



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105980386 A

(43)申请公布日 2016.09.28

(21)申请号 201480025260.2

(22)申请日 2014.03.13

(30)优先权数据

61/778,759 2013.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2014/000262 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/139326 EN 2014.09.18

(71)申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 星座制药股份有限公司

(72)发明人 B·K·阿尔布雷克特 S·F·拜隆

V·S·格林 J-C·阿尔芒热

K·W·莱 J·梁 P·德拉戈维奇

D·奥尔特温 S·拉巴迪 B·张

J·基弗

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

*G07D 487/04*(2006.01)

*A61K 31/519*(2006.01)

*A61P 35/04*(2006.01)

权利要求书52页 说明书190页

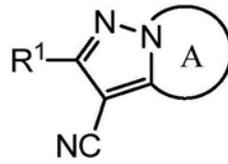
(54)发明名称

吡唑并化合物及其用途

(57)摘要

本发明提供了适用作一种或多种组蛋白脱甲基化酶KDM5的抑制剂的化合物。本发明还提供包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物以及使用本发明的组合物治疗各种病症的方法。

1. 一种式I化合物:



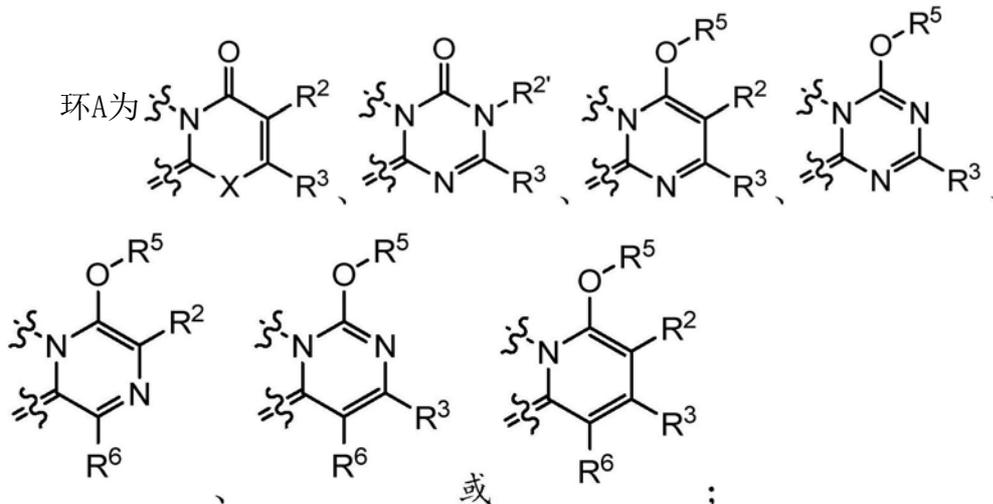
I

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN

$(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

$R^4$ 为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

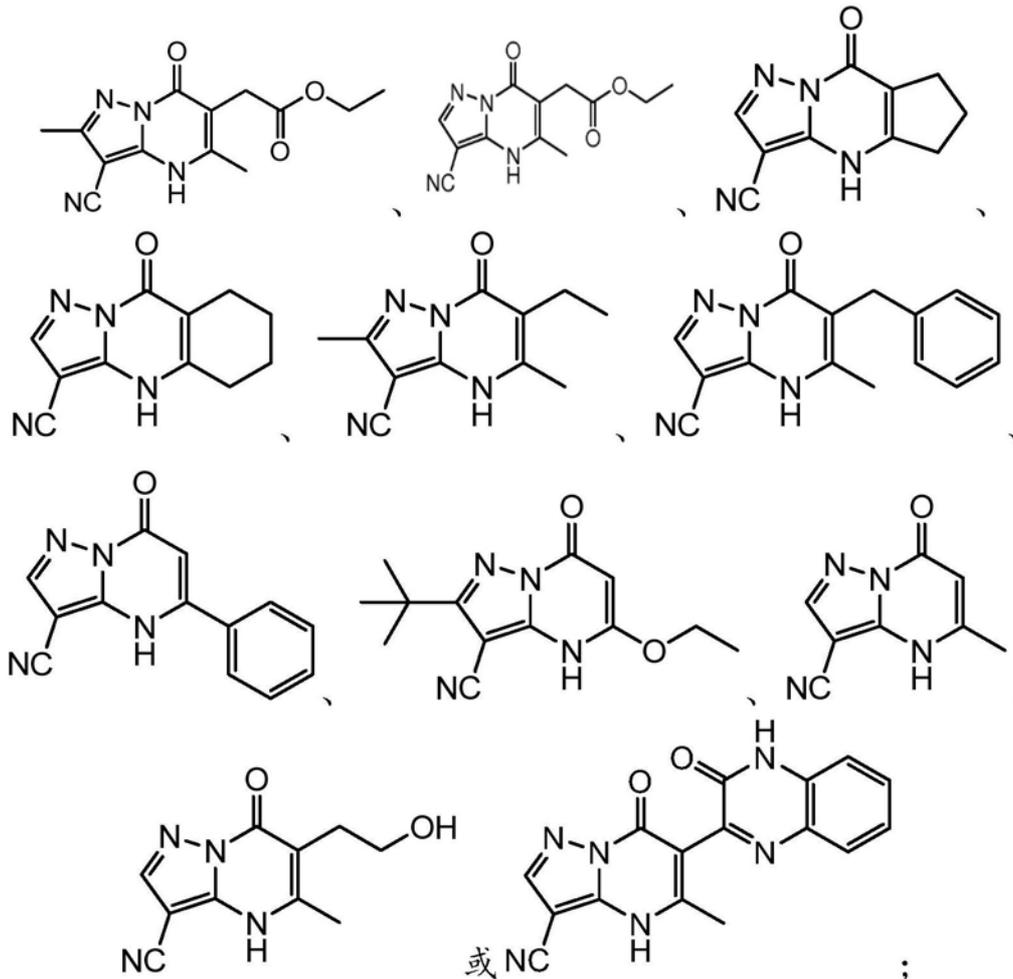
$R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

