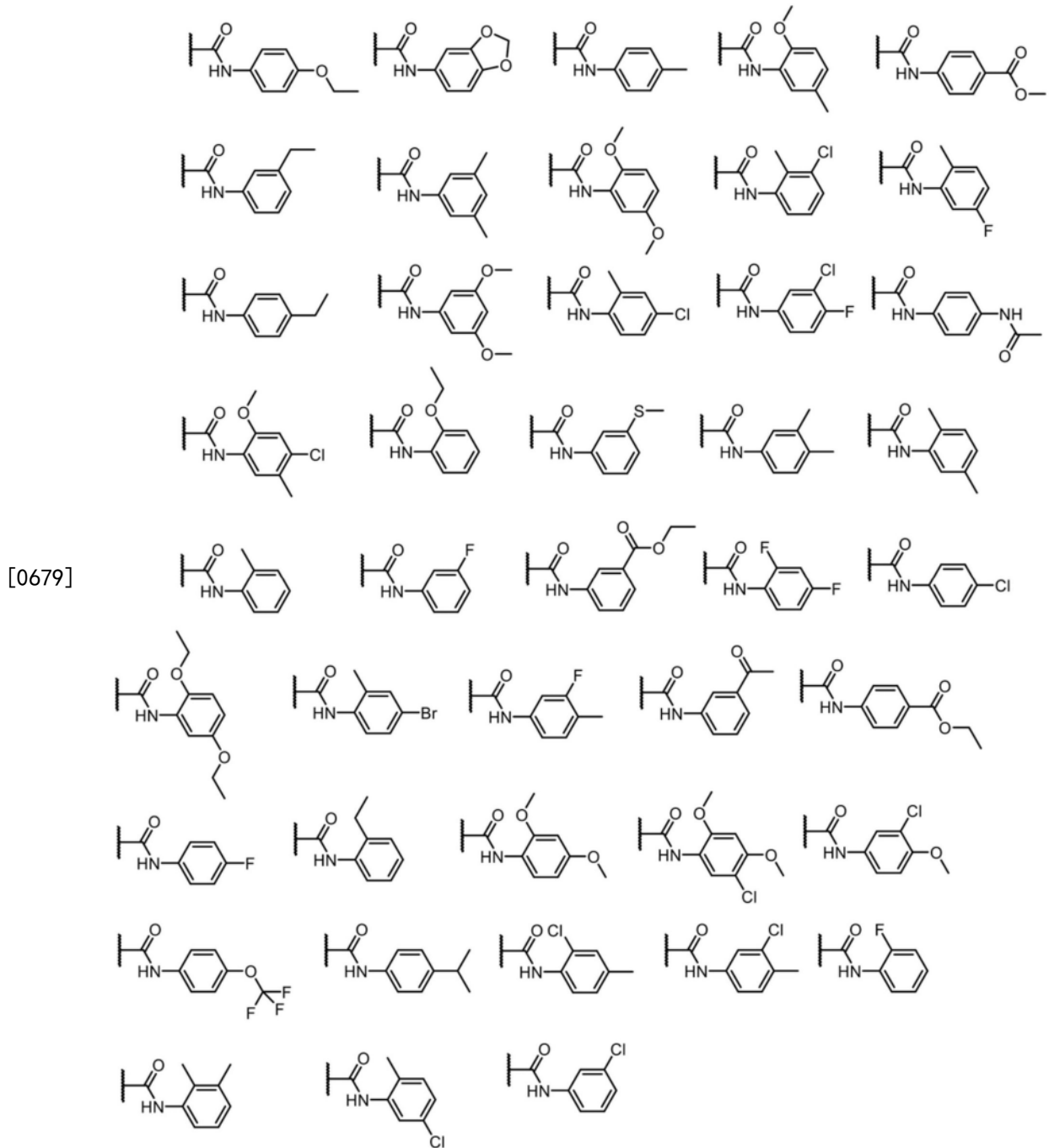


[0675] 条项45. 条项1至44中任一项的化合物, 其中该化合物是表1的化合物。

[0676] 条项46. 条项1至44中任一项的化合物, 其中该化合物不为表2的化合物。

[0677] 条项47. 条项1至46中任一项的化合物, 其中:

[0678] 当 R^1 和 R^9 是H, R^4 是 R^5 是H且 R^6 是任选地经取代的芳基时; 则 R^2 不为4-氟-苯基、对甲苯、3,5-二氯-苯基或苯基; 或当 R^1 和 R^9 是H, 且 R^4 是下列中的任一个时:



[0680] 则R²不为3,4-二甲氧基-苯基。

[0681] 条项48. 一种药物组合物, 包含:

[0682] 治疗有效量的根据条项1的式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体; 以及

[0683] 药学上可接受的赋形剂。

[0684] 条项49. 条项48的药物组合物, 其中该式(Ia)的化合物是根据条项2至47中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0685] 条项50. 条项48至49中任一项的药物组合物, 其中该组合物是眼用组合物, 且包含生理上可相容的眼用媒介物。

[0686] 条项51. 条项48至50中任一项的药物组合物, 其中该组合物是水溶液。

[0687] 条项52.一种化合物,其用于调节囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR),其中该化合物是根据条项1至47中的任一项。

[0688] 条项53.一种药物组合物,其用于调节CFTR,其中该药物组合物是根据条项48至51中的任一项。

[0689] 条项54.一种化合物,其用于抑制磷酸二酯酶4(PDE4),其中该化合物是根据条项1至47中的任一项。

[0690] 条项55.一种药物组合物,其用于抑制PDE4,其中该药物组合物是根据条项48至51中的任一项。

[0691] 条项56.一种调节CFTR的方法,该方法包括使样本或生物体系与有效量的化合物接触以调节该CFTR,其中该化合物是根据条项1的式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0692] 条项57.一种抑制PDE4的方法,该方法包括使样本或生物体系与有效量的抑制PDE的化合物接触以抑制PDE4,其中该化合物是根据条项1的式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0693] 条项58.条项56或57的方法,其中该样本是在体外的。

[0694] 条项59.条项56或57的方法,其中该生物体系是在体内的。

[0695] 条项60.一种治疗干眼症的方法,该方法包括对受试者的眼睛施用治疗有效量的根据条项1至47中任一项的化合物或治疗有效量的根据条项50的眼用组合物。

[0696] 条项61.条项60的方法,该方法进一步包括鉴定罹患干眼症的受试者。

[0697] 条项62.条项60的方法,该方法进一步包括鉴定与该干眼症相关联的潜在疾病或病症。

[0698] 条项63.条项60的方法,其中该干眼症是由一种或多种选自由以下组成的组的疾病或病症引起:干燥性角膜结膜炎,年龄相关性干眼症,史蒂文斯-强森综合征,干燥综合征,眼瘢痕性类天疱疮,角膜损伤,感染,家族性植物神经失调综合征,先天性无泪症,营养失调或营养缺乏,药理副作用,隐形眼镜不耐症,导致腺体和组织破坏的眼部压力,自身免疫疾病,免疫缺陷疾病,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气、空中悬浮微粒,泪腺缺乏症,泪腺导管阻塞,睑板腺油脂缺乏症,眼睑开口病症,和眼表疾病(OSD)。

[0699] 条项64.条项60的方法,其中该干眼症是由干燥性角膜结膜炎、年龄相关性干眼症、史蒂文斯-强森综合征、干燥综合征、眼瘢痕性类天疱疮、角膜损伤、家族性植物神经失调综合征或先天性无泪症引起。

[0700] 条项65.条项60的方法,其中该干眼症是由以下引起:营养失调或营养缺乏,隐形眼镜不耐症,自身免疫疾病,免疫缺陷病症,无法眨眼的昏迷患者,或环境曝露于烟雾、烟、过度干燥的空气、或空中悬浮微粒。

[0701] 条项66.条项60至65中任一项的方法,其中在施用后该受试者的一个或多个干眼症状减少或减轻。

[0702] 条项67.条项66的方法,其中该一个或多个干眼症症状选自干燥、灼烧、眼痒、畏光、异物感和砂砾感。

[0703] 条项68.条项60至67中任一项的方法,其进一步包括评估施用后眼睛中天然泪膜

的恢复。

[0704] 条项69. 条项60至68中任一项的方法, 其中对眼睛局部施用该化合物或该眼用组合物。

[0705] 条项70. 一种治疗炎性疾病的方法, 包括对受试者施用治疗有效量的化合物, 其中该化合物是根据条项1的式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0706] 条项71. 条项70的方法, 其中该受试者患有炎性疾病。

[0707] 条项72. 条项70或71的方法, 其中该炎性疾病是慢性炎性疾病。

[0708] 条项73. 条项70或71的方法, 其中该炎性疾病是急性炎性疾病。

[0709] 条项74. 条项70至73中任一项的方法, 其中该炎性疾病选自慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、炎性呼吸道疾病、银屑病、银屑病病症、特应性皮炎、炎性肠病 (IBD)、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、神经炎症和结膜炎。

[0710] 条项75. 条项70至73中任一项的方法, 其中该炎性疾病是炎性皮肤病。

[0711] 条项76. 一种治疗CFTR相关适应症的方法, 包括对此需要的受试者施用治疗有效量的化合物, 其中该化合物是根据条项1的式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0712] 条项77. 条项76的方法, 其中该CFTR相关适应症选自慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、支气管炎、支气管扩张症、乳糜泻、便秘、胆汁淤积性肝病、慢性鼻窦炎和肝损伤。

[0713] 条项78. 条项56至77中任一项的方法, 其中该式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体是根据条项1至47中的任一项。

[0714] 条项79. 条项78的方法, 其中该式 (Ia) 的化合物是表1或表2的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0715] 条项80. 条项78的方法, 其中该式 (Ia) 的化合物是表1的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、前药或立体异构体。

[0716] 如本文描述, 本文提及本发明化合物、组合物和方法的多种实施方案。本文描述的多种实施方案旨在提供多种说明性实施例且不应解释为替代种类的描述。相反, 应注意本文提供的多种实施方案的描述可具有重叠的范围。本文讨论的实施方案仅是说明性的且无意限制本技术的范围。

[0717] 6. 实施例

[0718] 提供下列实施例以说明本发明且不应以任何方式解释为限制本技术的范围。任何功能等同的方法是在本技术的范围内。根据前面的描述和附图, 除本文描述的那些以外的本技术的多种修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见。此类修改落在随附的权利要求的范围内。

[0719] 除非另有规定, 否则所有温度均以摄氏度为单位。已努力确保所用数值 (例如, 数量、温度等) 的精确性, 但应容许一些实验误差和偏差。

[0720] 所有实验均符合对有意识的动物中进行研究的伦理准则且完全符合以色列中央动物护理委员会的要求。

[0721] 在下文实施例中, 若缩写未经定义, 则该缩写具有其普遍接受的含义。

[0722] aq. = 含水的

- [0723] LC-MS=液相色谱-质谱法
- [0724] MS=质谱法
- [0725] THF=四氢呋喃
- [0726] NaHCO₃=碳酸氢钠
- [0727] Cs₂CO₃=碳酸铯
- [0728] NaH=氢化钠
- [0729] o/n=整夜
- [0730] HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化六氟磷酸盐
- [0731] r. t.=室温
- [0732] LAH=氢化铝锂
- [0733] DCM=二氯甲烷
- [0734] DMF=二甲基甲酰胺
- [0735] DMSO=二甲基亚砷
- [0736] DIEA=二异丙基乙胺
- [0737] equiv.=当量
- [0738] EtOAc或EA=乙酸乙酯
- [0739] EtOH=乙醇
- [0740] EDCI=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
- [0741] g=克
- [0742] h=小时
- [0743] HCl=盐酸
- [0744] HPLC=高效液相色谱法
- [0745] HOAc=乙酸
- [0746] HBTU=邻-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲-六氟磷酸盐
- [0747] M=摩尔
- [0748] MeOH=甲醇
- [0749] mg=毫克
- [0750] mL=毫升
- [0751] mmol=毫摩尔
- [0752] mp=熔点
- [0753] m/z=质荷比
- [0754] NaCl=氯化钠
- [0755] Na₂CO₃=碳酸钠
- [0756] NMR=核磁共振
- [0757] NaOH=氢氧化钠
- [0758] Na₂SO₄=硫酸钠
- [0759] ppm=百万分之一
- [0760] TFA=三氟乙酸

[0761] TLC=薄层色谱法

[0762] SCOP=东莨菪碱

[0763] TsOH=对甲苯磺酸

[0764] UV=紫外线

[0765] 重量%=重量百分比

[0766] μM =微摩尔

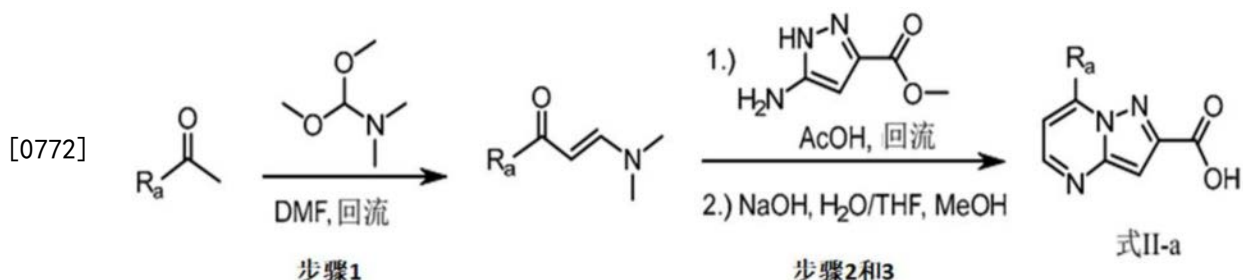
[0767] 一般合成方法

[0768] 通过HPLC/MS分析确认最终化合物,且测定其纯度以重量计大于90%。 ^1H 和 ^{13}C NMR光谱是在 CDCl_3 (残留内标 $\text{CHCl}_3=\delta 7.26$)、 $\text{DMSO}-d_6$ (残留内标 $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}=\delta 2.50$)、甲醇- d_4 (残留内标 $\text{CD}_2\text{HOD}=\delta 3.20$)或丙酮- d_6 (残留内标 $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}=\delta 2.05$)中记录。报告的化学位移(δ)是以百万分之一(ppm)为单位,以及偶合常数(J)是以赫兹(Hz)为单位。自旋多重性报告为s=单峰,bs=宽单峰,bm=宽多重峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,p=五重峰,dd=双峰的双峰,ddd=双峰的双峰的双峰,dt=三重峰的双峰,td=双峰的三重峰,tt=三重峰的三重峰,以及m=多重峰。

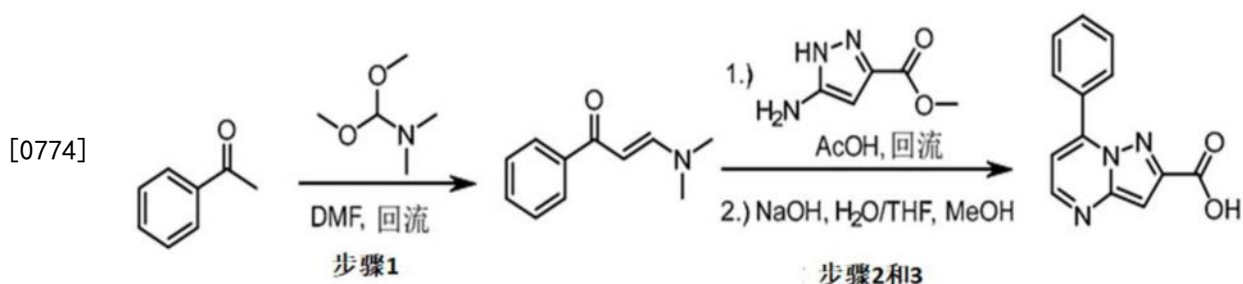
[0769] 使用梯度洗脱进行HPLC-MS分析。中压液相色谱法(MPLC)用硅胶柱在正相和反相两者中进行。

[0770] 实施例1:通用中间体的合成

[0771] 方法A:7-取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(式II-a)的合成



[0773] 7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0775] 步骤1

[0776] 将苯乙酮(0.29mL, 2.5mmol)和DMF-DMA(1.33mL, 10mmol)混合于DMF(2.5mL)中并加热回流17小时。通过DCM和含水的 NH_4Cl 萃取该反应混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过EA和含水的 NH_4Cl 萃取该混合物,得到(E)-3-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(193mg, 43%),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94-7.85(m, 2H), 7.72(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.38(m, 3H), 5.83(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.15(s, 3H), 2.91(s, 3H)。

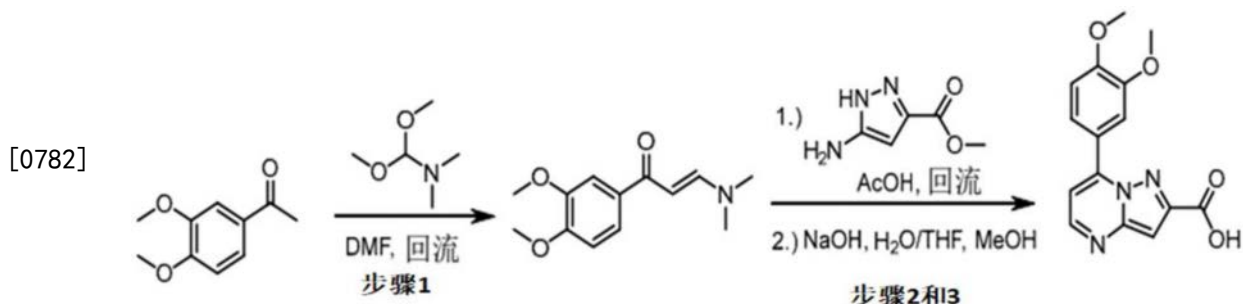
[0777] 步骤2

[0778] 将(E)-3-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(190mg, 1.08mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(152mg, 1.08mmol)溶解于乙酸(5.4mL)中并加热回流2.5小时。通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过MPLC纯化该反应混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(87.8mg, 32%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.41 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[0779] 步骤3

[0780] 将7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(87mg, 0.34mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH (1.4/2.2/1.1mL)中,接着添加于H₂O中的氢氧化钠(1N, 0.68mL)并在60℃搅拌2小时。在0℃冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用H₂O滤除沉淀的晶体,得到7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(65.5mg, 80%),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.3 (bs, 1H), 8.72 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.39 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.23 (s, 1H)。

[0781] 7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0783] 步骤1

[0784] 将3',4'-二甲氧基苯乙酮(1g, 5.55mmol)和DMF-DMA (2.95mL, 22.2mmol)混合于DMF (5.55mL)中并加热回流18小时。通过DCM和含水的NH₄Cl萃取该混合物。通过使用二乙醚固化该反应混合物,得到(E)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(797mg, 61%),为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.66 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.82 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

[0785] 步骤2

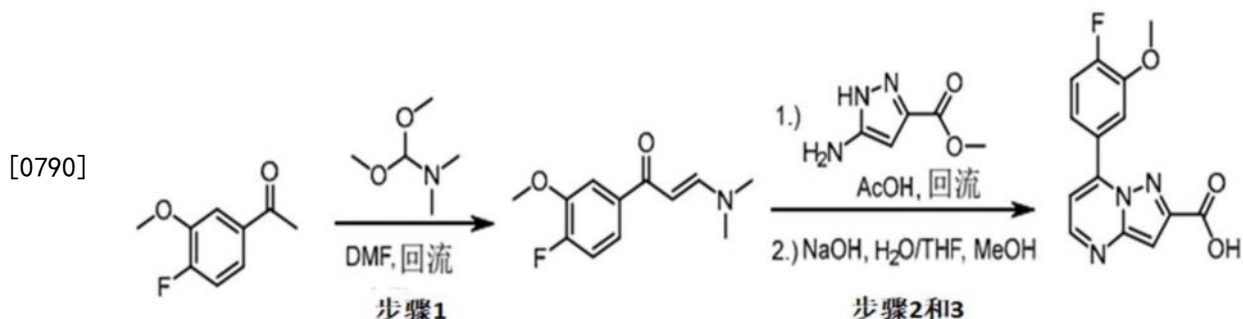
[0786] 将(E)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(790mg, 3.35mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(473mg, 3.35mmol)溶解于乙酸(15mL)中并加热回流2小时。在蒸发乙酸后,通过使用二乙醚固化该混合物,得到7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(919mg, 88%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.6Hz, 2.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[0787] 步骤3

[0788] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(915mg, 2.92mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH (12/20/10mL)中,接着添加于H₂O中的氢氧化钠(1N, 5.84mL)并在60℃搅拌2小时。在0℃冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用H₂O滤除沉淀的晶体,

得到7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(980mg, >99%), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.35 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[0789] 7-(4-氟-3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0791] 步骤1

[0792] 将1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙-1-酮(500mg, 2.97mmol)和DMF-DMA(1.58mL, 11.9mmol)混合于DMF(2.97mL)中并加热回流21小时。通过DCM和含水的NH₄Cl萃取该混合物。通过使用DCM和己烷固化该反应混合物,得到(E)-3-(二甲基氨基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(516mg, 77%), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.71 (d, J=12.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 5.82 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)。

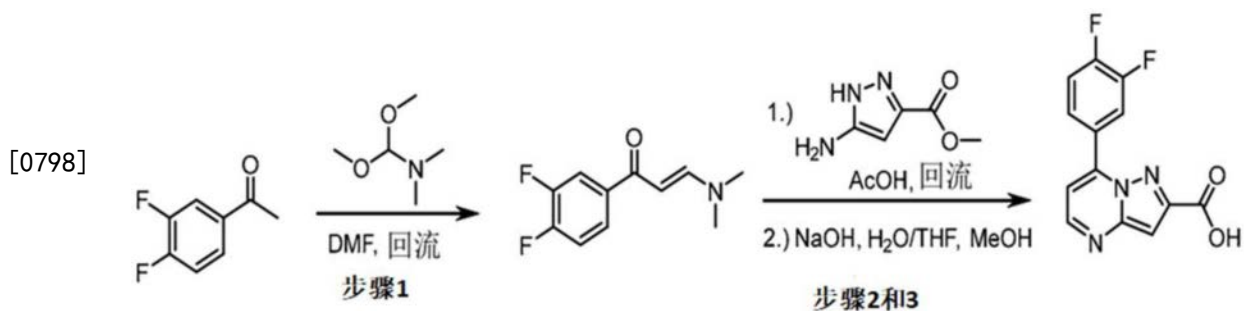
[0793] 步骤2

[0794] 将(E)-3-(二甲基氨基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(515mg, 2.3mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(325mg, 2.3mmol)溶解于乙酸(12mL)中并加热回流2小时。通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到7-(4-氟-3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(1950mg, >99%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