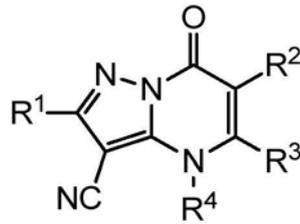
$R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

条件为所述化合物不是以下任意一种：



并且条件为所述化合物不是式(II)的化合物：



## II

其中：

当R<sup>2</sup>为乙氧基羰基并且R<sup>3</sup>为H时，R<sup>1</sup>为3-(甲基氨基)丙基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基时，R<sup>1</sup>为H；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-氯苯基时，R<sup>1</sup>为甲氧基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-氯苯基时，R<sup>1</sup>为羟基；

当R<sup>2</sup>为乙基、乙氧基羰基甲基、2-羟基丙基、2-(酰氧基)丙基、2-(酰氧基)乙基、2-(2-(N-苄氧基羰基氨基)丙酰氧基)丙基、2-氯丙基、1-(乙氧基羰基)乙基、乙氧基羰基甲基、1-(羰基)乙基、1-(1-(甲氧基羰基乙基)乙氧基羰基)乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟乙基或4-(三氟甲硫基)苄基并且R<sup>3</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为H；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为苯基、四氢吡喃-4-基甲基、氯甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基甲基、苄基或1-(2-氟苯基)环丙基时，R<sup>1</sup>为H；

当R<sup>2</sup>为H、4-苄氧基苯基、3,4-二氢-6,7-二甲基-3-氧代-2-喹啉基或吡啶-3-基、3-吡啶基、乙氧基羰基、氰基、3,4-二氢-3-氧代-2-喹啉基或羰基并且R<sup>3</sup>为H时，R<sup>1</sup>为H；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为三氟甲基时，R<sup>1</sup>为3-氨基哌啶子基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为H、甲基、苯基、N-(4-氟苯基)氨基、N-苯基氨基、N-苄基氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基、N-(3-甲氧基苯基)氨基、N-(4-甲氧基苯基)氨基、N-(3,4-二甲氧基苯基)氨基、N-(4-甲基苯基)氨基、N-(2-甲氧基苯基)氨基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-2-基、N-(4-氟苯基)氨基或N-(4-丙基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为异丙基时，R<sup>1</sup>为苯基氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基或氯甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为氯并且R<sup>3</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为乙基时，R<sup>1</sup>为甲基、N-(4-吗啉代苯基)氨基、N-(3-甲氧基-4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基或N-(4-丙基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为环丙基时，R<sup>1</sup>为N-(3-甲氧基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基、苯基氨基、N-(4-溴苯基)氨基或N-(4-吗啉代苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为异丙基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为甲基并且R<sup>3</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为氟并且R<sup>3</sup>为甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为甲氧基甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为甲氧基羰基甲基时，R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为丙基时，R<sup>1</sup>为H、甲基或N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基；

当R<sup>2</sup>为苄基并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H、甲基或N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

当R<sup>2</sup>为苄基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为H或甲基;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为苯基、2-吡啶基或N,N-二甲基氨基甲基时,R<sup>1</sup>为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

当R<sup>2</sup>为2-羟基乙基、2-氯乙基、2-(酰氧基)乙基并且R<sup>3</sup>为乙氧基羰基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为2-羟基乙基并且R<sup>3</sup>为羟基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为2-(酰氧基)乙基并且R<sup>3</sup>为苄氧基甲基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为2-吡咯基;

当R<sup>2</sup>为3,4-二氢-6,7-二甲基-3-氧代-2-喹啉基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为N-(4-乙氧基苯基)氨基;

当R<sup>2</sup>为2-(酰氧基)乙基并且R<sup>3</sup>为甲氧基甲基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为氰基并且R<sup>3</sup>为苯基或4-氯苯基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为3,4-二氢-3-氧代-2-喹啉基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为甲基;

当R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成稠合苯并环时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为3-甲氧基苄基并且R<sup>3</sup>为丙基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为H、乙基、乙氧基羰基甲基或3-氯苄基并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为甲基;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为3-氯苄基、5-(丙基)异噁唑-3-基或4-硝基苯基时,R<sup>1</sup>为吡咯烷子基;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为四氢吡喃-2-基时,R<sup>1</sup>为吗啉代;