[0795] 步骤3

[0796] 将7-(4-氟-3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(693mg, 2.3mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH(9/15/8mL)中,接着添加于H₂O中的氢氧化钠(1N, 4.6mL)并在60℃搅拌4小时。在0℃冷却后,通过添加1NHCl酸化该混合物。然后通过使用H₂O滤除沉淀的晶体,得到7-(4-氟-3-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(521mg, 79%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.40 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0797] 7-(3,4-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0799] 步骤1

[0800] 将1-(3,4-二氟苯基)乙-1-酮(1000mg,6.41mmol)和DMF-DMA(3.40mL,25.62mmol)混合于DMF(3mL)中并加热回流22小时。通过DCM和含水的 NH_4Cl 萃取该混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩,得到(E)-1-(3,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(1275.4mg,>99%),为橙色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.96-7.88(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.74(d, $J=12.2\text{Hz}$,1H),7.53-7.45(m,1H),5.85(d, $J=12.2\text{Hz}$,1H),3.15(s,3H),2.93(s,3H)。

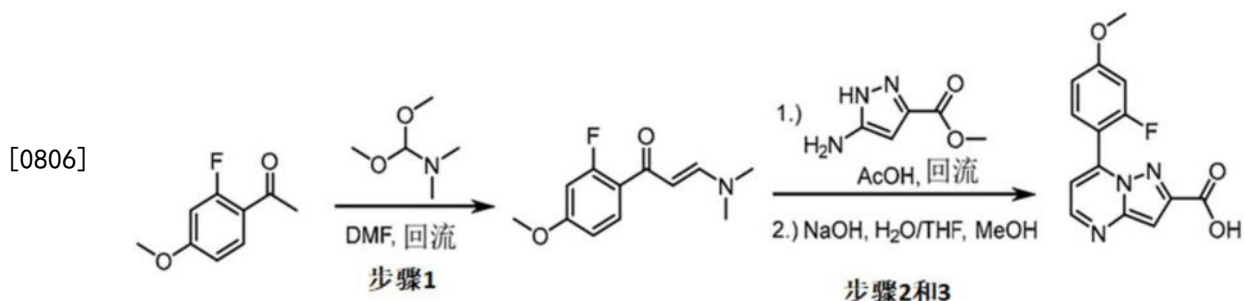
[0801] 步骤2

[0802] 将(E)-1-(3,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(1275mg,6.04mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(852mg,6.04mmol)溶解于乙酸(30mL)中并加热回流1小时。通过DCM和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到7-(3,4-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(1188mg,68%),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.76(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.32-8.23(m,1H),8.05-7.97(m,1H),7.80-7.70(m,1H),7.48(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),7.33(s,1H),3.90(s,3H)。

[0803] 步骤3

[0804] 将7-(3,4-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(1188mg,4.11mmol)溶解于 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (16/20/10mL)中,接着添加于 H_2O 中的氢氧化钠(1N,8.22mL)并在 60°C 搅拌2小时。在 0°C 冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用 H_2O 滤除沉淀的晶体,得到7-(3,4-二氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(280mg,25%),为浅橙色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 13.45(s,1H),8.74(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.36-8.27(m,1H),8.09-8.01(m,1H),7.79-7.70(m,1H),7.46(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),7.25(s,1H)。

[0805] 7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0807] 步骤1

[0808] 将1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(1000mg,5.95mmol)和DMF-DMA(3.2mL,23.8mmol)混合于DMF(6mL)中并加热回流18小时。通过DCM和含水的 NH_4Cl 萃取该混合物。在蒸发DCM后,通过EA和含水的 NH_4Cl 萃取该混合物。通过使用二乙醚固化该反应混合物,得到

(E)-3-(二甲基氨基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(1057mg,80%),为橙色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.69-7.57(m,2H),6.87-6.77(m,2H),6.99(d,J=12.2Hz,1H),3.80(s,3H),3.12(s,3H),2.84(s,3H)。

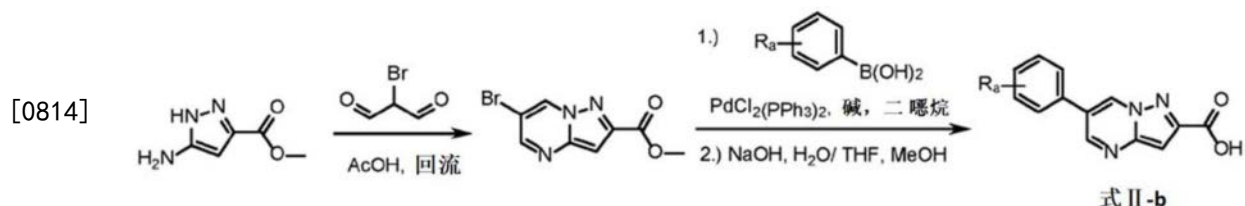
[0809] 步骤2

[0810] 将(E)-3-(二甲基氨基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(1057mg,4.74mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(668mg,4.74mmol)溶解于乙酸(24mL)中并加热回流8小时。在蒸发乙酸后,通过EA和含水的NaOH萃取该混合物,得到7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(972mg,68%),为浅橙色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.73(d,J=4.3Hz,1H),7.77(t,J=8.5Hz,1H),7.32(dd,J=4.3,0.7Hz,1H),7.30(s,1H),7.14(dd,J=12.4,2.4Hz,1H),7.04(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.87(s,3H)。

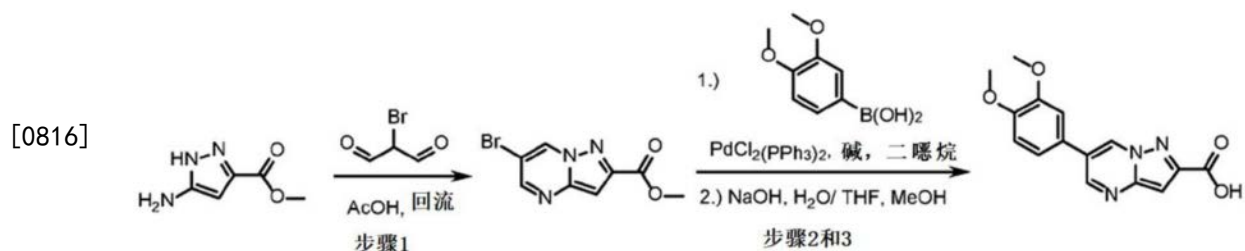
[0811] 步骤3

[0812] 将7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(970mg,3.22mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH(12/20/10mL)中,接着添加于H₂O中的氢氧化钠(1N,6.44mL)并在60°C搅拌4小时。在0°C冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用H₂O滤除沉淀的晶体,得到7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(790mg,85%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 13.38(s,1H),8.70(d,J=4.3Hz,1H),7.78(t,J=8.5Hz,1H),7.29(dd,J=4.2,0.7Hz,1H),7.22(s,1H),7.13(dd,J=12.4,2.4Hz,1H),7.03(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),3.89(s,3H)。

[0813] 方法B:6-取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(式II-b)的合成



[0815] 6-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸的合成



[0817] 步骤1

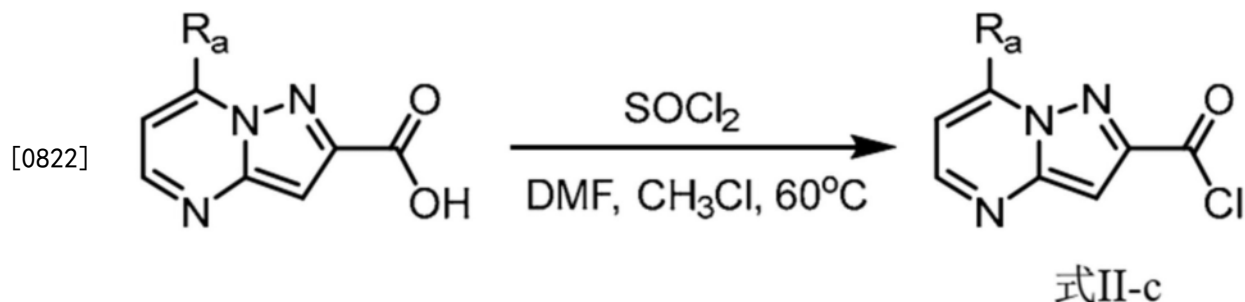
[0818] 将2-溴丙二醛(200mg,1.32mmol)和5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(187mg,1.32mmol)溶解于乙酸(13mL)中并加热回流22小时。在蒸发乙酸后,通过DCM和含水的HCl萃取该混合物。通过MPLC纯化该反应混合物,得到产物6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(138mg,41%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.72(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),8.77(d,J=2.2Hz,1H),7.28(d,J=0.8Hz,1H),3.91(s,3H)。

[0819] 步骤2和3

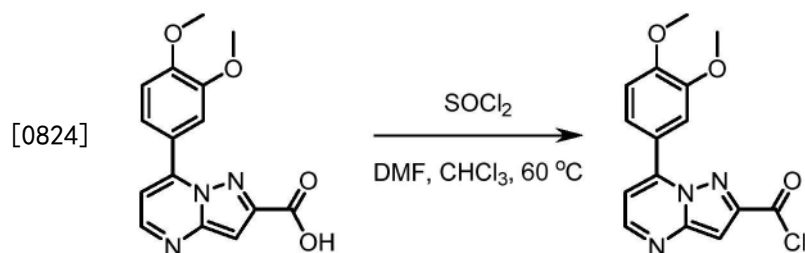
[0820] 在真空中净化6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(130mg,0.508mmol)和PdCl₂

(PPh_3)₂ (4mg, 0.01mmol)。40分钟后,将试剂溶解于二噁烷(5mL)中。向溶液添加在水中的碳酸钠(2M, 2.29mL)并加热至90℃。0.5小时后,添加3,4-二甲氧基苯基硼酸在二噁烷(2mL)中的溶液并搅拌1小时。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。将该反应混合物溶解于 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (2/4/2mL)中,接着添加于 H_2O 中的氢氧化钠(1N, 1.1mL)并在60℃搅拌4小时。在0℃冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用 H_2O 滤除沉淀的晶体,得到6-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(90mg, 59%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.08 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[0821] 方法C:7-取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基氯(式II-c)的合成

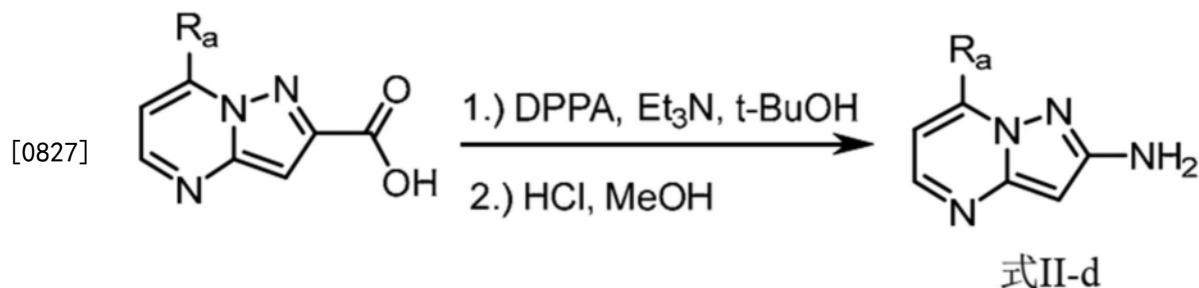


[0823] 7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基氯的合成

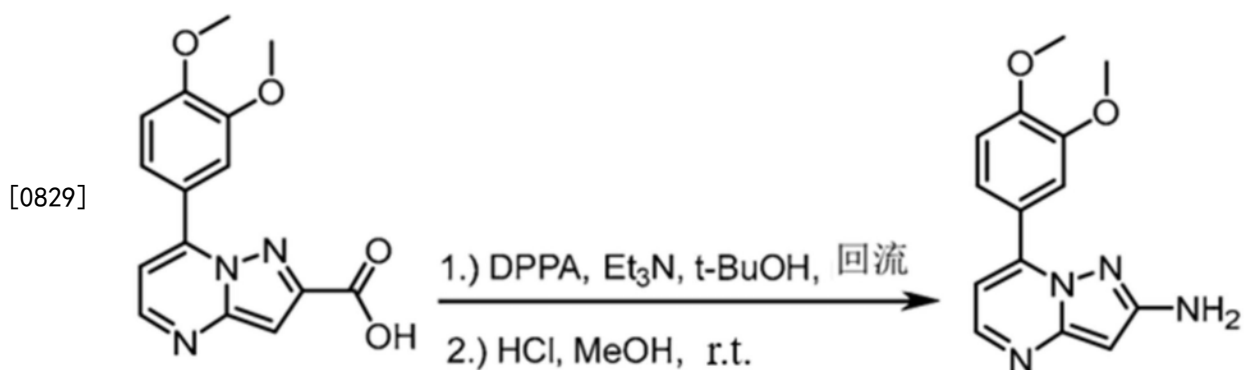


[0825] 向7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(70mg, 0.23mmol)在氯仿(2.3mL)中的溶液添加DMF(催化量)和 SOCl_2 (0.084mL, 1.15mmol)并在60℃搅拌2小时。浓缩该混合物且无需进一步纯化即可用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.45 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

[0826] 方法D:7-取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-胺(式II-d)的合成



[0828] 7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-胺的合成



[0830] 步骤1

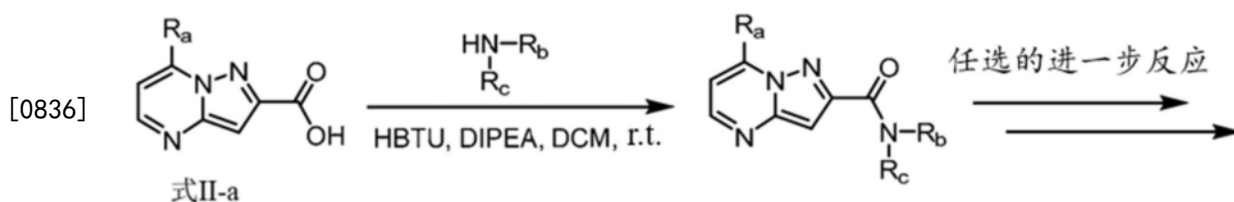
[0831] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(1g, 3.34mmol)、DPPA(0.79mL, 3.68mmol)、TEA(5.17mL, 3.68mmol)混合于t-BuOH(0.2M, 15mL)中并加热回流18.5小时。在蒸发后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到产物(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(260mg, 21%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.25(s, 1H), 8.45(d, J=4.6Hz, 1H), 7.97(d, J=2.1Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.71(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 1.49(s, 9H)。

[0832] 步骤2

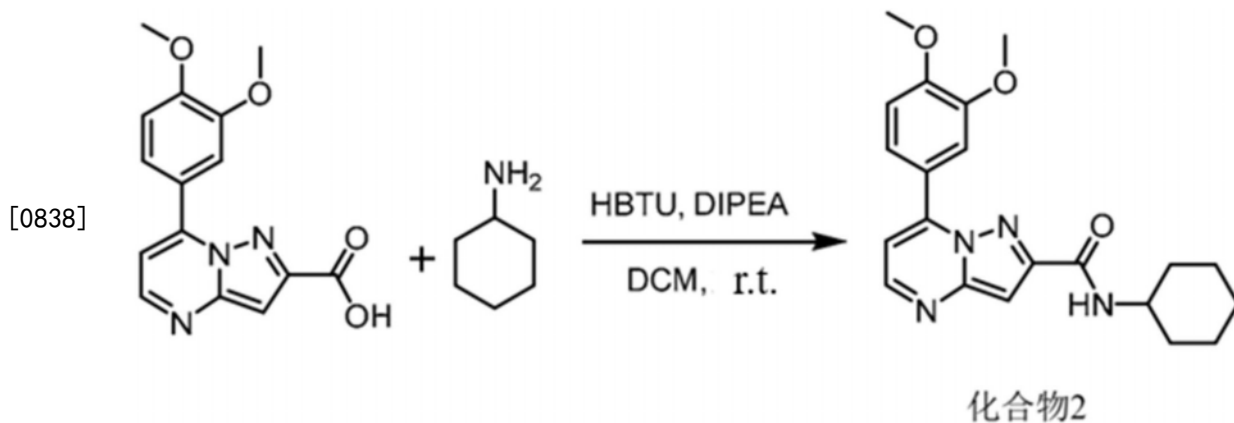
[0833] 将(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.675mmol)溶解于甲醇(6mL)中,然后于室温添加在二噁烷中的盐酸盐(4N, 3mL)。16.5小时后,通过添加1N NaOH碱化该混合物并通过DCM萃取。通过MPLC纯化该混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到产物7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-胺(157mg, 86%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.23(d, J=4.6Hz, 1H), 7.81-7.75(m, 2H), 7.13(d, J=8.5Hz, 1H), 6.87(d, J=4.6Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 5.70(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.84(s, 3H)。

[0834] 实施例2:式(Ia)至(Ic)的化合物的合成

[0835] 一般方法A

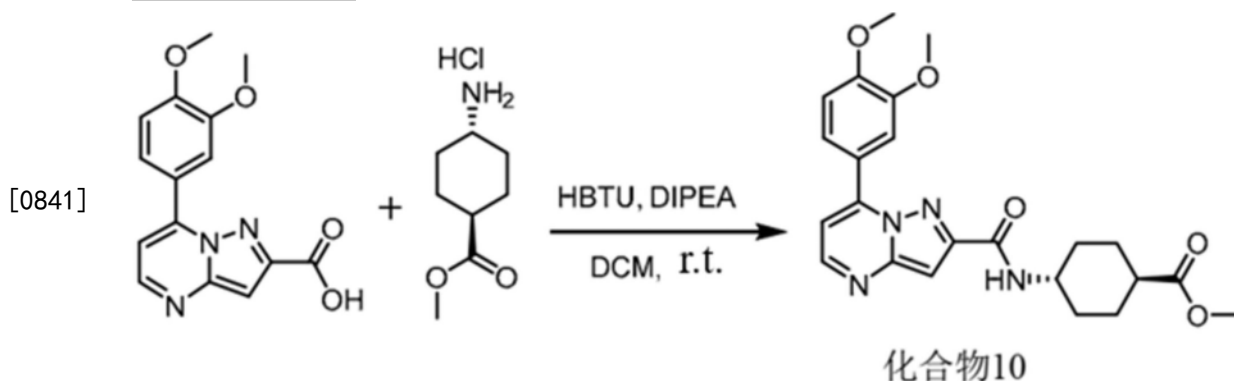


[0837] 化合物2的合成



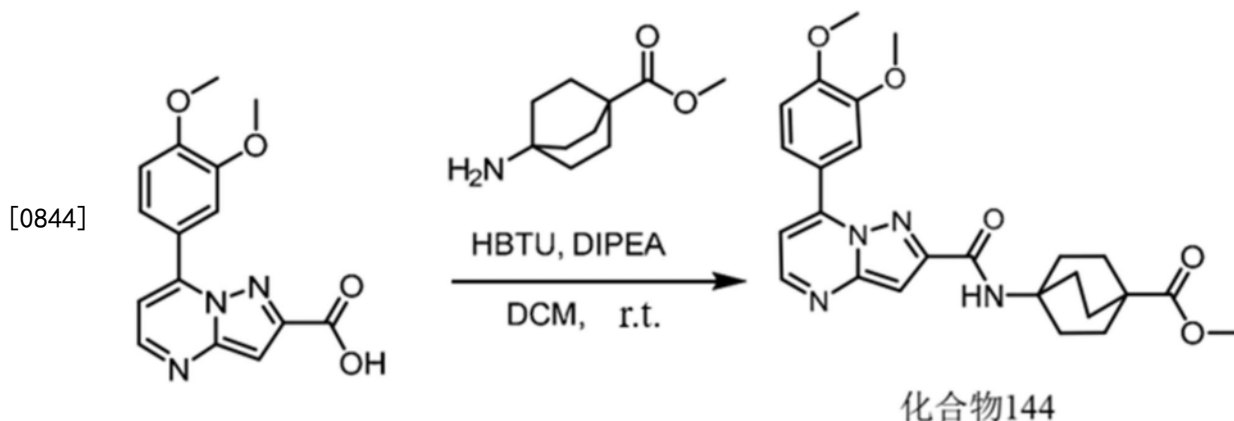
[0839] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(50mg,0.17mmol)、环己胺(0.022mL,0.18mmol)、HBTU(70mg,0.18mmol)、二异丙基乙胺(0.057mL,0.33mmol)混合于DCM中。于室温搅拌1小时后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物2,N-环己基-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(34.8mg,55%产率),为白色固体。

[0840] 化合物10的合成



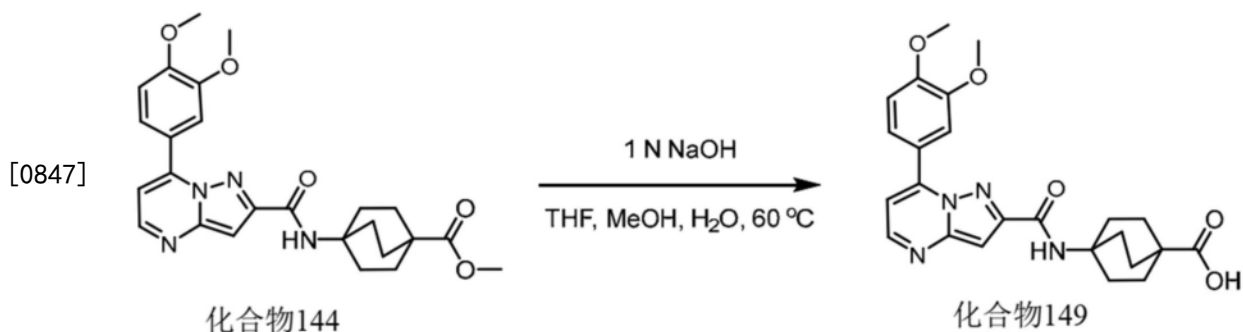
[0842] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(100mg,0.33mmol)、反式-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐(71.3mg,0.37mmol)、HBTU(140mg,0.37mmol)、二异丙基乙胺(0.17mL,1mmol)混合于DCM中。于室温搅拌1小时后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物10,(1r,4r)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)环己烷-1-羧酸甲酯(135mg,92%产率),为浅黄色固体。

[0843] 化合物144的合成



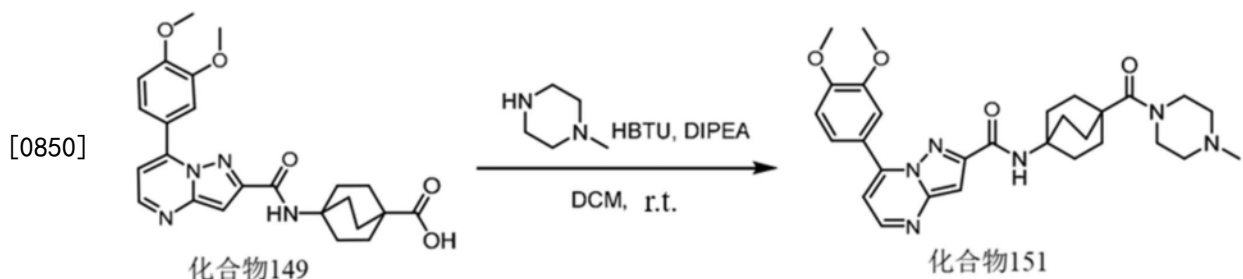
[0845] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(1688mg, 5.639mmol)、4-氨基双环[2,2,2]辛烷-1-羧酸甲酯(1033.1mg, 5.639mmol)、HBTU(2352mg, 6.203mmol)、二异丙基乙胺(1.943mL, 11.278mmol)混合于DCM中。于室温搅拌2小时后,通过DCM和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物144,4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(3167.6mg, >99%产率),为黄色固体。

[0846] 化合物149的合成



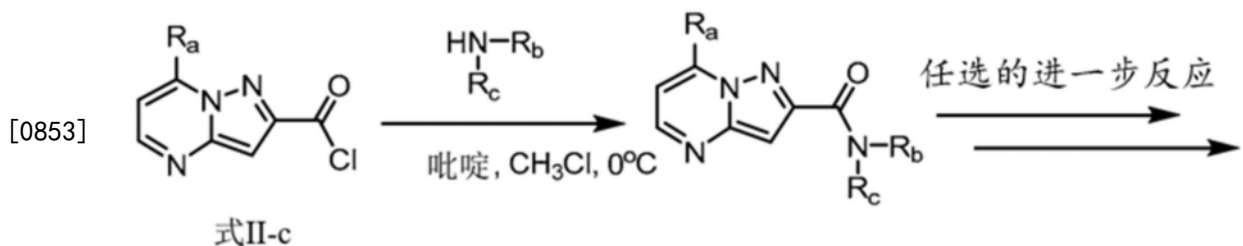
[0848] 将化合物144(3167.6mg, 6.819mmol)溶解于 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{MeOH}$ (27/22/11mL)中,接着添加在 H_2O 中的氢氧化钠(1N, 13.638mL)并在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。在0 $^\circ\text{C}$ 冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用 H_2O 过滤该固体,得到化合物149,4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(1989mg, 65%),为浅黄色固体。

[0849] 化合物151的合成

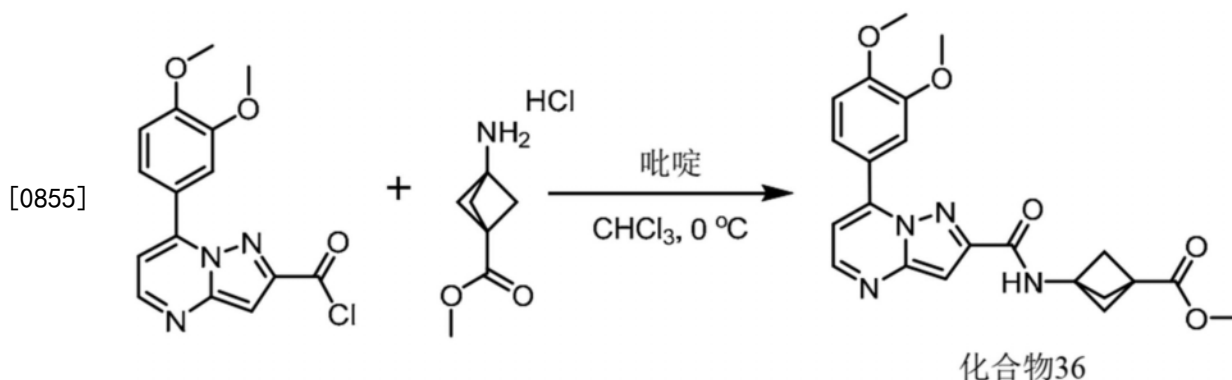


[0851] 将化合物149(1000mg, 2.220mmol)、1-甲基哌嗪(0.271mL, 2.442mmol)、HBTU(926mg, 2.442mmol)、二异丙基乙胺(0.765mL, 4.440mmol)混合于DCM中。于室温搅拌4小时后,该反应混合物通过DCM和含水的 NaHCO_3 萃取并通过MPLC纯化。使用DCM和二乙醚固化粗混合物,得到化合物151,7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(961.6mg, 81%产率),为白色固体。

[0852] 一般方法B

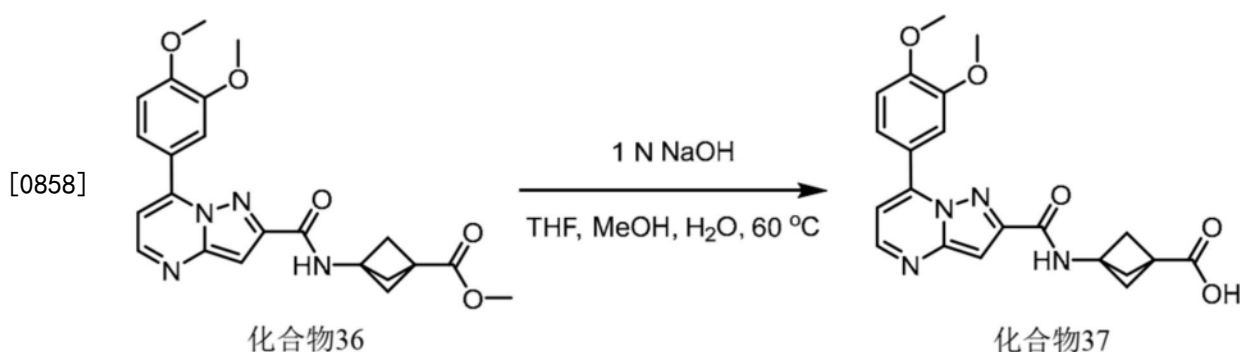


[0854] 化合物36的合成



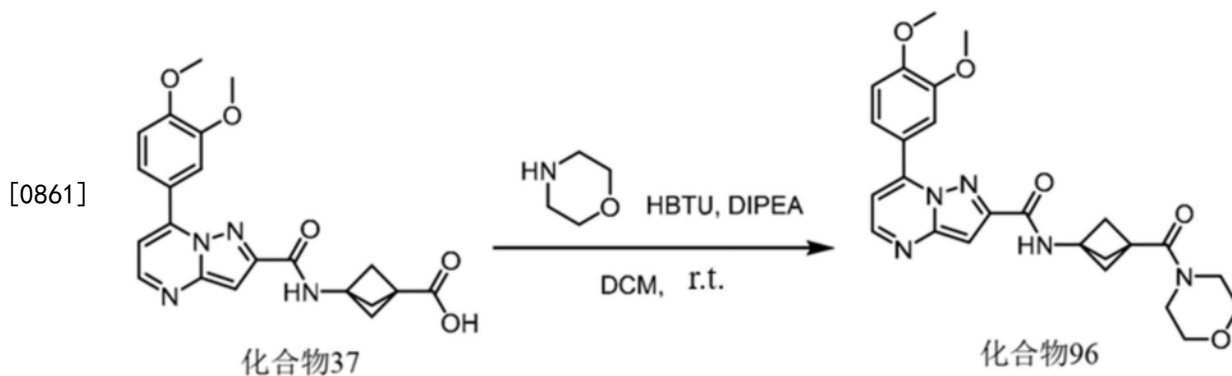
[0856] 向3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(47.5mg, 0.267mmol)和吡啶(0.136mL, 1.67mmol)在氯仿中的溶液滴加溶解于氯仿中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基氯(106mg, 0.334mmol)并在0°C搅拌1小时。通过DCM和含水的NH₄Cl萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物36, 3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(40.7mg, 29%),为白色固体。

[0857] 化合物37的合成



[0859] 将化合物36(60mg, 0.142mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH(0.6/1/0.5mL)中,接着添加于H₂O中的氢氧化钠(1N, 0.284mL)并在30°C搅拌2小时。在0°C冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。通过DCM和H₂O萃取该混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物37, 3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(36.8mg, 63%),为黄色固体。

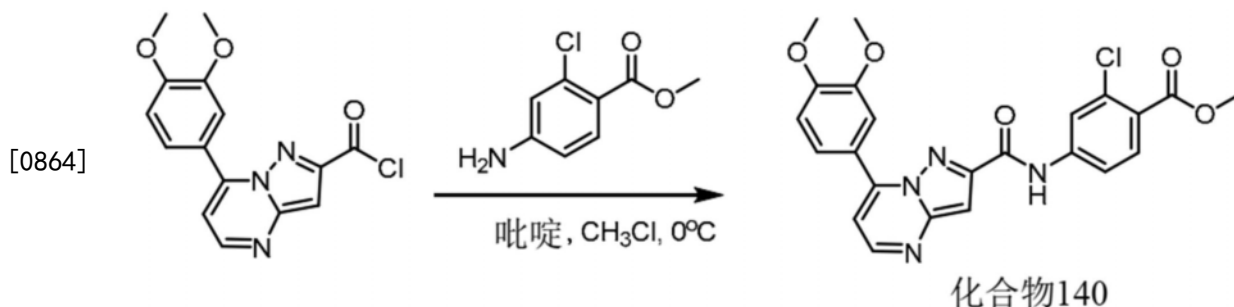
[0860] 化合物96的合成



[0862] 将化合物37(874mg, 2.140mmol)、吗啉(0.205mL, 2.354mmol)、HBTU(893mg, 2.354mmol)、二异丙基乙胺(0.746mL, 4.280mmol)混合于DCM中。在室温搅拌4小时后,该反

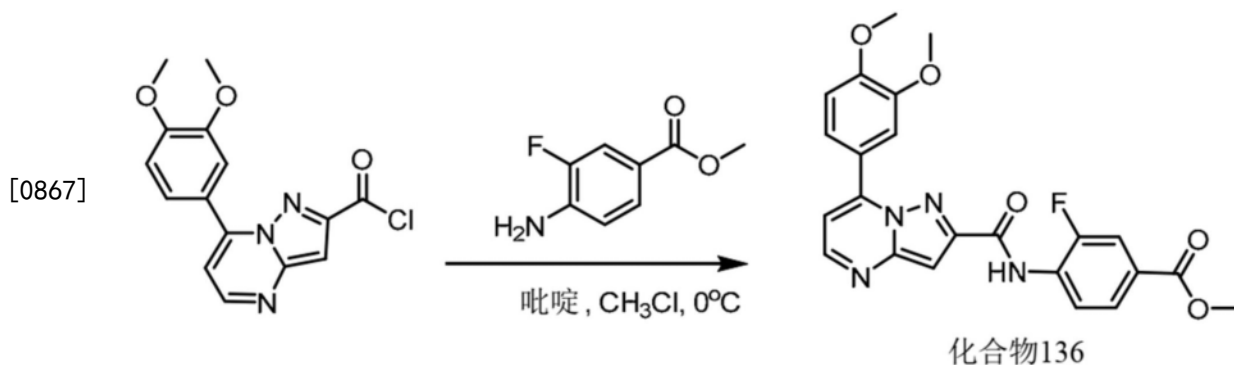
应混合物通过DCM和含水的NaHCO₃萃取并通过MPLC纯化。使用DCM和正庚烷固化粗混合物，得到化合物96, 7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-(吗啉-4-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(728.9mg, 71%产率), 为白色固体。

[0863] 化合物140的合成



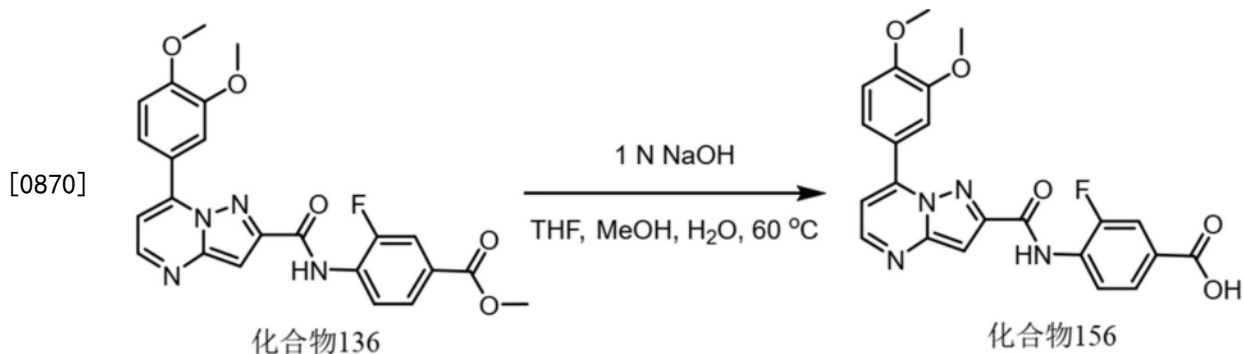
[0865] 向4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯(278mg, 1.5mmol)和吡啶(0.25mL, 3mmol)在氯仿中的溶液中滴加溶解在氯仿中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基氯(318mg, 1mmol)并在0°C搅拌17小时。通过DCM和含水的NH₄Cl萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过MPLC纯化该反应混合物。通过使用DCM和己烷固化粗混合物, 得到化合物140, 2-氯-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(353mg, 76%), 为白色固体。

[0866] 化合物136的合成



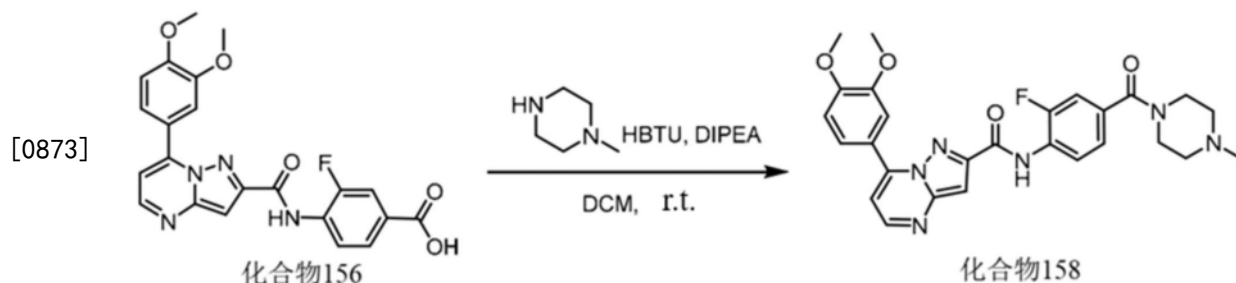
[0868] 向4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯(339mg, 2.01mmol)和吡啶(0.33mL, 4.01mmol)在氯仿中的溶液滴加溶解于氯仿中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基氯(637mg, 2.01mmol)并在0°C搅拌2小时。通过DCM和含水的NH₄Cl萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该混合物, 得到化合物136, 4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸甲酯(684mg, 76%), 为白色固体。

[0869] 化合物156的合成



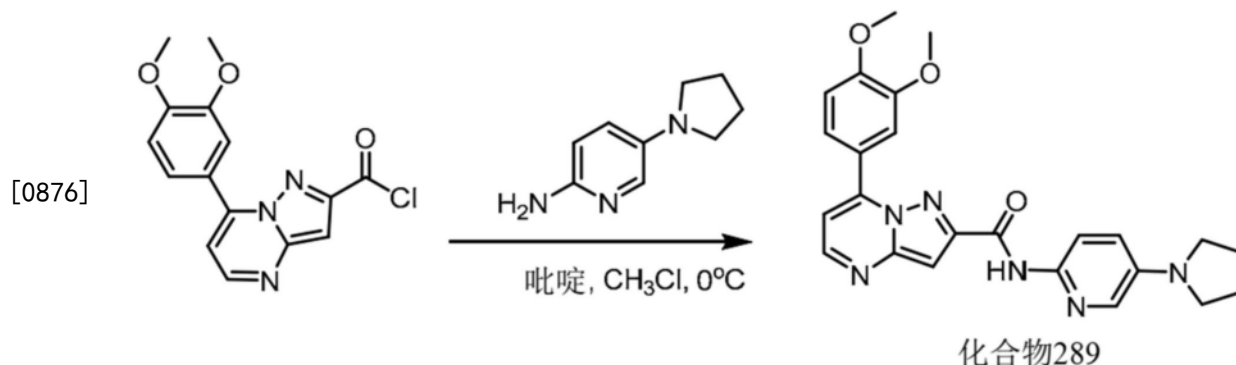
[0871] 将化合物136 (550mg, 1.22mmol) 溶解于H₂O/THF/MeOH (5/8/4mL) 中, 接着添加在H₂O中的氢氧化钠 (1N, 2.44mL) 并在60°C 搅拌30小时。在0°C 冷却后, 通过添加1N HCl 酸化该混合物。然后通过使用H₂O 过滤该固体。通过MPLC 纯化粗混合物, 得到化合物156, 4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)-3-氟苯甲酸 (175mg, 20%), 为白色固体。

[0872] 化合物158的合成



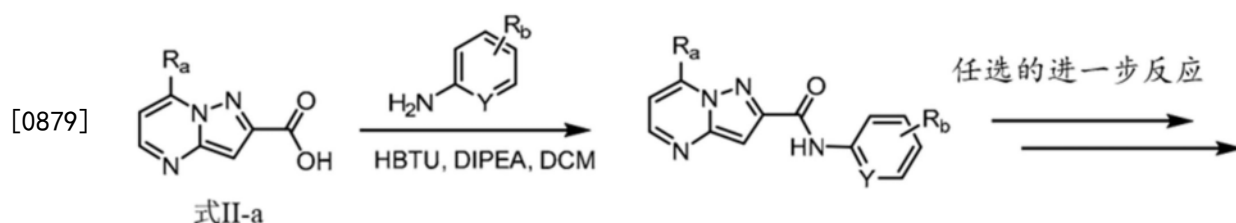
[0874] 将化合物156 (80mg, 0.183mmol)、1-甲基哌嗪 (0.022mL, 0.202mmol)、HBTU (77mg, 0.202mmol)、二异丙基乙胺 (0.063mL, 0.366mmol) 混合于DCM中。在室温搅拌1小时后, 该反应混合物通过DCM和含水的NaHCO₃ 萃取并通过MPLC 纯化。使用DCM和己烷固化粗混合物, 得到化合物158, 7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺 (43.8mg, 46% 产率), 为白色固体。

[0875] 化合物289的合成

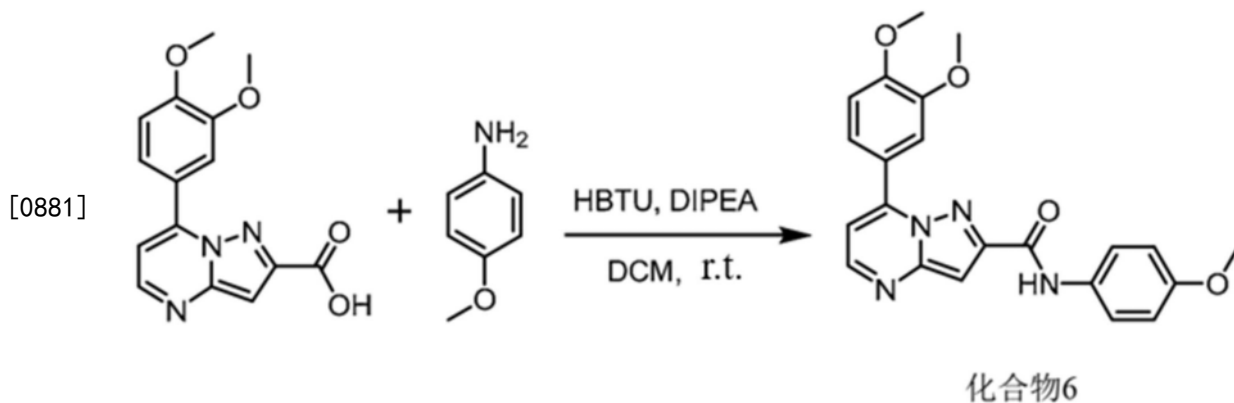


[0877] 向5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-胺 (108mg, 0.66mmol) 和吡啶 (0.183mL, 0.99mmol) 在氯仿中的溶液滴加溶解于氯仿中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基氯 (210mg, 0.66mmol) 并在0°C 搅拌17.5小时。该反应混合物通过DCM和含水的NaHCO₃ 萃取并通过MPLC 纯化。使用DCM和己烷固化粗混合物, 得到化合物289, 7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺 (43.5mg, 14%), 为棕色固体。

[0878] 一般方法C

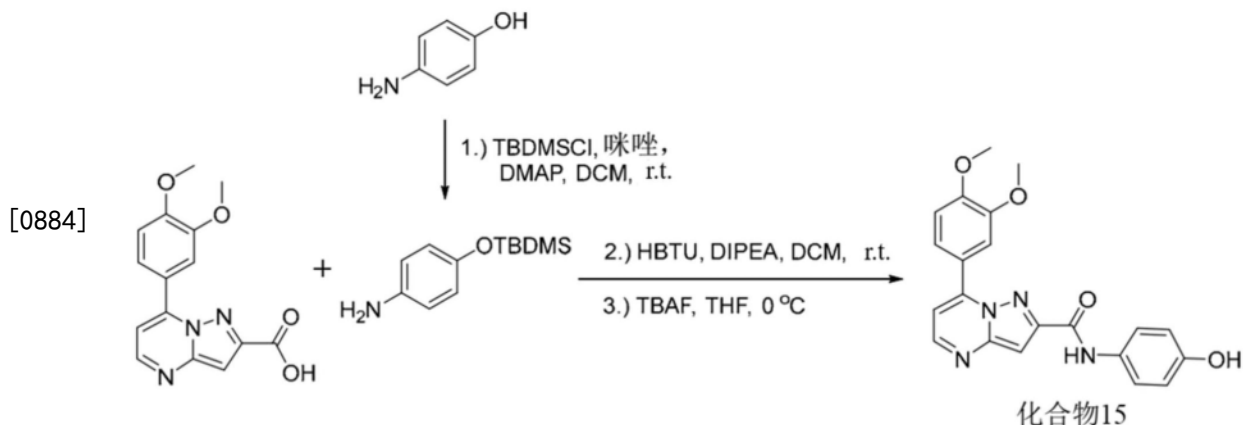


[0880] 化合物6的合成



[0882] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(50mg,0.167mmol)、对甲氧基苯胺(22.7mg,0.184mmol)、HBTU(70mg,0.184mmol)、二异丙基乙胺(0.057mL,0.334mmol)混合于DCM中。在室温下搅拌1小时后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物6,7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(56.3mg,83%产率),为白色固体。

[0883] 化合物15的合成



[0885] 步骤1

[0886] 将4-氨基苯酚(3g,27.49mmol)、咪唑(2.246g,32.988mmol)、DMAP(34mg,0.275mmol)和TBDMSCl(4.972g,32.988mmol)混合于DCM中。在室温搅拌21小时后,通过使用H₂O过滤该反应混合物,随后通过DCM和H₂O萃取。通过MPLC纯化粗混合物,得到产物4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)苯胺(2709.5mg,44%产率),为液体。

[0887] 步骤2

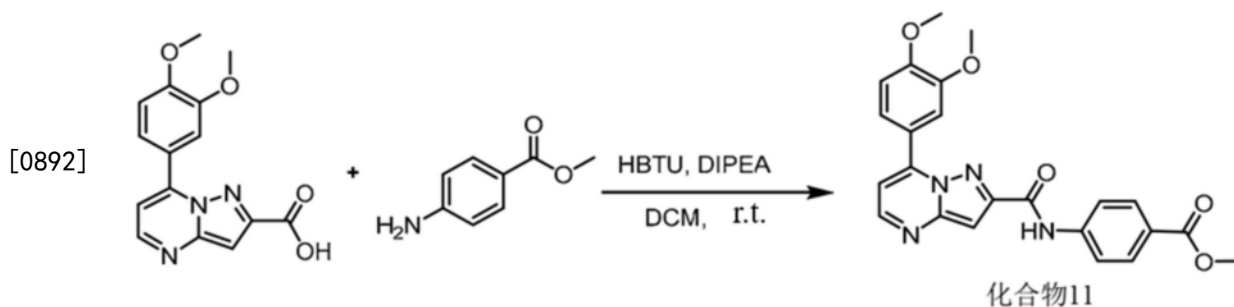
[0888] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(3.629g,12.127mmol)、4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)苯胺(2.709g,12.127mmol)、HBTU(5.059g,13.340mmol)、二异丙基乙胺(4.214mL,24.454mmol)混合于DCM中。在室温搅拌5小时后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该混合物,得到N-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(5409.7mg,88%产率),为白色固体。

[0889] 步骤3

[0890] 在0°C将N-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)苯基)-7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(5.409g,10.718mmol)溶解于THF(50mL)中,且随后添加在THF中的

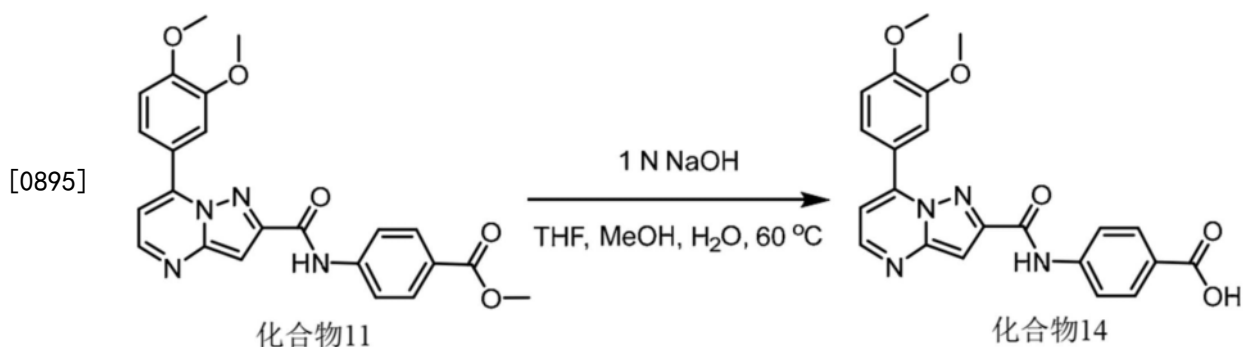
TBAF (1M, 10.718mL)。15min后,通过使用H₂O (50mL)淬灭并通过EA萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该混合物。使用DCM和二乙醚固化粗混合物,得到化合物15, 7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(2805.6mg, 67%产率),为白色固体。

[0891] 化合物11的合成



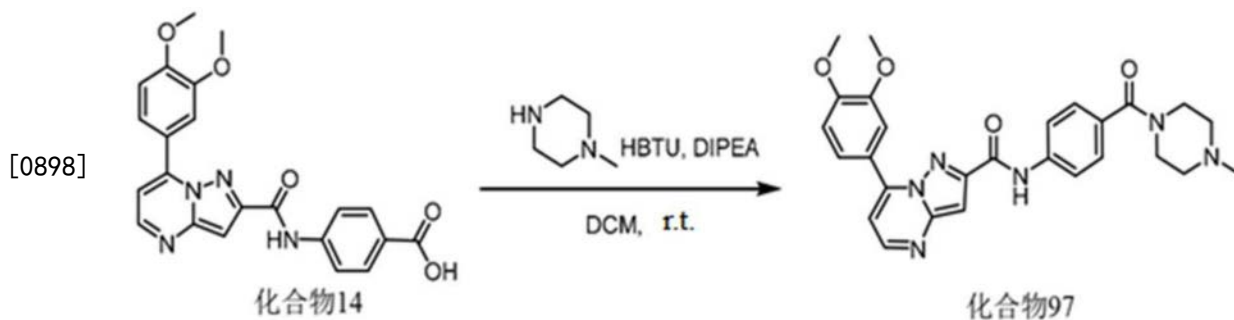
[0893] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(100mg, 0.334mmol)、4-氨基苯甲酸甲酯(55.64mg, 0.368mmol)、HBTU(140mg, 0.368mmol)、二异丙基乙胺(0.114mL, 0.668mmol)混合于DCM中。在室温搅拌1小时后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物11, 4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(75mg, 52%产率),为浅黄色固体。

[0894] 化合物14的合成



[0896] 将化合物11(550mg, 1.22mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH(5/8/4mL)中,接着添加在H₂O中的氢氧化钠(1N, 2.44mL)并在60°C搅拌30小时。在0°C冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后使用H₂O过滤该固体。通过MPLC纯化该反应混合物,得到化合物14, 4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸(464mg, 91%),为黄色固体。

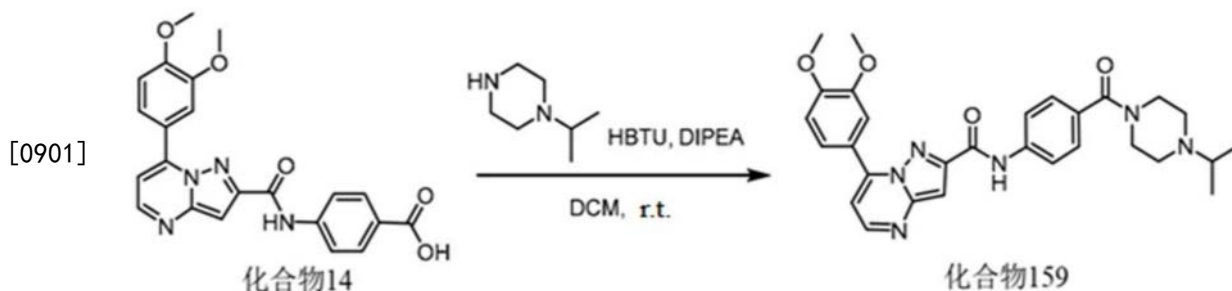
[0897] 化合物97的合成



[0899] 将化合物14(80mg, 0.183mmol)、1-甲基哌嗪(0.022mL, 0.202mmol)、HBTU(77mg, 0.202mmol)、二异丙基乙胺(0.063mL, 0.366mmol)混合于DCM中。在室温下搅拌24小时后,该

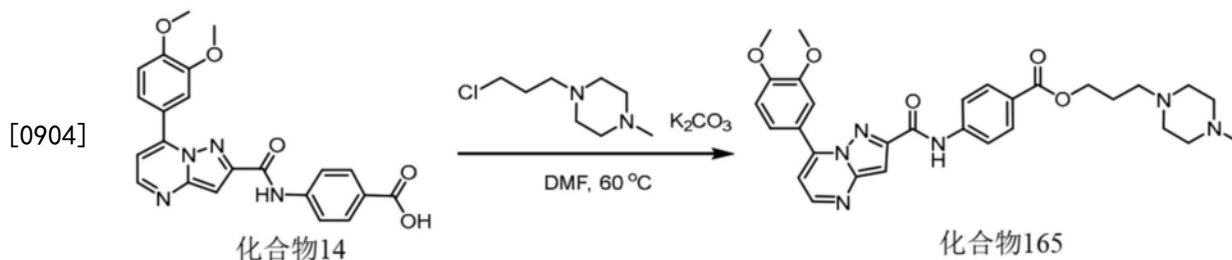
反应混合物通过DCM和NaHCO₃水溶液萃取并通过MPLC纯化。使用DCM和己烷固化粗混合物，得到化合物97，7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(43.8mg,46%产率)，为白色固体。

[0900] 化合物159的合成



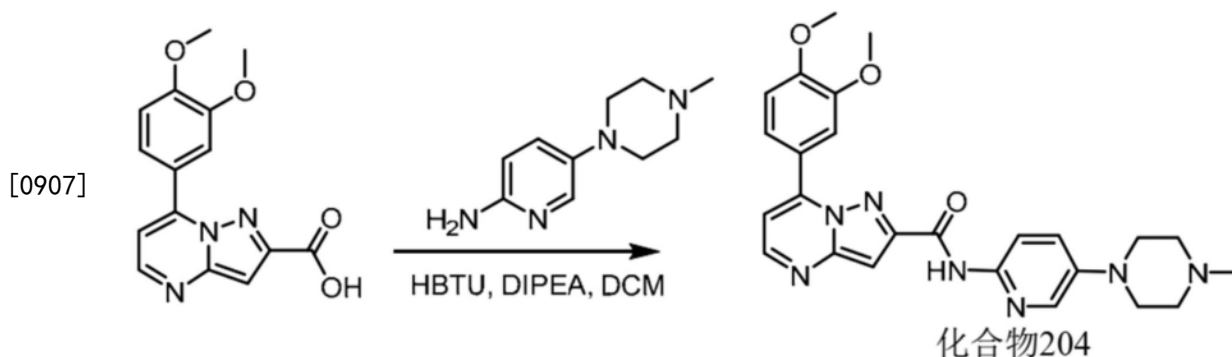
[0902] 将化合物14(1700mg,4.063mmol)、1-异丙基哌嗪(0.637mL,4.469mmol)、HBTU(1695mg,4.469mmol)、二异丙基乙胺(1.4mL,8.126mmol)混合于DCM中。在室温搅拌26小时后，该反应混合物通过DCM和含水的NaHCO₃萃取并通过MPLC纯化。使用DCM和二乙醚固化粗混合物，得到化合物159，7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(1641.6mg,76%产率)，为白色固体。

[0903] 化合物165的合成



[0905] 将化合物14(180mg,0.43mmol)、1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪(0.15mL,0.86mmol)和碳酸钾(178mg,1.29mmol)混合于DMF中并加热至60°C达26小时。该反应混合物通过DCM和含水的NH₄Cl萃取并通过MPLC纯化。使用DCM和己烷固化粗混合物，得到化合物165，4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酯(15.31mg,6%产率)，为白色固体。

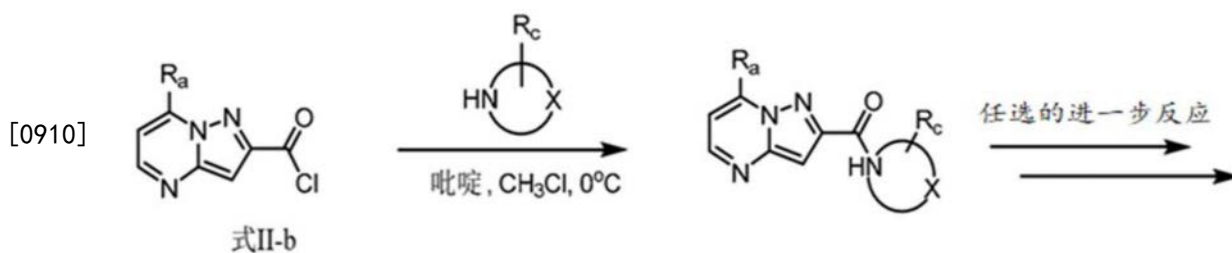
[0906] 化合物204的合成



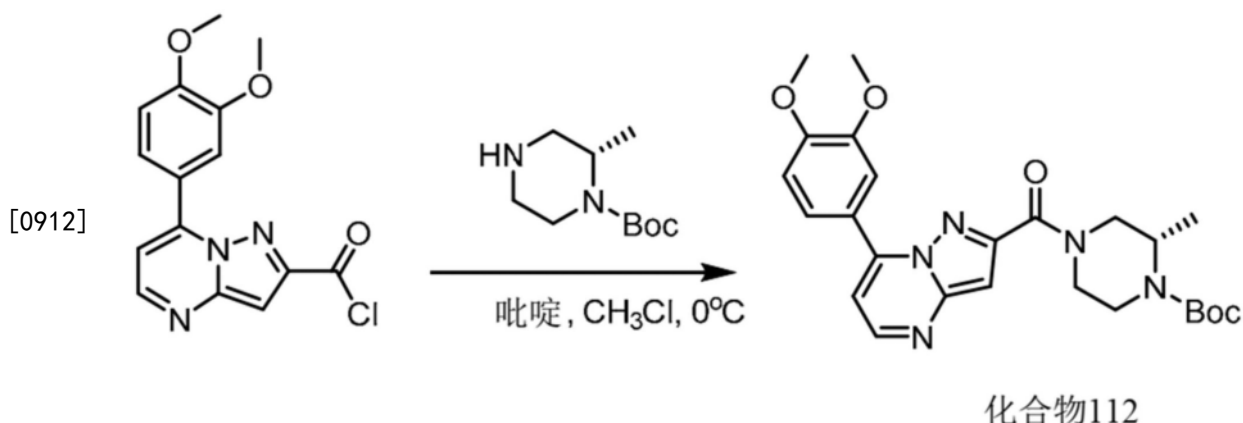
[0908] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(114mg,0.38mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(80mg,0.42mmol)、HBTU(159mg,0.42mmol)、二异丙基乙胺(0.196mL,1.14mmol)混合于DCM中。在室温搅拌22小时后，通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该

反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物204, 7-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(120mg,67%产率),为黄色固体。

[0909] 一般方法D

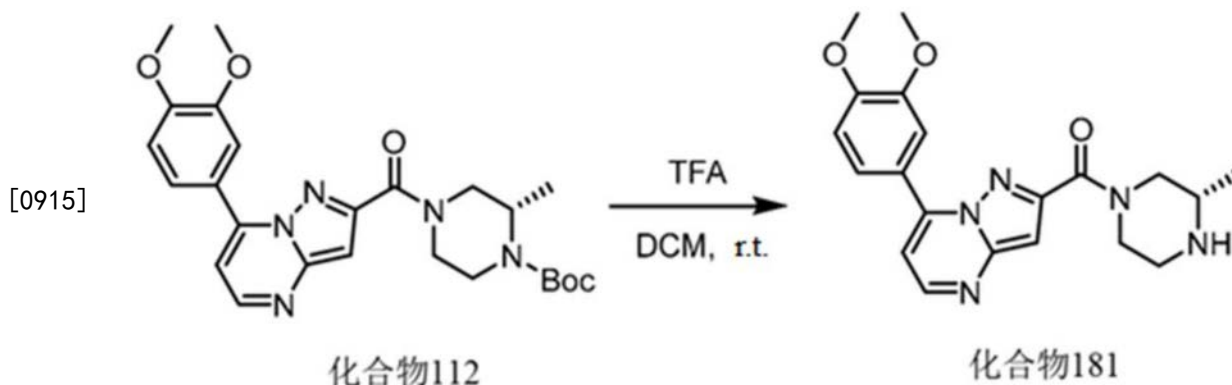


[0911] 化合物112的合成



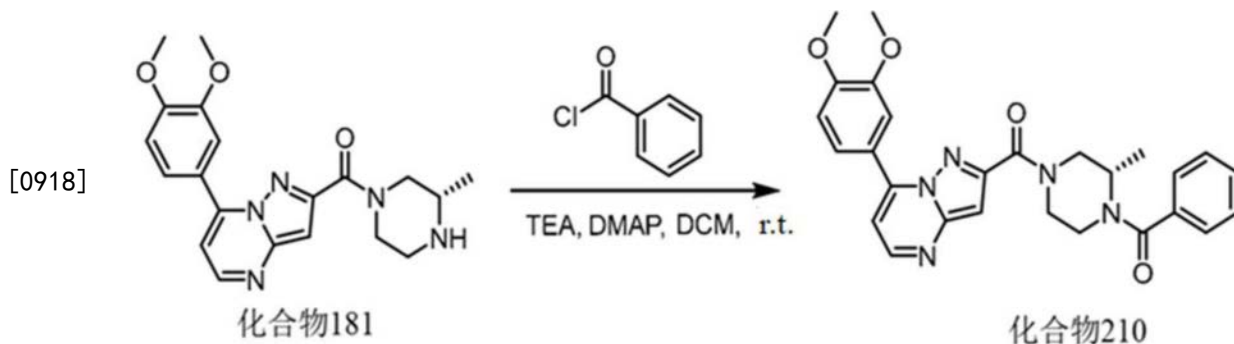
[0913] 向((S)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪)(1205mg,6.014mmol)和吡啶(2.724mL,33.410mmol)在氯仿(66.82mL)中的溶液滴加溶解于氯仿(134mL)中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基氯(2123mg,6.682mmol)并在0°C搅拌4.5小时。通过EA和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。使用DCM、己烷和二乙醚固化粗混合物,得到化合物112,(S)-4-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2335.6mg,73%),为米色固体。

[0914] 化合物181的合成



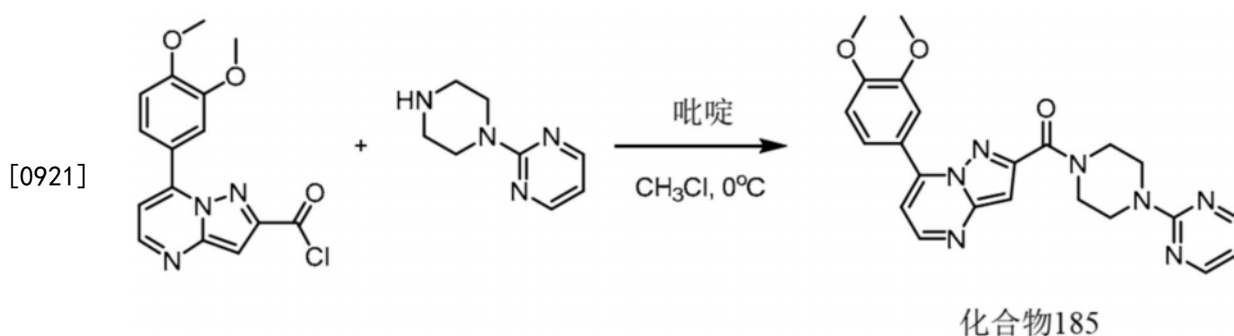
[0916] 在室温将化合物112(2335mg,4.849mmol)、TFA(3.614mL,48.489mmol)混合于DCM(48.489mL)中达20小时。在蒸发后,通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并真空浓缩,得到化合物181,(S)-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)(3-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1784mg,97%),为黄色固体。

[0917] 化合物210的合成



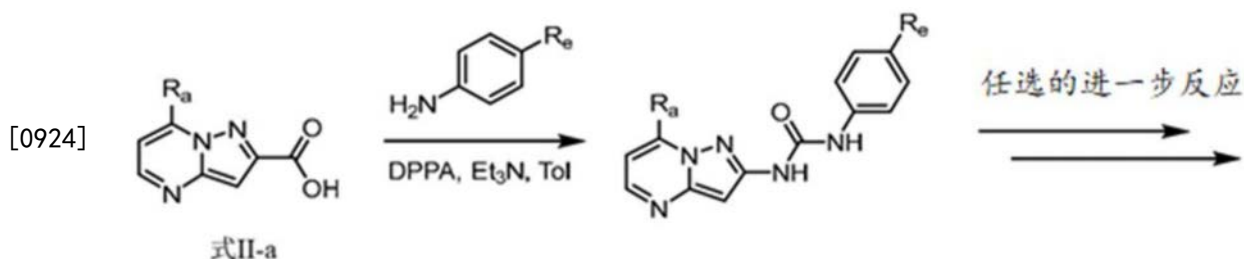
[0919] 在室温将化合物181 (1784mg, 4.688mmol)、苯甲酰氯 (986mg, 7.016mmol)、TEA (2366mg, 23.385mmol)、DMAP (6mg, 0.01当量) 混合于DCM中达14小时。通过DCM和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和异丙醚固化粗混合物, 得到化合物210, (S)- (4-苯甲酰基-3-甲基哌嗪-1-基) (7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲酮 (1689mg, 74%产率), 为黄色固体。

[0920] 化合物185的合成

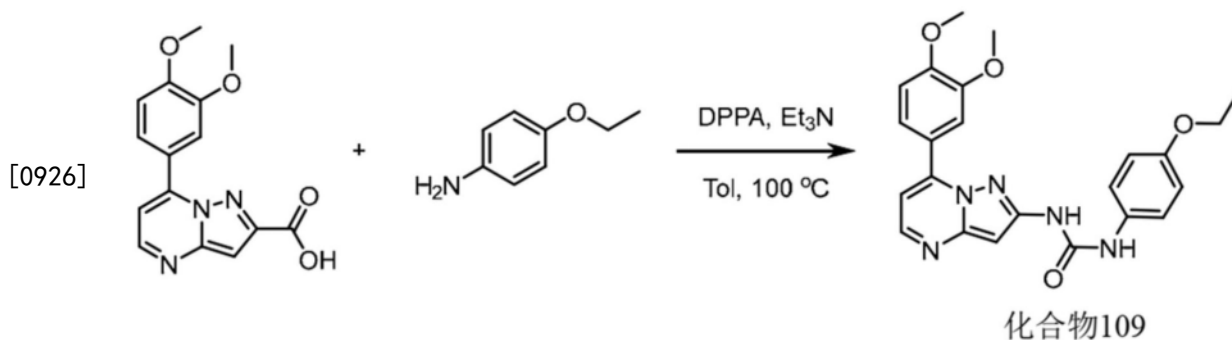


[0922] 向2-(哌嗪-1-基)嘧啶 (36mg, 0.22mmol) 和吡啶 (0.036mL, 0.44mmol) 在氯仿 (2mL) 中的溶液滴加溶解于氯仿 (2mL) 中的7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧基氯 (70mg, 0.22mmol) 并在0°C搅拌2小时。通过EA和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。使用DCM、己烷和二乙醚固化粗混合物, 得到化合物185, (7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) (4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基) 甲酮 (50mg, 51%), 为白色固体。

[0923] 一般方法E

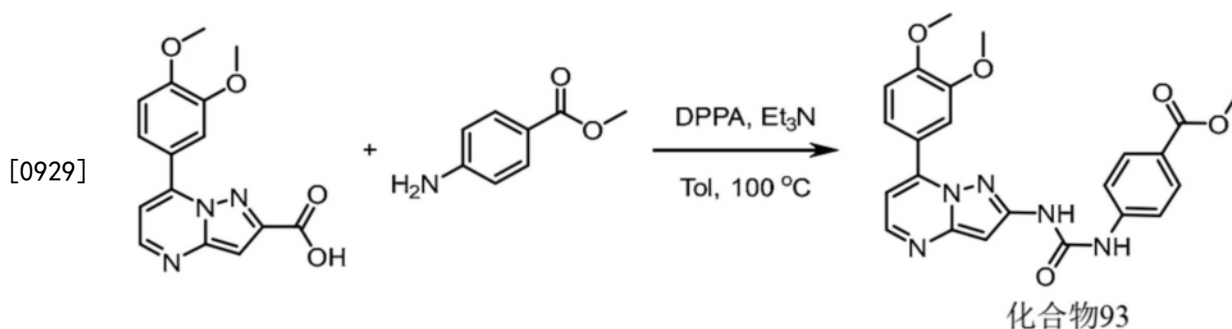


[0925] 化合物109的合成



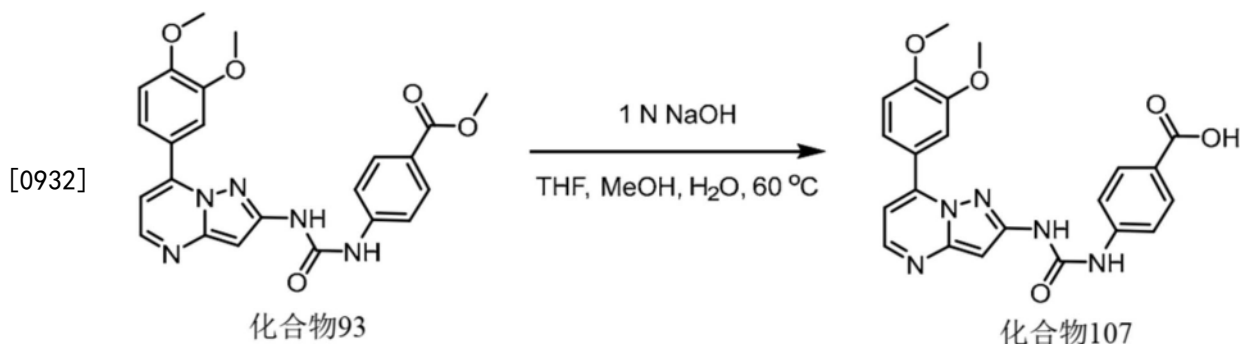
[0927] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(80mg,0.267mmol)、对乙氧基苯胺(0.023mL,0.178mmol)、DPPA(0.046mL,0.214mmol)、TEA(0.075mL,0.534mmol)混合于甲苯(1mL)中。在微波下于100℃将该混合物搅拌25min。通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物109,1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-(4-乙氧基苯基)脲(25mg,22%产率),为浅灰色固体。

[0928] 化合物93的合成



[0930] 将7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(80mg,0.267mmol)、4-氨基苯甲酸甲酯(30.3mg,0.200mmol)、DPPA(0.047mL,0.216mmol)、TEA(0.083mL,0.594mmol)混合于甲苯(1mL)中。在微波下于100℃将该混合物搅拌15min。通过DCM和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM、甲醇和己烷固化粗混合物,得到化合物93,4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)脲基)苯甲酸甲酯(55.5mg,42%产率),为浅黄色固体。

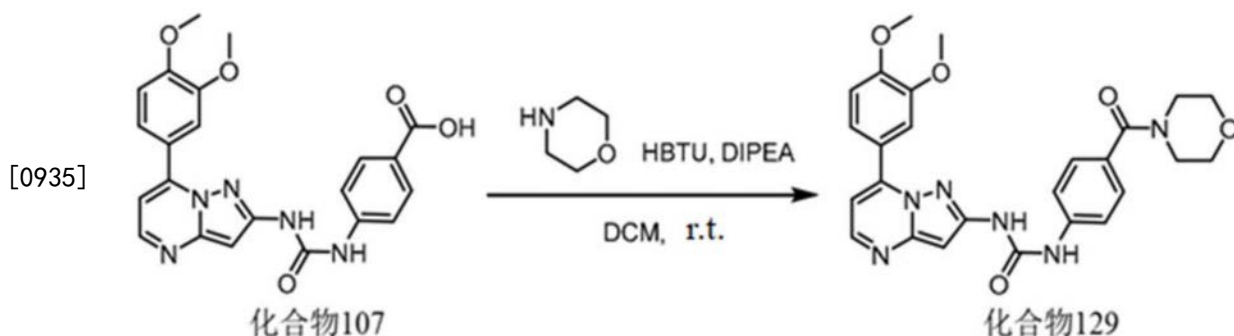
[0931] 化合物107的合成



[0933] 将化合物93(55mg,0.123mmol)溶解于H₂O/THF/MeOH(0.5/0.8/0.4mL)中,接着添加在H₂O中的氢氧化钠(1N,0.246mL)并在60℃搅拌7小时。在0℃冷却后,通过添加1N HCl酸化该混合物。然后通过使用H₂O过滤该固体,得到化合物107,4-(3-(7-(3,4-二甲氧基苯基)

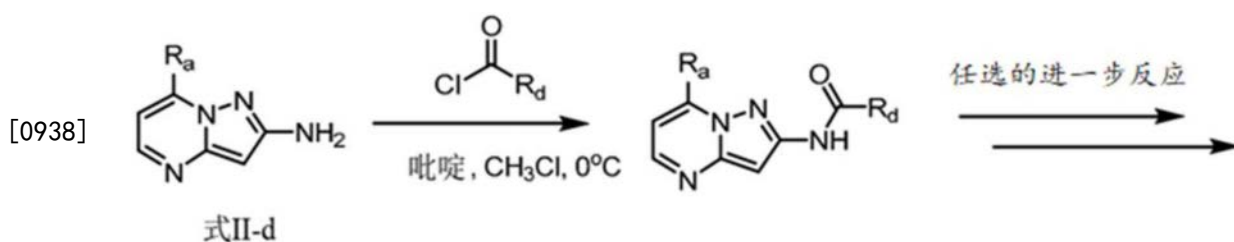
吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)脲基)苯甲酸(31.4mg,59%产率),为橙色固体。

[0934] 化合物129的合成

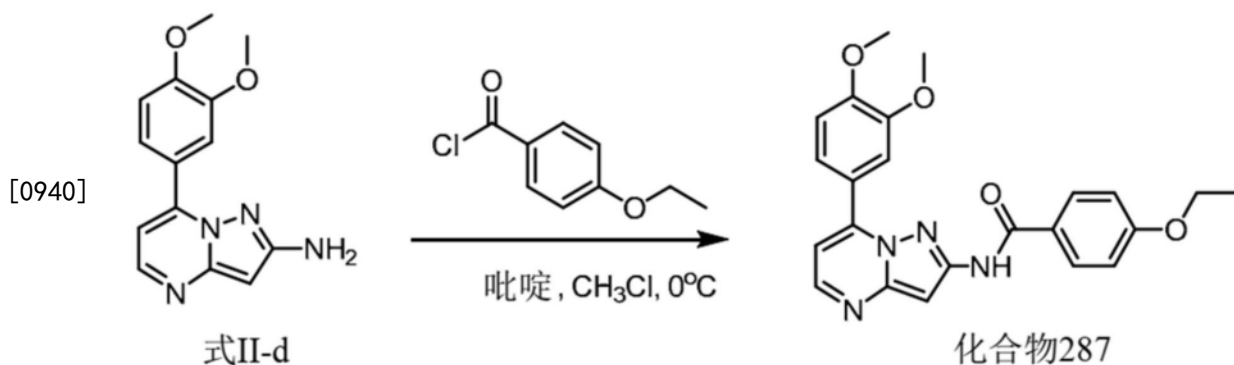


[0936] 将化合物107(24mg,0.0554mmol)、吗啉(0.005mL,0.0609mmol)、HBTU(23mg,0.0609mmol)、二异丙基乙胺(0.019mL,0.1108mmol)混合于DCM中。在室温搅拌22小时后,通过DCM和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物129,1-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)脲(16mg,57%产率),为浅黄色固体。

[0937] 一般方法F

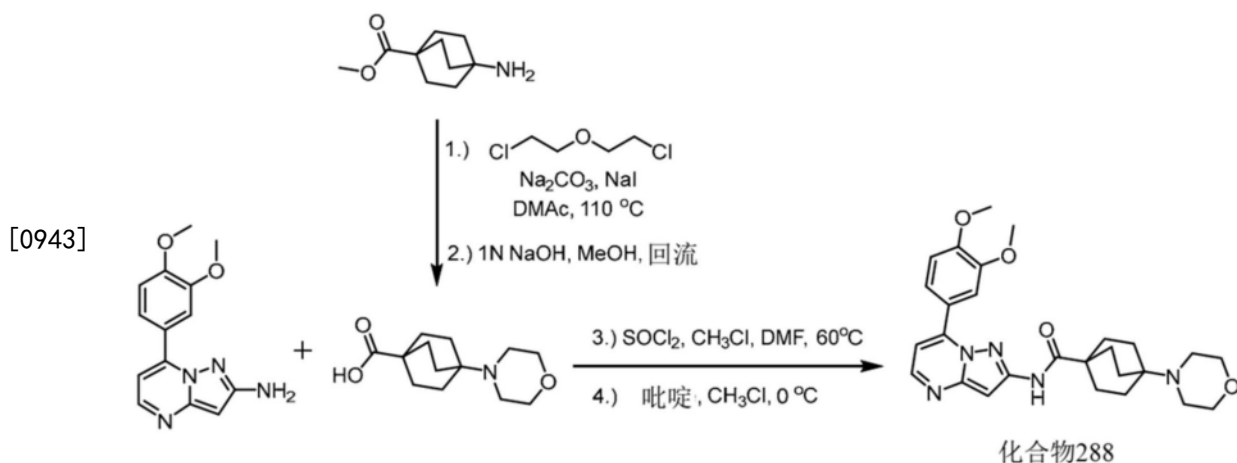


[0939] 化合物287的合成



[0941] 向7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-胺(31mg,0.12mmol)和吡啶(0.019mL,0.23mmol)在氯仿(1mL)中的溶液滴加溶解于氯仿(1mL)中的4-乙氧基苯甲酰氯(21mg,0.12mmol)并在0°C搅拌2小时。通过EA和含水的 NaHCO_3 萃取该反应混合物。有机层经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过MPLC纯化该反应混合物,得到化合物287,N-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-4-乙氧基苯甲酰胺(20mg,42%),为白色固体。

[0942] 化合物288的合成



[0944] 步骤1

[0945] 将4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(109mg, 0.59mmol)、2-氯乙醚(0.077mL, 0.65mmol)、碳酸钠(189mg, 1.78mmol)和碘化钠(178mg, 1.19mmol)混合于N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)(2mL)中并在110°C搅拌。每30分钟添加2-氯乙醚(0.070mL)两次。16小时后,通过DCM和H₂O萃取该混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩,得到4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(115.5mg, 77%),为白色固体。

[0946] 步骤2

[0947] 将4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(143mg, 0.56mmol)溶解于MeOH(5mL)中,接着添加在H₂O中的氢氧化钠(1N, 1.130mL)并加热回流2小时。浓缩该混合物,得到4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(51mg, 38%),为浅红色固体。

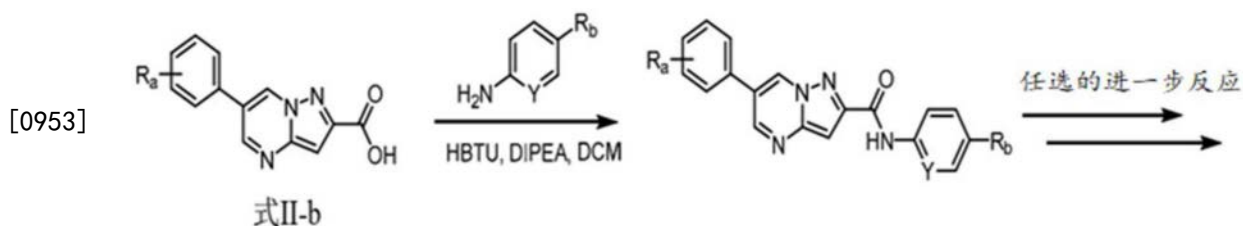
[0948] 步骤3

[0949] 向4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(32mg, 0.13mmol)在氯仿(2mL)中的溶液添加DMF(催化量)和SOCl₂(0.048mL, 0.67mmol)并在60°C搅拌2小时。浓缩该混合物以得到4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧基氯(34mg, 99%)。

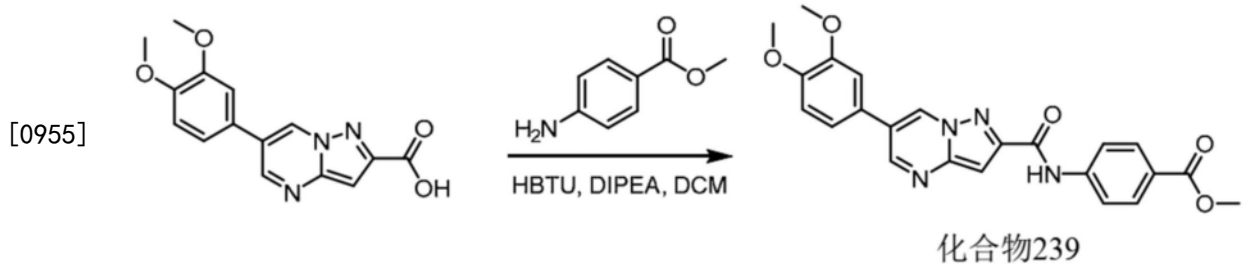
[0950] 步骤4

[0951] 向2-(哌嗪-1-基)嘧啶(36mg, 0.13mmol)和吡啶(0.054mL, 0.67mmol)在氯仿(2mL)中的溶液滴加溶解于氯仿(2mL)中的4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-羧基氯(34mg, 0.13mmol)并在0°C搅拌2小时。通过EA和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过MPLC纯化粗混合物,得到化合物288, N-(7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-4-吗啉基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酰胺(24.1mg, 37%),为浅黄色固体。

[0952] 一般方法G

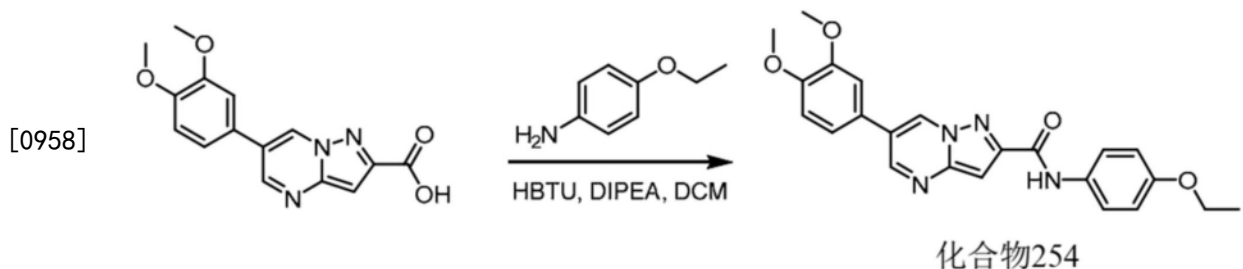


[0954] 化合物239的合成



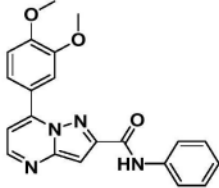
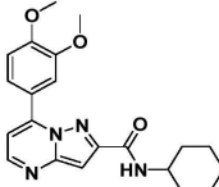
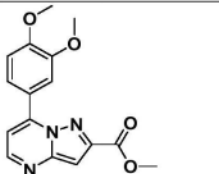
[0956] 将6-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(50mg,0.0554mmol)、4-氨基苯甲酸甲酯(28mg,0.184mmol)、HBTU(70mg,0.184mmol)、二异丙基乙胺(0.058mL,0.334mmol)混合于DCM中。在室温搅拌22小时后,通过EA和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物239,4-(6-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯(12mg,17%产率),为白色固体。

[0957] 化合物254的合成



[0959] 将6-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(34.4mg,0.115mmol)、对乙氧基苯胺(0.016mL,0.126mmol)、HBTU(48mg,0.126mmol)、二异丙基乙胺(0.040mL,0.230mmol)混合于DCM中。在室温搅拌22小时后,通过EA和含水的NaHCO₃萃取该反应混合物。通过MPLC纯化该反应混合物。使用DCM和己烷固化粗混合物,得到化合物254,6-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(10mg,21%产率),为白色固体。

[0960] 本发明的化合物的化学结构、所选表征和合成方法以表格形式列于下表3A和3B中。

化合物	1. 结构	表征数据	一般方法 (Ex.2)
1		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H).	C
2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 6H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.24 (m, 4H), 1.21 - 1.07 (m, 1H).	A
4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).	A (实施例 1)

[0961]

[0962]

6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.76 (s, 3H).	C
7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 6H).	C
8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 9H).	C
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 6H).	A
10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 6H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.52 - 1.35 (m, 4H).	A
12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 3H), 7.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 9H).	A
13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C

[0963]

14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.09 - 7.84 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 6H).	C
15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 6H).	C
16		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H).	C
17		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 6H).	C
18		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 6H).	C
19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, $J = 8.0$ Hz, 7H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 6H).	A
20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	A
21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 6H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.52 - 1.35 (m, 4H).	A

[0964]

22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 6H).	A
23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 4H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
24		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	C
25		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
26		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	A
27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 3H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 6H), 2.30 - 2.08 (m, 7H), 1.86 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.48 (m, 4H).	A
28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	C
29		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 6H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).	A

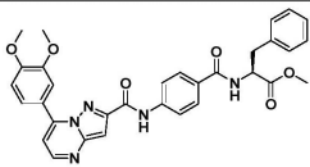
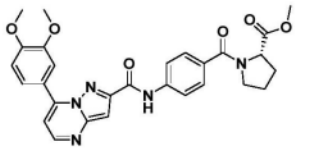
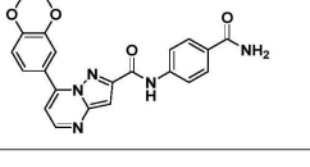
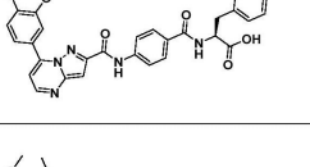
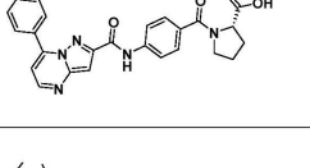
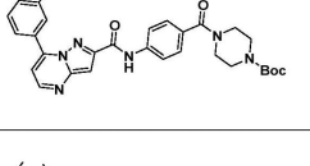
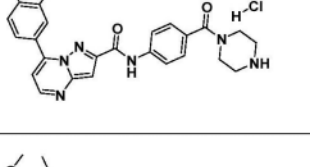
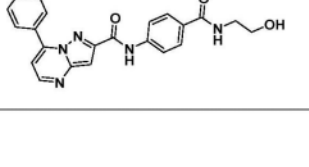
[0965]

30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 8H).	C
31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 6H), 3.97 (s, 3H).	B
32		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 4H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).	C
33		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (s, 4H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	C
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 6H).	C
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).	B
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 2.32 (s, 6H).	B

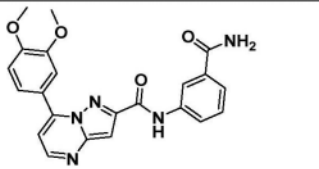
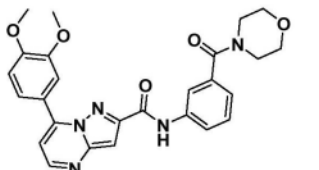
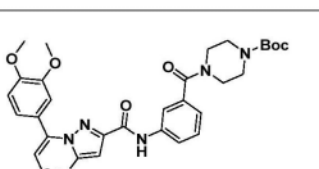
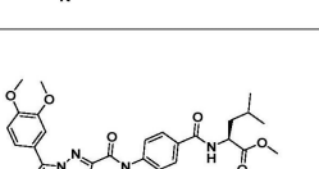

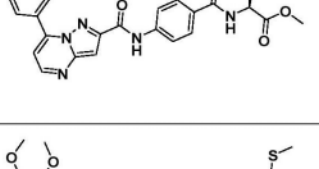
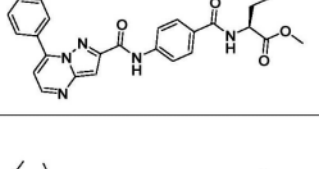
[0966]

38		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.74 - 9.06 (m, 3H), 8.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).	C
39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.50 - 8.33 (m, 2H), 8.09 - 7.90 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).	C
41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.67 - 3.39 (m, 8H).	C
42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.77 - 8.64 (m, 2H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).	C
43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 6H), 3.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).	C
44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 1H), 4.00 - 3.71 (m, 6H), 1.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).	C
45		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 6H), 3.85 - 3.67 (m, 2H).	C

[0967]

46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.08 - 7.77 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 7H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.24 - 3.03 (m, 2H).	C
47		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 - 10.31 (m, 1H), 8.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 3H), 7.68 - 7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 6H), 3.74 - 3.41 (m, 5H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.03 - 1.73 (m, 3H).	C
48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H).	C
49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 - 7.72 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 7H), 4.62 (s, 1H), 4.06 - 3.66 (m, 6H), 3.24 - 3.04 (m, 2H).	C
50		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.56 - 10.40 (m, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 3H), 7.65 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.05 - 3.76 (m, 6H), 3.68 - 3.45 (m, 2H), 2.38 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.66 (m, 3H).	C
51		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 3.61 - 3.35 (m, 8H), 1.41 (s, 9H).	C
52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.81 - 3.64 (m, 4H), 3.21 - 3.09 (m, 4H).	C
53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 5H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 6H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H).	C

[0968]

54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 6H).	C
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 3.74 - 3.35 (m, 8H).	C
56		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.39 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).	C
57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	C
58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	C
59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.10 - 7.81 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 5H).	C
60		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.91 - 2.76 (m, 1H).	C

[0969]

61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 8H), 3.73 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 2H).	D
62		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 8H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).	D
63		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 9H), 2.99 - 2.74 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.32 (m, 11H).	A
64		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.84 - 8.56 (m, 2H), 8.19 - 7.73 (m, 6H), 7.68 - 7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).	C
65		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 1H).	C
66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 8H), 3.36 - 3.09 (m, 4H).	D
67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.83 (m, 1H), 8.81 - 8.68 (m, 1H), 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 3.31 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H).	A

[0970]

68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.95 - 3.69 (m, 6H), 3.00 - 2.74 (m, 4H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	A
69		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 6H), 3.83 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H).	A
70		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 4H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.46 - 4.14 (m, 4H), 3.86 (s, 3H).	C
71		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.48 (m, 4H).	A
72		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.62 - 3.40 (m, 8H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H).	A
73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 3.32 - 3.25 (m, 4H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).	A
74		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 6H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.51 - 1.33 (m, 4H).	A

[0971]

75		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 6H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.37 (m, 8H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.99 - 1.66 (m, 4H), 1.55 - 1.39 (m, 4H).	A
76		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.99 - 1.65 (m, 4H), 1.56 - 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).	A
77		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).	C
78		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 6H).	B
79		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.13 - 7.85 (m, 9H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 2H).	C
80		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.42 - 3.17 (m, 4H), 2.81 - 2.59 (m, 4H).	C
81		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 6H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 4H).	A

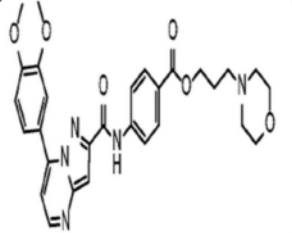
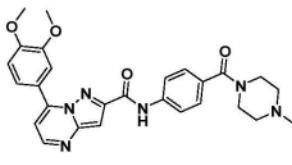
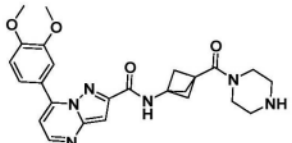
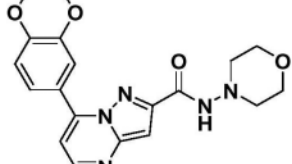
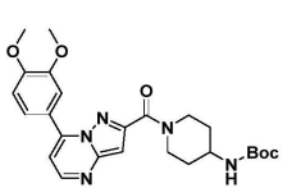
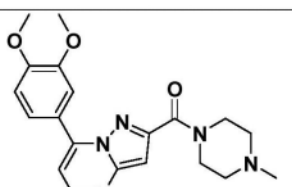
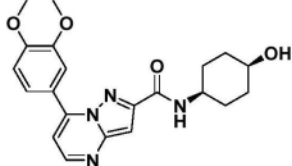
[0972]

82		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 2.74 - 2.58 (m, 5H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 2H).	A
83		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 8H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).	D
84		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 6H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.40 (m, 2H).	A
85		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 3.99 - 3.72 (m, 6H), 1.88 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	C
86		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 6H), 2.31 - 1.97 (m, 1H), 1.04 - 0.92 (m, 6H).	C
87		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 14.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 6H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 5H).	C
88		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 2H), 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 4.81 - 4.53 (m, 1H), 4.01 - 3.70 (m, 6H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.57 (m, 1H).	C

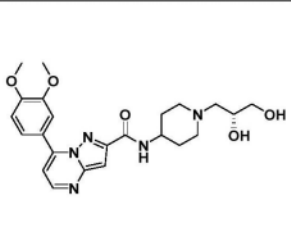
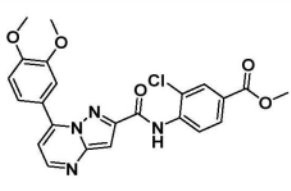
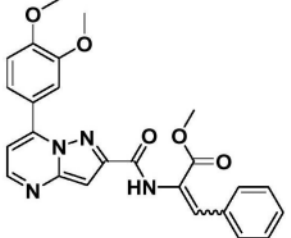
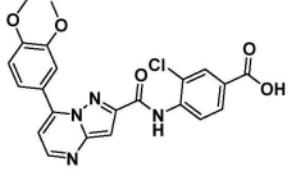
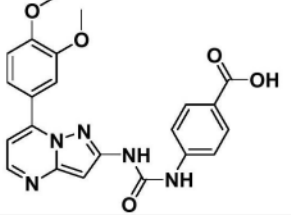
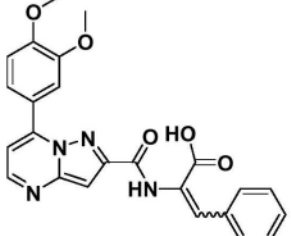
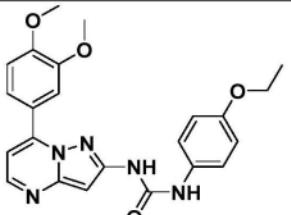
[0973]

89		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 6H), 1.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).	C
90		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.78 (m, 8H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H).	D
91		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.96 - 3.82 (m, 6H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 2H).	A
92		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 6H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).	B
93		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 6H), 3.83 (s, 3H).	E
94		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.08 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 6H).	A
95		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 2.26 (s, 6H).	B

[0974]

96		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 6H), 3.61 - 3.53 (m, 6H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.41 (s, 6H).	B
97		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 3.68 - 3.37 (m, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	C
98		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 6H), 3.51 - 3.35 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.39 (s, 6H).	B
99		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 6H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 4H).	A
100		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).	D
101		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).	D
102		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 7H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 6H).	A

[0975]

103		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H).	A
104		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).	B
105		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).	A
106		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 6H).	B
107		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 6H).	E
108		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	A
109		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	E

[0976]

110		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.98 - 3.44 (m, 14H), 2.12 - 1.89 (m, 1H), 0.85 - 0.59 (m, 4H).	D
111		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 8H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	D
112		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.64 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.02 (m, 3H), 3.93 - 3.63 (m, 7H), 3.26 - 2.86 (m, 3H), 1.41 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 1.05 (dd, J = 33.4, 6.7 Hz, 3H).	D
113		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.78 - 3.52 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 12H), 1.26 (s, 3H).	D
114		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.33 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 9.8, 6.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.16 - 3.96 (m, 6H).	B
115		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 6H), 3.77 - 3.37 (m, 3H), 2.16 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 9H).	D
116		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 7H), 1.39 (s, 9H).	D
117		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 - 8.62 (m, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 6H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	D

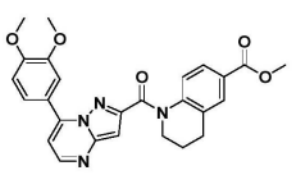
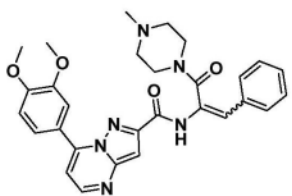
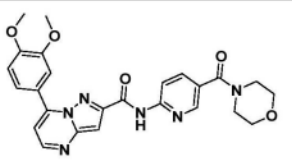
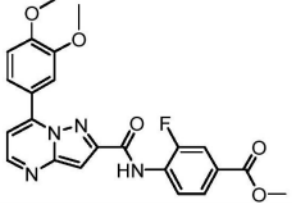
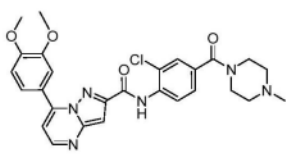
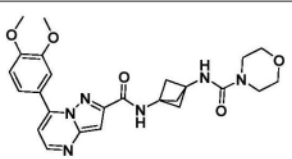
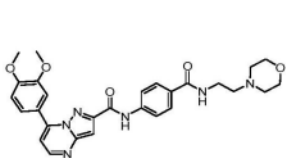
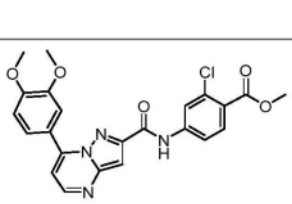
[0977]

118		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.65 (s, 6H).	C
119		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 6H), 3.73 - 3.41 (m, 4H), 3.01 - 2.78 (m, 2H), 1.84 - 1.32 (m, 8H).	C
120		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.00 - 7.74 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.05 - 3.72 (m, 6H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.85 (m, 2H), 1.25 - 0.74 (m, 12H).	C
121		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 - 7.88 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 2.46 - 2.27 (m, 6H), 2.00 - 1.75 (m, 2H).	C
122		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 6H), 2.30 (s, 3H).	C
123		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.72 - 3.40 (m, 4H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 9H).	B
124		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 6H), 3.61 - 3.28 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).	B

[0978]

125		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 9H), 2.38 (s, 3H).	B
126		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 2.37 (s, 3H).	B
127		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.71 - 3.37 (m, 8H), 2.33 (s, 3H).	B
128		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 6H), 3.71 - 3.38 (m, 4H), 2.43 - 2.28 (m, 7H), 2.22 (s, 3H).	B
129		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 6H), 3.58 - 3.35 (m, 8H).	E
130		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.50 - 8.33 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 2H), 4.75 - 4.52 (m, 2H), 4.11 - 3.80 (m, 9H), 3.22 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H).	D
131		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 7.95 - 7.65 (m, 4H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 23.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 9H), 3.05 - 2.88 (m, 2H).	D
132		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 9H), 3.32 - 3.23 (m, 2H).	D

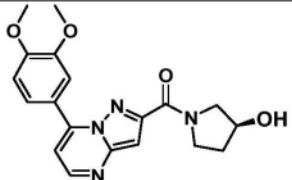
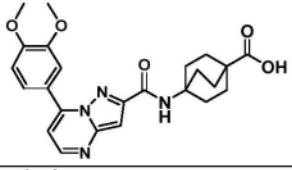
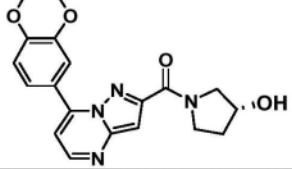
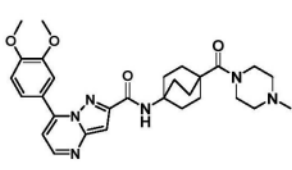
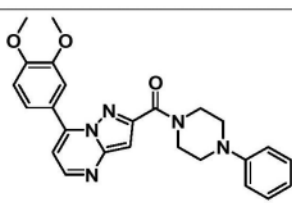
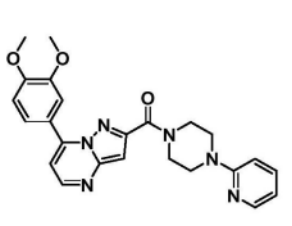
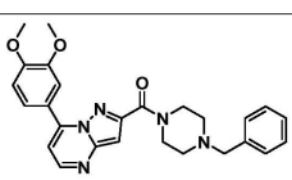
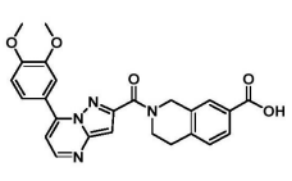
[0979]

133		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 9H), 2.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H).	D
134		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 - 3.48 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	A
135		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 6H), 3.74 - 3.38 (m, 8H).	B
136		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 9H).	B
137		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 6H), 3.77 - 3.40 (m, 4H), 2.86 - 2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).	B
138		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 6H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 2.28 (s, 6H).	B
139		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 6H).	C
140		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 6H), 3.86 (s, 3H).	B

[0980]

141		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 6H), 3.85 (s, 3H).	B
142		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 1H), 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.46 - 8.29 (m, 2H), 8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.98 - 3.77 (m, 6H), 3.56 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 4H), 1.94 - 1.85 (m, 2H).	B
143		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (dd, $J = 4.4, 2.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.97 - 7.69 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 13.9, 4.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 34.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 6H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H).	D
144		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 6H).	A
145		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 - 8.64 (m, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 6H), 3.81 - 3.50 (m, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 9H).	D
146		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 0.96 - 0.88 (m, 6H).	C
147		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 6H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 6H).	C

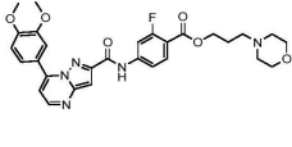
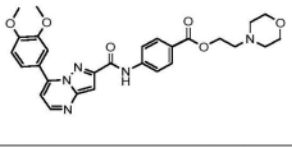
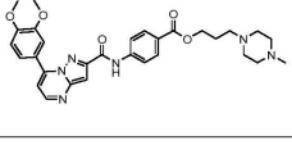
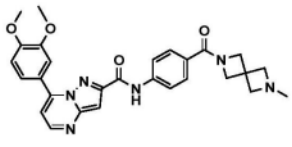
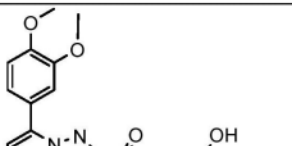
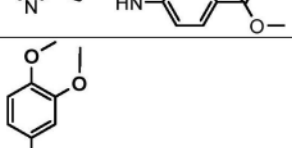
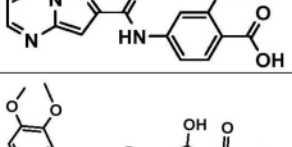
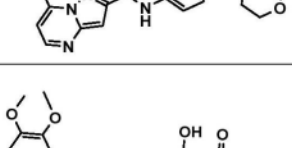
[0981]

148		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.12 - 4.87 (m, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 7H), 3.70 - 3.44 (m, 2H), 2.03 - 1.74 (m, 2H).	D
149		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.04 - 3.73 (m, 6H), 2.06 - 1.89 (m, 6H), 1.88 - 1.70 (m, 6H).	A
150		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.14 - 4.94 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 3.82 (m, 8H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.13 - 1.65 (m, 2H).	D
151		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.63 - 3.48 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 6H), 1.94 - 1.84 (m, 6H).	A
152		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 8H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H).	D
153		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H).	D
154		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 5H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H).	D
155		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 7.93 - 7.73 (m, 4H), 7.40 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (m, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 2H).	D

[0982]

156		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 11.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H).	B
157		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 10.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 3.72 - 3.38 (m, 8H).	B
158		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 6H), 3.72 - 3.39 (m, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	B
159		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 6H), 3.71 - 3.39 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 4H), 1.07 - 0.91 (m, 6H).	C
160		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 6H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H).	B
161		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 6H), 3.76 - 3.51 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 3H).	B
162		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.56 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 2H).	B

[0983]

163		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 6H), 3.63 - 3.47 (m, 4H), 2.45 - 2.26 (m, 6H), 1.97 - 1.75 (m, 2H).	B
164		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 6H), 3.65 - 3.49 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 4H).	C
165		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.11 - 7.83 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 6H), 2.50 - 2.21 (m, 10H), 2.16 (s, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 2H).	C
166		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.17 (s, 3H).	C
167		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 - 10.48 (m, 2H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 9H).	B
168		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H).	B
169		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.68 - 3.36 (m, 8H).	B
170		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 3.65 - 3.35 (m, 4H), 2.38 - 2.24 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	B

[0985]

178		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.10 - 7.70 (m, 6H), 7.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.0 - 3.8 (m, 6H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.48 - 2.00 (m, 13H).	C
179		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	D
180		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 7H), 3.32 - 3.21 (m, 2H).	D
181		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.43 - 4.18 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.15 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.05 - 0.80 (m, 3H).	D
182		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 6H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 2H), 2.27 - 1.95 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).	D
183		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 6H), 3.48 (s, 3H).	B
184		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H).	D
185		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 8H), 3.81 - 3.69 (m, 4H).	D

[0986]

186		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 6H), 3.62 - 3.51 (m, 8H), 2.05 - 1.87 (m, 12H).	A
187		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.53 (m, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H).	D
188		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.89 - 7.67 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80 - 3.54 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.11 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 4H).	D
189		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.27 (m, 2H), 8.03 - 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 6H), 2.49 - 2.18 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 2H).	B
190		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 9H).	B
191		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).	B
192		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).	B
193		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.76 (m, 6H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).	C

[0987]

194		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 6H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 4H).	C
195		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.35 - 4.07 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 3.69 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.58 (m, 3H), 2.34 - 1.91 (m, 5H), 1.14 - 0.86 (m, 3H).	C
196		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 7H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 6H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 8H).	A
197		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 6H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 2.41 - 2.22 (m, 7H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 4H).	A
198		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 6H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 4H).	C
199		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 6H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 2.40 - 2.26 (m, $J = 8.1$ Hz, 12H), 1.80 - 1.70 (m, 2H).	B

[0988]

200		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	C
201		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 12H).	B
202		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 4H).	A
203		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 6H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 6H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 4H).	A
204		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 6H), 3.21 - 3.12 (m, 4H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).	C
205		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 6H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 4H).	B

[0989]

206		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.74 (m, 9H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.19 - 0.97 (m, 3H).	D
207		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 - 8.59 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 6H), 3.76 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	D
208		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 3H).	D
209		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 6H), 7.28 - 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.03 - 3.56 (m, 12H), 3.56 - 3.40 (m, 2H).	D
210		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.54 (m, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 4.98 - 4.47 (m, 3H), 4.05 - 3.79 (m, 7H), 3.54 - 2.83 (m, 3H), 1.38 - 1.14 (m, 3H).	D
211		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.24 - 7.00 (m, 2H), 4.14 - 3.77 (m, 8H), 3.71 - 3.48 (m, 4H), 1.64 - 1.35 (m, 6H).	D
212		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H).	D
213		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 - 12.43 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 6H), 2.55 (s, 3H).	B

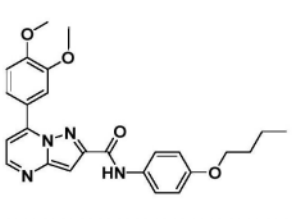
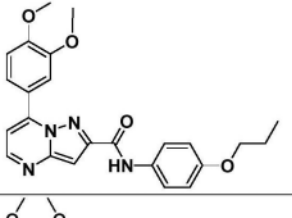
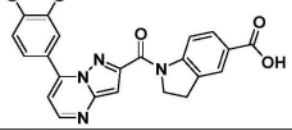
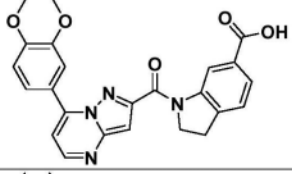
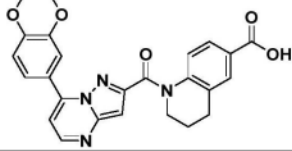
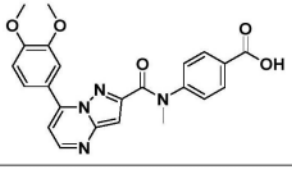
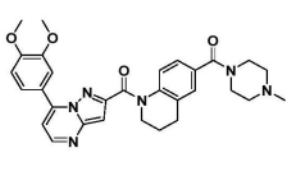
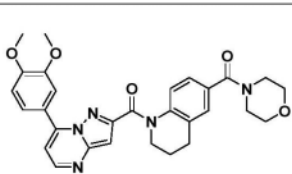
[0990]

214		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).	B
215		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 6H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 8H).	B
216		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 3.83 (s, 3H).	B
217		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 - 7.88 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 2H).	B
218		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.45 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 7H).	B
219		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 6H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	C
220		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.63 - 8.44 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 - 7.79 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 2.87 - 2.66 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 8H), 1.91 - 1.67 (m, 2H).	C
221		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 6H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.32 - 3.00 (m, 6H), 1.38 - 0.97 (m, 6H).	C

[0991]

222		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.66 - 8.52 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 6H), 3.16 - 2.79 (m, 6H), 1.95 - 1.71 (m, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 6H).	C
223		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.67 - 8.54 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 6H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.16 - 2.91 (m, 6H), 1.95 - 1.74 (m, 4H).	C
224		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.68 - 8.47 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.05 - 3.74 (m, 6H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 2.89 (m, 6H), 2.06 - 1.74 (m, 6H).	C
225		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.17 - 7.82 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 6H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 1.79 - 1.56 (m, 4H).	C
226		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 - 7.87 (m, 6H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.01 - 3.74 (m, 6H), 3.20 - 2.70 (m, 6H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 4H).	C
227		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).	C
228		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 17.9, 5.6$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 6H), 1.51 - 1.30 (m, 12H).	C

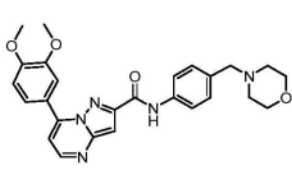
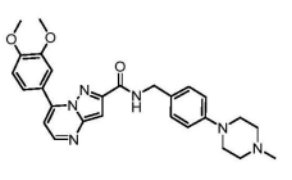
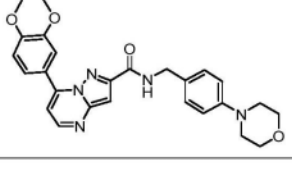
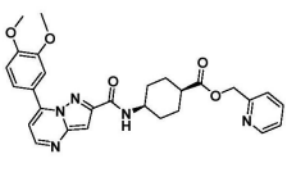
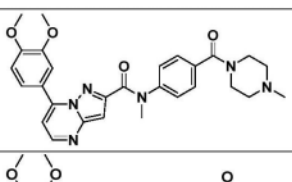
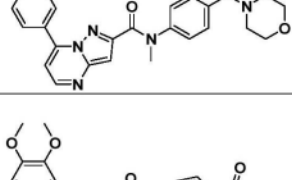
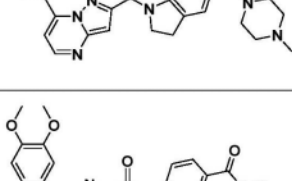
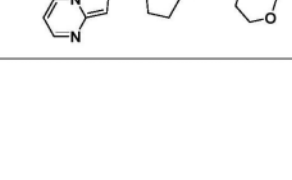
[0992]

229		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	C
230		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 8H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	C
231		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.79 (s, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 1H), 8.39 - 8.17 (m, 1H), 7.96 - 7.71 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 2H), 4.81 - 4.44 (m, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 6H), 3.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H).	D
232		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 7.96 - 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 6H), 3.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H).	D
233		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (dd, $J = 14.3, 4.5$ Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 6.90 (m, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (m, 8H), 2.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H).	D
234		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).	B
235		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 - 3.36 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.40 - 2.06 (m, 7H), 2.02 - 1.90 (m, 2H).	D
236		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.26 - 6.99 (m, 4H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 - 3.38 (m, 8H), 2.86 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H).	D

[0993]

237		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 15.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 7H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.43 - 2.10 (m, 7H).	D
238		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 15.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.13 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 7H), 3.72 - 3.35 (m, 8H), 3.02 - 2.85 (m, 2H).	D
239		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.47 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 6H).	G
240		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H).	A
241		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 4H).	A
242		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.94-3.88 (m, 6H), 3.57 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H).	B
243		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.49 - 2.21 (m, 8H), 2.18 (s, 3H).	B

[0994]

244		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 6H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 2.43 - 2.20 (m, 4H).	B
245		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 - 8.76 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.15 - 2.98 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	B
246		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 - 8.77 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 - 7.06 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 6H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.17 - 2.98 (m, 4H).	B
247		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 6H).	A
248		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 6H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.42 (m, 5H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.42 - 1.97 (m, 7H).	B
249		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 7H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.34 (m, 9H), 3.30 - 3.00 (m, 2H).	B
250		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.33 - 8.15 (m, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 6H), 3.62 - 3.36 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	D
251		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.96 - 7.70 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 4H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.02 - 3.72 (m, 6H), 3.70 - 3.40 (m, 8H), 3.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H).	D

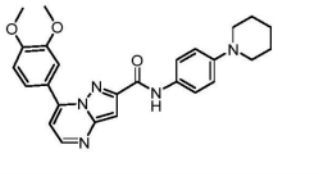
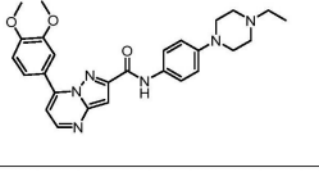
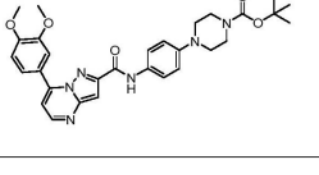
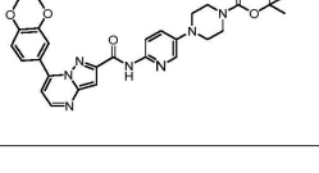
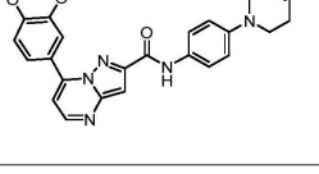
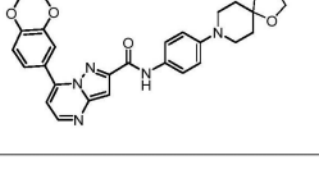
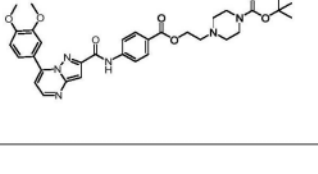
252		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.53 (m, 2H), 4.01 - 3.74 (m, 6H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	D
253		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 - 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.50 (m, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 6H), 3.77 - 3.39 (m, 8H), 3.26 - 3.18 (m, 2H).	D
254		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.45 - 9.42 (m, 1H), 9.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	G
255		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 - 3.86 (m, 6H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.38 - 2.30 (m, 6H), 2.04 - 1.96 (m, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 6H), 1.76 - 1.69 (m, 2H).	A
256		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).	C
257		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 6H).	C
258		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.13 (s, 2H), 2.33 (s, 6H).	C
259		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 - 8.58 (m, 1H), 7.93 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 2H), 4.94 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.70 (m, 6H), 3.65 - 3.36 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 1.33 - 0.97 (m, 3H).	D

[0995]

[0996]

260		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 - 8.57 (m, 1H), 7.92 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.29 (m, 5H), 7.27 - 6.97 (m, 2H), 5.00 - 4.16 (m, 3H), 3.99 - 3.67 (m, 6H), 3.61 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 2.91 (m, 3H), 1.37 - 0.89 (m, 3H).	D
261		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.15 (m, 3H), 3.97 - 3.69 (m, 6H), 3.59 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 2.90 (m, 3H), 1.37 - 0.99 (m, 3H).	D
262		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 2H), 7.59 - 7.29 (m, 5H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.67 (m, 6H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 2.89 (m, 3H), 1.28 - 1.00 (m, 3H).	D
263		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.11 (m, 5H), 7.05 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.84 (m, 6H), 3.60 - 2.91 (m, 4H), 1.15 (m, 3H).	D
264		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 - 8.61 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 3.74 - 3.62 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 4H).	C
265		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.72 (m, 6H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).	C
266		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 - 3.72 (m, 6H), 3.22 - 2.99 (m, 4H), 2.84 - 2.54 (m, 5H), 1.18 - 0.86 (m, 6H).	B
268		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.70 (m, 6H).	B

[0997]

269		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 3.19 - 3.01 (m, 4H), 1.73 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.44 (m, 2H).	B
270		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.01 - 3.76 (m, 6H), 3.25 - 3.03 (m, 4H), 2.49 - 2.32 (m, 4H), 1.18 - 0.93 (m, 3H).	B
271		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 6H), 3.55 - 3.43 (m, 4H), 3.15 - 2.96 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).	B
272		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 3.19 - 3.03 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).	B
273		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.96 - 5.69 (m, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 6H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 2H).	B
274		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.07 - 3.73 (m, 10H), 3.31 - 3.16 (m, 4H), 1.86 - 1.65 (m, 4H).	B
275		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 - 7.81 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 2H), 4.01 - 3.76 (m, 6H), 3.33 - 3.26 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).	C

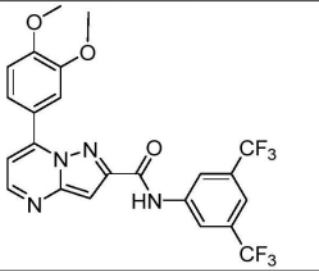
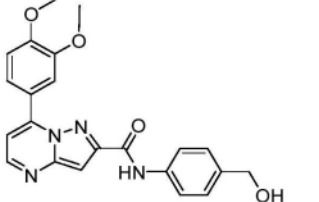
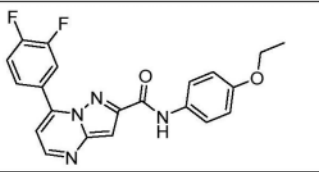
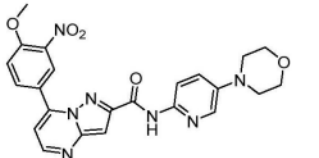
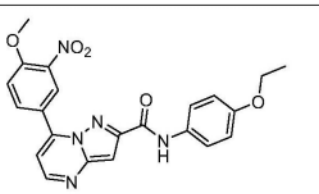
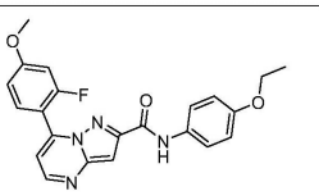
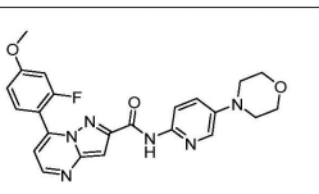
[0998]

276		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 6H), 2.89 (s, 6H).	C
277		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 6H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 2.06 - 1.87 (m, 4H).	B
278		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 6H).	B
279		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 6H).	B
280		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).	C
281		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
282		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 7H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).	C
283		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.29 - 3.27 (m, 2H).	C

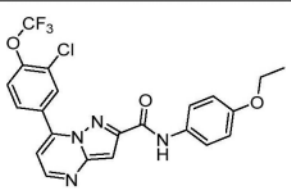
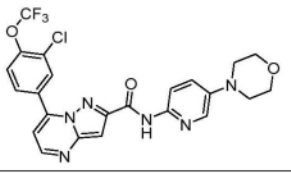
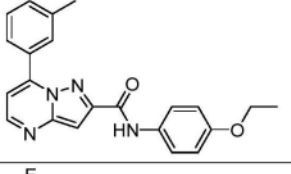
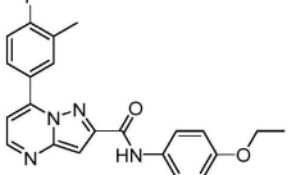
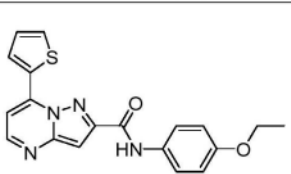
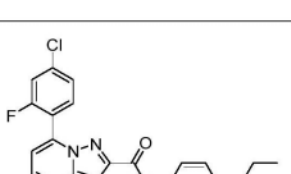
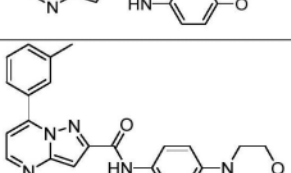
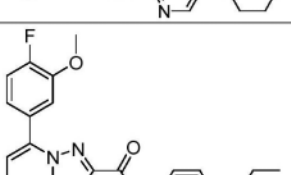
[0999]

284		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 3.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).	C
285		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 3.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H).	B
286		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 6H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H).	B
287		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 6H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	F
288		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 6H), 3.55 - 3.49 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 6H).	F
289		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 6H), 3.31-3.25 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 4H).	B
290		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 1.28 - 1.24 (m, 6H).	C

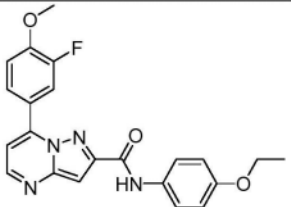
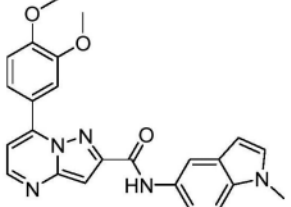
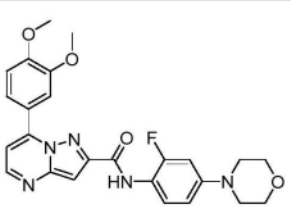
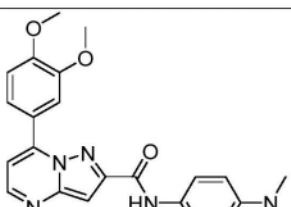
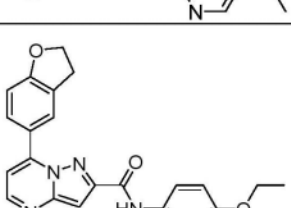
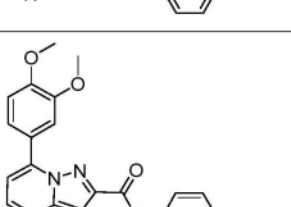
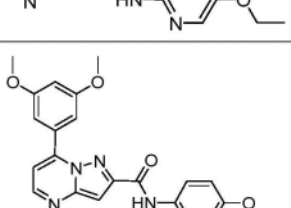
[1000]

291		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 6H).	B
292		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 6H).	C
293		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	B
294		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 4H).	B
295		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 5H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
296		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).	C
297		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 4.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.17 - 3.11 (m, 4H).	B

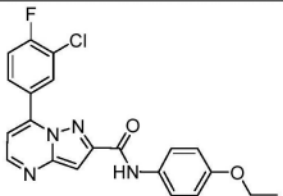
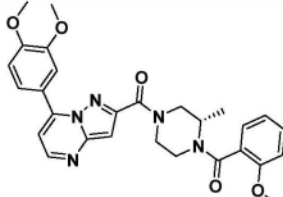
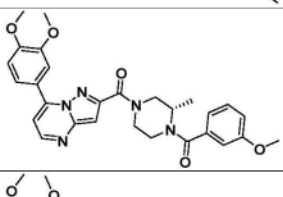
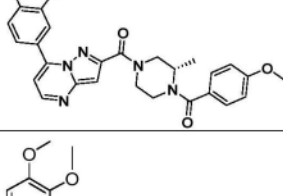
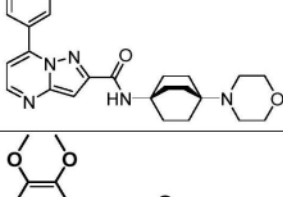
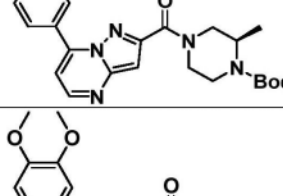
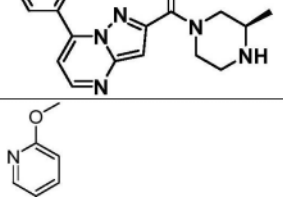
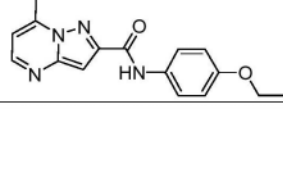
[1001]

298		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
299		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 4H).	B
301		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	B
302		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
303		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 3.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
304		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
306		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.40-7.39 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.46 (s, 3H).	B
307		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C

[1002]

308		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
309		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).	C
311		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 14.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).	B
312		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 6H), 2.92 (s, 6H).	B
313		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
314		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	B
315		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 6H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C

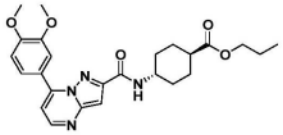
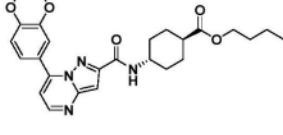
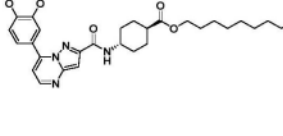
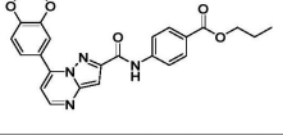
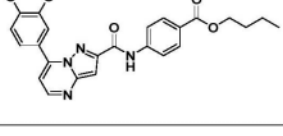
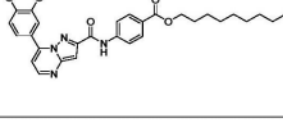
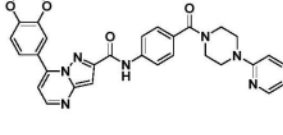
[1003]

316		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
317		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.52 (m, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 6.83 (m, 6H), 5.23 - 4.36 (m, 3H), 4.05 - 3.74 (m, 10H), 3.70 - 2.77 (m, 3H), 1.39 - 1.07 (m, 3H).	D
318		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.53 (m, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 5H), 4.95 - 4.47 (m, 3H), 4.04 - 3.78 (m, 10H), 3.63 - 2.69 (m, 3H), 1.41 - 1.19 (m, 3H).	D
319		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 - 6.90 (m, 4H), 4.86 - 4.42 (m, 3H), 4.03 - 3.79 (m, 10H), 3.46 - 2.86 (m, 3H), 1.38 - 1.19 (m, 3H).	D
320		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 2.12 - 2.06 (m, 6H), 1.78 - 1.69 (m, 6H).	A
321		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 - 8.53 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 4.70 - 4.18 (m, 3H), 4.03 - 3.80 (m, 7H), 3.43 - 2.87 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 9H), 1.24 - 1.08 (m, 3H).	D
322		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 4.71 - 4.43 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 6H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 3.01 - 2.45 (m, 4H), 1.18 - 0.95 (m, 3H).	D
323		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.74 - 8.63 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 5H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C

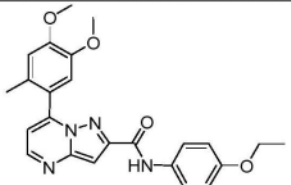
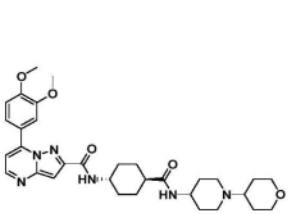
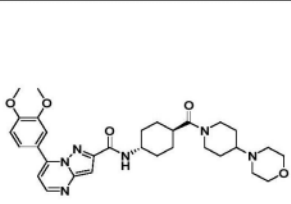
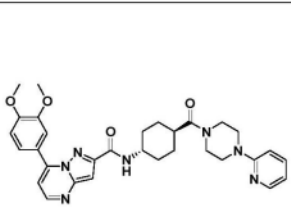
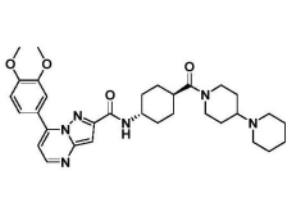
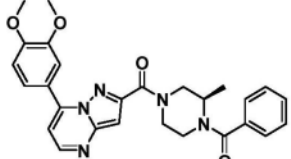
[1004]

324		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
325		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 - 7.87 (m, 2H), 7.67 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 6H), 3.79 (s, 3H).	C
326		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 9H).	C
327		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 - 9.67 (m, 2H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 6H).	B
328		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.37 (m, 4H).	A
329		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 5H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 6H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).	C
330		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 6H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	A

[1005]

331		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 6H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	A
332		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 6H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	A
333		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 14H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).	A
335		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	C
336		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 6H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	C
337		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 6H), 7.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.13 (m, 14H), 0.94 - 0.79 (m, 3H).	C
338		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 6H), 3.81 - 3.43 (m, 8H).	C

[1006]

339		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
340		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 8H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.03 - 2.81 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 6H), 1.57 - 1.28 (m, 8H).	A
341		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 6H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 6H), 1.54 - 1.39 (m, 4H), 1.36 - 1.07 (m, 4H).	A
342		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 6H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.41 (m, 8H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 4H).	A
343		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 6H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 7H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 6H), 1.59 - 1.35 (m, 7H).	A
344		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 5.04 - 4.44 (m, 3H), 4.07 - 3.85 (m, 7H), 3.51 - 2.85 (m, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 3H).	D

[1007]

345		¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 7H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.77 - 2.63 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 4H).	A
346		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.18 (s, 3H).	C
347		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 6H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	D
348		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.86 - 4.22 (4H), 4.02 - 3.90 (m, 6H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 3H).	D
349		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 2H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 6H), 3.95 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.16 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 2H).	B
350		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.24 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H).	D
351		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.25 (m, 3H), 3.94 - 3.72 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 2.93 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 - 1.01 (m, 3H).	D

[1008]

352		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 - 8.63 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 23.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.03 (m, 5H), 3.94 - 3.80 (m, 6H), 3.53 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 3H).	D
353		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.78 - 4.10 (m, 5H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 1H), 1.30 - 1.12 (m, 3H).	D
354		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 - 8.63 (m, 1H), 8.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 3H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 6H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 2.93 (m, 2H), 1.20 - 1.02 (m, 3H).	D
355		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 4H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 4.46 - 3.97 (m, 3H), 3.95 - 3.77 (m, 6H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.31 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.77 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 3H).	D
356		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 - 8.62 (m, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.00 (m, 2H), 4.94 - 4.19 (m, 3H), 3.97 - 3.71 (m, 6H), 3.71 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 2.90 (m, 3H), 1.32 - 1.02 (m, 3H).	D
357		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 - 8.59 (m, 3H), 7.90 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 6.98 (m, 2H), 4.93 - 4.15 (m, 4H), 3.95 - 3.68 (m, 6H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 3.19 - 2.91 (m, 2H), 1.33 - 1.00 (m, 3H).	D
358		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 6H), 2.89 - 2.61 (m, 3H), 2.36 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	D
359		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.97 - 3.65 (m, 8H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	D

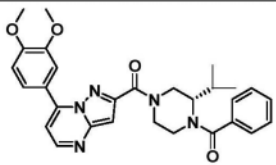
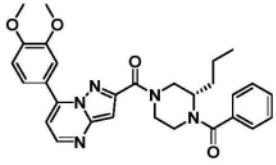
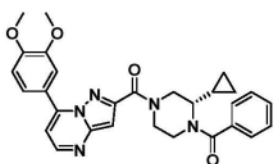
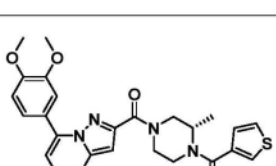
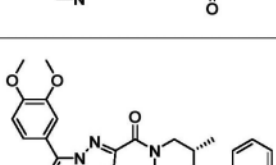
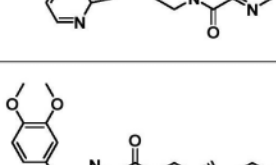
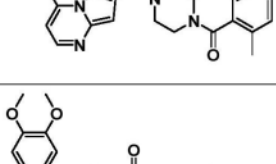
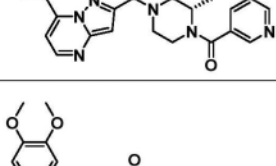
[1009]

360		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.73 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 6H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	D
361		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 18.4, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 3.80 - 3.50 (m, 4H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H).	D
362		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.70 (m, 2H), 7.37 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.72 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 2.93 - 2.53 (m, 4H), 1.37 - 1.20 (m, 3H), 1.13 - 0.88 (m, 3H).	D
363		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.59 - 4.21 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 1.34 - 1.04 (m, 6H).	D
364		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 - 8.57 (m, 1H), 7.97 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 4.48 - 3.98 (m, 4H), 3.96 - 3.63 (m, 8H), 1.35 - 1.00 (m, 6H).	D
365		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 - 8.60 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 34.8, 7.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 6H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 24.4, 8.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.49 (m, 1H), 4.38 - 4.08 (m, 2H), 4.00 - 3.68 (m, 6H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.32 - 3.11 (m, 2H), 1.35 - 1.06 (m, 6H).	D
366		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.19 (m, 6H), 7.19 - 7.00 (m, 2H), 4.83 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.06 (m, 3H), 3.94 - 3.74 (m, 6H), 3.31 - 2.84 (m, 2H), 1.23 - 0.93 (m, 6H).	D
367		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 - 8.62 (m, 1H), 7.95 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 4.07 - 3.53 (m, 12H), 1.02 - 0.42 (m, 4H).	D

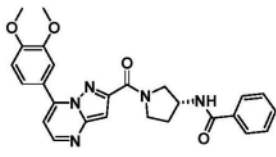
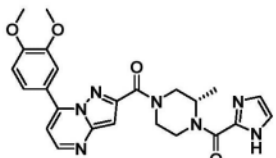
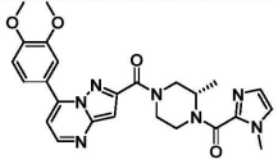
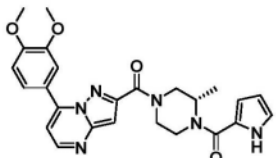
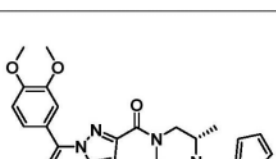
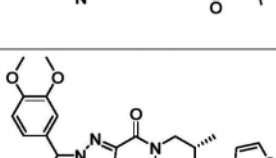
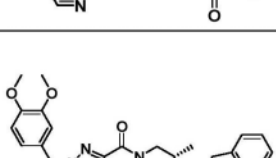
[1010]

368		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 - 8.60 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.16 (m, 6H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 4.95 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.23 (m, 2H), 3.96 - 3.69 (m, 6H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 2.87 (m, 3H), 1.31 - 0.98 (m, 3H).	D
369		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.00 (m, 7H), 4.72 - 4.21 (m, 3H), 3.94 - 3.69 (m, 6H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 2.91 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.33 - 0.98 (m, 3H).	D
370		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 6H), 3.48 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 3.32 - 2.93 (m, 3H), 1.28 - 1.08 (m, 3H).	D
371		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 6H), 3.21 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.58 (m, 3H), 1.46 - 1.18 (m, 2H), 0.97 - 0.66 (m, 3H).	D
372		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 - 8.62 (m, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 3.16 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.54 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 1.68 - 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 - 0.56 (m, 3H).	D
373		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.37 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.9, 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.16 - 2.57 (m, 5H), 1.45 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 0.99 (m, 2H), 0.95 - 0.66 (m, 3H).	D
374		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.21 - 2.53 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.84 - -0.31 (m, 4H).	D
375		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 7.29 - 6.98 (m, 2H), 4.80 - 4.21 (m, 3H), 3.99 - 3.63 (m, 6H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 2.85 (m, 3H), 1.80 - 1.39 (m, 2H), 0.83 - 0.33 (m, 3H).	D

[1011]

376		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (dd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 4.82 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.71 (m, 6H), 3.67 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 2.84 (m, 3H), 2.11 - 1.90 (m, 1H), 1.16 - 0.45 (m, 6H).	D
377		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.91 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 4.88 - 4.16 (m, 3H), 3.97 - 3.66 (m, 6H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 2.83 (m, 3H), 1.80 - 0.38 (m, 7H).	D
378		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 6H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 4.74 - 4.37 (m, 3H), 3.93 - 3.71 (m, 6H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 0.59 - 0.02 (m, 4H).	D
379		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (dd, $J = 4.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 23.3$ Hz, 1H), 4.62 - 4.27 (m, 3H), 3.92 - 3.76 (m, 6H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 1.25 - 1.06 (m, 3H).	D
380		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 - 8.54 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 2H), 4.94 - 4.55 (m, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 3.37 (m, 8H), 3.31 - 2.92 (m, 2H), 1.32 - 1.06 (m, 3H).	D
381		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (dd, $J = 11.8, 3.9$ Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.19 (m, 3H), 3.93 - 3.67 (m, 6H), 3.66 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 2.81 (m, 3H), 2.32 - 2.09 (m, 3H), 1.31 - 0.95 (m, 3H).	D
382		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 - 8.59 (m, 3H), 7.93 - 7.65 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 23.5$ Hz, 1H), 4.95 - 4.16 (m, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 6H), 3.60 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 2.93 (m, 3H), 1.34 - 1.02 (m, 3H).	D
383		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.71 - 8.61 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 2H), 4.92 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 6H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 2.93 (m, 3H), 1.32 - 1.06 (m, 3H).	D

[1012]

384		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 - 8.61 (m, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 4H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.30 - 1.96 (m, 2H).	D
385		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.23 - 5.63 (m, 1H), 4.94 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 6H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 1.36 - 1.07 (m, 3H).	D
386		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 5.08 - 4.27 (m, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 9H), 3.21 - 3.04 (m, 3H), 1.34 - 1.10 (m, 3H).	D
387		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.91 - 4.18 (m, 5H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 1.34 - 1.10 (m, 3H).	D
388		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 4.78 - 4.04 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.66 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 1H), 1.27 - 1.09 (m, 3H).	D
389		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 - 9.07 (m, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.92 - 4.07 (m, 5H), 3.92 - 3.76 (m, 6H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 2.93 (m, 1H), 1.28 - 1.12 (m, 3H).	D
390		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 - 11.59 (m, 1H), 8.67 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.25 (m, 5H), 3.92 - 3.81 (m, 6H), 3.57 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 1.35 - 1.16 (m, 3H).	D

[1013]

391		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.89 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.91 - 3.97 (m, 4H), 3.93 - 3.74 (m, 6H), 3.64 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 2.93 (m, 2H), 1.36 - 1.09 (m, 3H).	D
392		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 9.4, 4.5$ Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 24.2$ Hz, 1H), 4.96 - 4.23 (m, 5H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 3.22 - 2.91 (m, 1H), 1.28 - 1.09 (m, 3H).	D
393		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 3.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 22.7$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.80 - 4.10 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.52 (dd, $J = 14.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 - 1.11 (m, 3H).	D
394		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 23.8$ Hz, 1H), 4.84 - 4.13 (m, 5H), 3.91 - 3.78 (m, 6H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 1.36 - 1.14 (m, 3H).	D
395		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (dd, $J = 4.3, 2.8$ Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 23.0$ Hz, 1H), 4.79 - 4.09 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 6H), 3.58 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 3H).	D

表3B: 化合物结构、表征数据和合成方法

[1014]

化合物	结构	表征数据	一般方法 (实施例2)
3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.09 - 3.95 (m, 8H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).	C
5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).	A (实施例1)

11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 6H), 3.85 (s, 3H).	C
267		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 3.96 - 3.81 (m, 6H).	B
300		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 5H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
[1015] 305		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).	C
310		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.92-3.89 (m, 6H).	C
334		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 6H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	C

[1016] 实施例3:化合物的磷酸盐缓冲液(PBS)溶解度

[1017] 材料

[1018] 根据下列组合物制备PBS溶液(pH 7.5)并于4p储存。

	试剂	含量
[1019]	81% 0.0667M Na ₂ HPO ₄	162 mL
	19% 0.0667 M NaH ₂ PO ₄	38 mL
	NaCl	0.8 g

[1020] 将测试化合物以0.5mg/mL溶解于PBS(pH 7.5)中,并涡漩90min。使该PBS溶液依次通过0.45、1.2、5.0in的注射器过滤器进行过滤。

[1021] 分析

[1022] 使用LC-MS/MS以适当稀释的样本测定测试化合物的浓度。

[1023] 数据

[1024] 多种化合物在PBS中的溶解度汇总于下表4中。溶解度范围(ng/mL): (A)是指≥A)/mL)表物.5); (B)是指100<B<10,000ng/mL;和(C)是指≤≤≤≤B<10,0。

表4-化合物的PBS溶解度

化合物编号	溶解度范围	化合物编号	溶解度范围	化合物编号	溶解度范围
1	C	2	C	3	C
6	C	7	C	8	C
9	B	10	B	11	C
12	C	14	B	15	C
16	A	17	C	18	C
19	A	21	A	28	C
31	C	32	C	33	C
34	C	36	B	39	C
41	C	42	C	43	C
46	C	47	C	48	C
51	C	55	C	56	C
57	C	58	C	62	B
63	B	65	C	69	A
72	A	73	B	75	A
76	B	85	A	86	A
92	C	96	B	97	B
100	B	105	C	106	C
109	C	114	C	121	C
125	C	126	B	127	C
130	C	131	C	132	C
133	C	135	C	136	C
139	C	140	C	141	C
142	C	144	C	145	B
146	C	147	C	149	A
151	A	156	B	157	C
158	C	159	B	160	C
161	B	163	C	164	C
165	C	166	C	167	C
168	C	169	C	170	B
178	A	186	A	204	C
210	B	212	B	256	C
257	C	259	B	271	C
272	C	273	C	274	C
276	C	277	C	280	C
281	C	282	C	283	C
284	B				

[1025]

[1026]

[1027] 实施例4:基于细胞的YFP分析

[1028] 材料和仪器

[1029] 毛喉素 (Forskolin, Tocris cat.#1099)、二甲基亚砜 (Sigma cat.#D4540)、FLUO star Omega酶标仪 (BMG Labtech, Ortenberg, Germany)、MARS数据分析软件 (BMG

Labtech)、GraphPad Prism 5(GraphPadSoftware, Inc.)

[1030] 细胞培养条件

[1031] 构建表达人野生型CFTR和卤化物传感器YFP-H148Q/I152L的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞并在补充有10% FBS、2mM谷氨酰胺、100个单位/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM)中生长。

[1032] 实验程序

[1033] 将表达人野生型CFTR和卤化物传感器YFP-H148Q/I152L的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞以 2×10^4 个细胞/孔接种于96孔的微孔板中,并在37 $^{\circ}$ C培养48小时。然后,每个孔用PBS清洗3次并在每个孔中添加100 μ L PBS。将毛喉素、测试化合物(100X)添加于每个孔中并在37 $^{\circ}$ C培养10分钟。根据以下步骤,在37 $^{\circ}$ C用FLUO star Omega酶标仪测量受通过CFTR通道的I $^{-}$ 离子流入影响的YFP荧光信号:

[1034] i) 基础2秒;

[1035] ii) 将100 μ L的140mM I $^{-}$ 溶液添加至每个孔;

[1036] iii) 6秒后开始YFP荧光信号测量;以及

[1037] iv) 之后每0.4秒进行14秒信号检测。

[1038] 在每个浓度的荧光信号数据的归一化中,将每秒毛喉素(20 μ M)的荧光信号作为100%活性。一式三份进行实验且数据进行平均。用MARS数据分析软件(BMG Labtech)和GraphPad Prism 5计算EC $_{50}$ 值。

[1039] 数据

[1040] 化合物的EC $_{50}$ 浓度范围汇总于下表5中。EC $_{50}$ (nM)浓度范围:(A)是指EC $_{50} < 200$ nM;(B)是指 $200 \leq EC_{50} < 2000$ nM;以及(C)是指EC $_{50} \geq 2000$ nM。

表5-基于细胞的YFP分析(EC₅₀)

化合物 编号	浓度范围	化合物 编号	浓度范围	化合物 编号	浓度范围
1	A	2	A	3	A
4	B	5	C	6	A
7	B	8	A	9	A
10	A	11	A	12	B
13	B	14	B	15	A
16	C	17	A	18	B
19	C	20	B	21	C
22	C	23	C	24	C
25	C	26	B	27	C
28	A	29	C	30	C
31	A	32	A	33	B
34	A	35	C	36	B
37	C	38	B	39	B
40	C	41	A	42	A
43	A	44	B	45	C
46	A	47	A	48	A
49	B	50	C	51	A
53	B	54	B	55	A
56	A	57	A	58	A
59	A	60	A	61	C
62	B	63	B	64	A
65	A	68	C	69	B
70	C	71	C	72	B
73	B	74	C	75	C
76	B	77	A	78	B
80	C	81	C	82	C
83	C	84	C	85	B
86	B	87	C	88	C
89	C	90	C	91	C
92	A	93	B	94	C
95	C	96	B	97	B
98	C	99	C	100	B
101	C	102	C	103	C
104	C	105	A	106	A
107	C	108	C	109	B
110	B	111	B	112	A
113	A	114	A	115	B
116	B	117	C	118	C
119	B	120	A	121	A
122	A	123	C	124	A
125	A	126	B	127	B
128	A	129	B	130	A
131	A	132	A	133	A
134	A	135	A	136	A

[1041]

[1042]

137	B	138	C	139	A
140	A	141	A	142	A
144	A	145	B	146	A
147	A	148	C	149	B
150	C	151	A	152	B
153	B	154	B	155	C
156	A	157	A	158	A
159	B	160	B	161	B
162	C	163	B	164	A
165	B	166	B	167	A
168	B	169	A	170	A
171	A	172	A	173	A
174	A	175	A	176	C
177	C	178	B	179	C
180	C	181	C	182	C
183	B	184	B	185	B
186	A	187	C	188	C
189	A	190	B	191	A
192	A	193	A	194	A
195	B	196	B	197	B
198	A	199	B	200	A
201	C	202	C	203	C
204	A	205	A	206	B
207	B	208	C	209	A
210	A	211	B	212	A
213	C	214	C	215	C
216	C	217	C	218	C
219	C	220	C	221	C
222	C	223	C	224	C
225	C	226	C	227	A
228	A	229	A	230	A
231	C	232	C	233	C
234	C	235	C	236	C
237	C	238	C	239	C
240	C	241	C	242	A
243	B	244	A	245	C
246	B	247	B	248	C
249	C	250	B	251	B
252	C	253	B	254	C
255	A	256	A	257	A
258	A	259	B	260	B
261	B	262	B	263	B
264	C	265	C	266	A
267	A	268	A	269	A
270	A	271	A	272	A
273	A	274	A	275	A
276	A	277	A	278	C
279	C	280	A	281	A
282	A	283	B	284	A

[1043]

285	A	286	A	287	B
288	C	289	A	290	B
291	C	292	A	293	C
294	C	295	C	296	C
297	C	298	C	299	C
300	C	301	C	302	C
303	C	304	C	305	C
306	C	307	B	308	B
309	A	310	A	311	A
312	A	313	C	314	A
315	C	316	C	317	B
318	B	319	B	320	B
321	B	322	C	323	C
324	C	325	A	326	B
327	A	328	B	329	A
330	B	331	B	332	B
333	C	334	A	335	A
336	B	337	C	338	A
339	C	340	C	341	C
342	B	343	C	344	B
345	C	346	A	347	C
348	B	349	A	350	A
351	A	352	A	353	A
354	A	355	A	356	A
357	B	358	B	359	B
360	B	361	B	362	B
363	A	364	A	365	A
366	A	367	A	368	A
369	A	370	A	371	B
372	B	373	B	374	B
375	A	376	A	377	A
378	A	379	A	380	A
381	A	382	A	383	B
384	A				

[1044] 实施例5:短路电流测量[1045] 材料和仪器

[1046] 毛喉素 (Tocris cat.#1099)、CFTR_{inh}-172 (Tocris cat.#3430)、两性霉素B (Tocris cat.#6930)、二甲基亚砜 (Sigma cat.#D4540)、EVC4000多通道V/I钳 (World Precision Instruments, Sarasota, FL)、PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia)、Labchart Pro 7、GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.)。

[1047] 细胞培养

[1048] 表达人野生型CFTR的Fisher大鼠甲状腺 (FRT) 细胞由Alan Verkman博士 (加州大学旧金山分校) 提供,并在补充有10% FBS、2mM谷氨酰胺、100个单位/ml青霉素和100μg/ml链霉素的DMEM/F12培养基(1:1)中生长。

[1049] 实验程序

[1050] 将含有表达CFTR的FRT细胞的Snapwell插入物装于尤斯室 (Ussing chamber) (Physiologic Instruments, San Diego, CA) 中。顶端浴充满半Cl⁻溶液,以及基底外侧浴充满HCO₃⁻缓冲液以产生跨上皮的Cl⁻梯度(顶端,64mM;基底外侧,129mM),且该基底外侧膜用

250 μ g/mL两性霉素B进行透化。将细胞浸泡20min稳定期并在37 $^{\circ}$ C用95% O₂/5% CO₂通气。将毛喉素、测试化合物和CFTR_{inh}-172添加至该顶端浴和基底外侧浴的溶液中。用EVC4000多通道V/I钳(World Precision Instruments, Sarasota, FL) 测量顶端膜电流和短路电流, 并使用PowerLab 4/35(AD Instruments, Castle Hill, Australia) 记录。收集数据并用AD Instruments采集软件Labchart Pro 7软件分析。采样率是4Hz。使用毛喉素(20 μ M) 的信号作为数据归一化中的100%活性, 并用GraphPad Prism 5计算EC₅₀。

[1051] 数据

[1052] EC₅₀ 浓度范围汇总于下表6中。EC₅₀ (nM) 浓度范围: (A) 是指EC₅₀ < 200nM; (B) 是指200 \leq EC₅₀ < 2000nM; 以及 (C) 是指EC₅₀ \geq 2000nM。

[1053]

化合物编号	浓度范围	化合物编号	浓度范围	化合物编号	浓度范围
2	B	3	A	6	A
7	C	8	B	9	C
10	B	11	A	12	C
14	C	15	A	17	A
28	A	31	A	33	C
36	C	41	B	69	C
72	C	78	B	86	C
96	C	97	B	100	B
105	B	106	C	111	C
126	C	127	B	129	C
130	B	131	A	132	B
133	A	135	A	136	A
137	B	140	A	141	A

[1054]

化合物编号	浓度范围	化合物编号	浓度范围	化合物编号	浓度范围
142	A	144	A	146	A
147	A	149	C	151	B
158	A	159	B	186	B
197	B	198	A	200	A
205	A	210	B	212	C
256	A	257	B	259	B
271	A	274	A	277	A
280	A	285	A	289	A

[1055] 实施例6: 东莨菪碱诱导的泪液体积减少模型中的CFTR调节剂

[1056] 此实施例证实如在由东莨菪碱诱导的泪液体积减少模型中, 给予CFTR调节剂化合物的小鼠中泪液体积的变化。

[1057] 材料

[1058] 使用七周龄C57BL/6雌性小鼠。

[1059] 东莨菪碱氢溴酸盐购买自Sigma Aldrich(Cat No.S0929),溶解于盐水中,并在使用前灭菌。

[1060] Zone-Quick酚红线(phenol red thread)获自Menicon。

[1061] 制备磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.5,17%0.0667M NaH_2PO_4 /83%0.066M Na_2HPO_4)。

[1062] 将用于此实验中的测试化合物溶解在含有1%表面活性剂的PBS中。

[1063] 一天3次皮下注射东莨菪碱(0.2ml 2.5mg/mL溶液)以在小鼠中诱导泪液体积的减少。同时,将测试化合物或媒介物的眼用溶液一天3次局部施用于双眼。在给药前(基础水平)和最后一次施用东莨菪碱和眼用溶液后1小时通过酚红线测量泪液体积。通过测量酚红线被泪液变红的长度获得结果。研究时间表如图1所示。

[1064] 结果

[1065] 第2天,注射东莨菪碱的小鼠的泪液量减少至基础水平的约50%。相较于经媒介物治疗的小鼠,施用一些测试化合物的小鼠的此泪液减少显示减轻趋势。

[1066] 测试化合物治疗组的泪液体积与媒介物治疗组的泪液体积的比率作为结果汇总于表7中。若评估该测试化合物两次,则使用平均值。

表7-泪液体积减少模型结果

化合物编号	泪液体积的比率 (测试化合物与媒介物)	化合物编号	泪液体积的比率 (测试化合物与媒介物)	化合物编号	泪液体积的比率 (测试化合物与媒介物)
2	1.40	3	1.20	6	1.58
9	1.16	10	1.89	15	1.29
36	1.23	69	0.76	72	1.06
96	1.35	97	0.95	126	0.97
140	1.48	141	1.34	144	1.18
147	1.03	149	1.26	151	1.40
158	1.40	159	2.11	186	1.05
197	1.18	205	1.12	210	1.43
212	1.43	257	1.16	259	0.94
271	1.17	272	1.14	273	0.80
274	1.07	276	1.21	280	1.32

[1067] [1068] 实施例7:人磷酸二酯酶4(PDE4)抑制

[1069] 实验程序

[1070] 中国人重组PDE4A1A、PDE4B1、PDE4C1和PDE4D2分别在各宿主细胞(昆虫Sf9细胞, BPS Bioscience)中表达。10 μM 测试化合物或媒介物与20ng/ml PDE4A1A或4ng/ml PDE4B1或8ng/ml PDE4C1或5ng/ml PDE4D2酶在Tris-HCl缓冲液(pH 7.2)中在25 $^{\circ}\text{C}$ 预培养15分钟。添加100nM荧光素(FAM)标记的cAMP进行另外30分钟的培养期以启动酶促反应,然后加入IMAP结合溶液以终止反应。具体而言,具有核苷单磷酸上的磷酸基团的IMAP复合物通过PDE活性由环状核苷酸产生。通过读取470nm/525nm处的荧光分光光度计信号测定形成的复合物的量。

[1071] 数据

[1072] PDE4抑制效应汇总于下表8中。PDE4抑制(% ,10 μM 处)范围:(A)是指 $\geq 80\%$ 抑制;(B)是指 $50\% \leq$ 抑制 $< 80\%$;和(C)是指 $< 50\%$ 抑制。

化合物编号	10 μ M处的抑制范围%			
	PDE4A1A	PDE4B1	PDE4C1	PDE4D2
[1073] 7	C	C	C	C
10	A	A	A	A
11	A	A	A	A
12	A	B	B	B
15	A	A	A	A
33	B	B	C	B
41	A	A	A	A
96	A	A	B	A
97	A	A	A	A
105	A	A	A	A
129	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
144	A	A	A	A
147	A	A	A	A
[1074] 151	A	A	A	A
192	A	A	A	A
194	A	A	A	A
198	A	A	A	A
205	A	A	A	A
210	A	A	A	A
239	C	C	C	C
257	A	A	A	A
287	B	B	C	B
323	C	B	C	C
352	A	A	A	A
355	A	A	A	A
380	A	A	B	A
384	A	A	B	A

[1075] 7. 等同物和通过引用并入

[1076] 尽管已参考优选实施方案和多种替代实施方案具体显示并描述本发明,但相关领域的技术人员将理解可对其中的形式和细节作出多种改变而不背离本发明的精神和范围。

[1077] 本说明书正文中引用的所有参考文献、授权专利和专利申请出于所有目的在此将其全部内容通过引用并入本文。

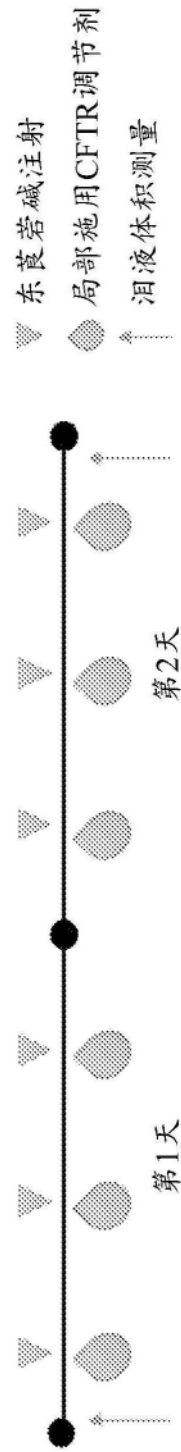


图1