当R<sup>2</sup>为苯甲酰基氨基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为吡咯烷子基;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-硝基苯基时,R<sup>1</sup>为N-(4-甲氧基苯基)氨基;

当R<sup>2</sup>为2-(2,4-二氯苯甲酰氧基)乙基、2-(3-甲基苯甲酰氧基)乙基、2-(乙酰基)乙基或2-(环己基羰基氧基)乙基并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成稠合环戊基环时,R<sup>1</sup>为甲基;

当R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成稠合环己基环时,R<sup>1</sup>为H;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为乙氧基羰基甲基时,R<sup>1</sup>为甲基;

当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为甲基或氨基时,R<sup>1</sup>为苯基;

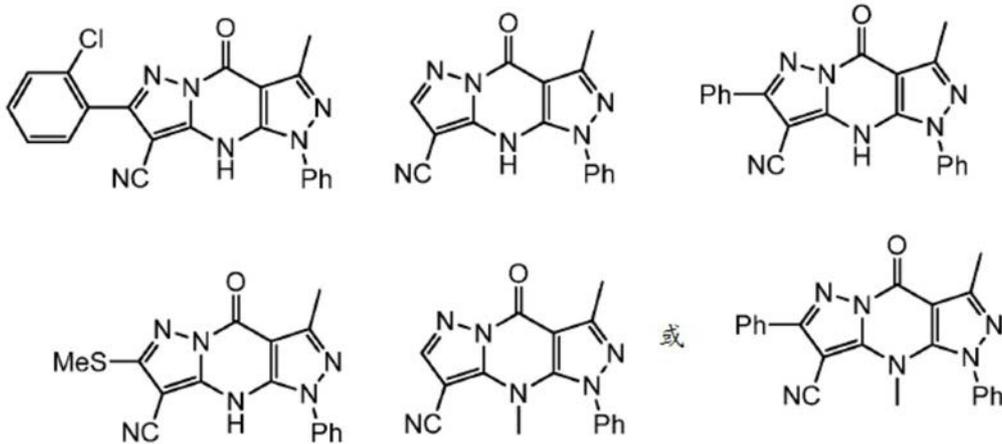
当R<sup>2</sup>为氯并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H;

R<sup>1</sup>为甲基,R<sup>2</sup>为H,并且R<sup>3</sup>为苯基;

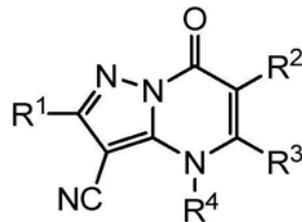
R<sup>1</sup>为甲基,R<sup>2</sup>为2-羟基乙基,并且R<sup>3</sup>为甲基;或者

R<sup>1</sup>为甲硫基,R<sup>2</sup>为H,并且R<sup>3</sup>为苯基;以及

条件为所述化合物不是以下任意一种:



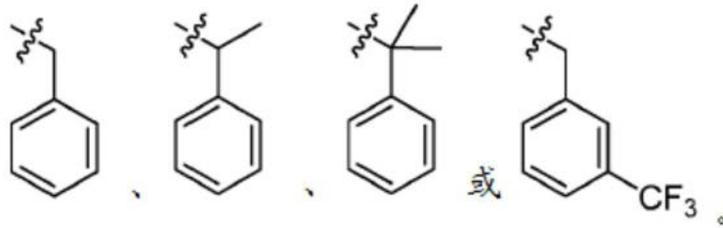
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式II:



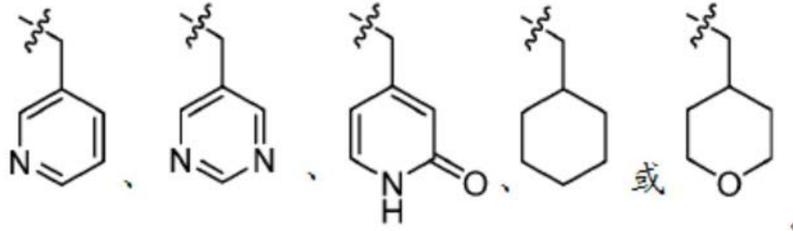
II

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中R<sup>4</sup>为氢。
4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为氢。
5. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基。
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为甲基。
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>脂族。
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、异丁基、炔丙基或烯丙基。
9. 根据权利要求7所述的化合物,其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团被-OCH<sub>3</sub>取代。
10. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>脂族。
11. 根据权利要求10所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为甲基。
12. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团被-OH或-OC<sub>1-6</sub>烷基取代。
13. 根据权利要求12所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。
14. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述C<sub>1-6</sub>脂族基团被-NHC<sub>1-6</sub>烷基或-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>取代。
15. 根据权利要求14所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>。
16. 根据权利要求10所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为任选地取代的苄基。
17. 根据权利要求10所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为以下之一:



18. 根据权利要求10所述的化合物,其中 $R^3$ 为以下之一:



19. 根据权利要求10所述的化合物,其中 $R^3$ 为 $-CF_3$ 。

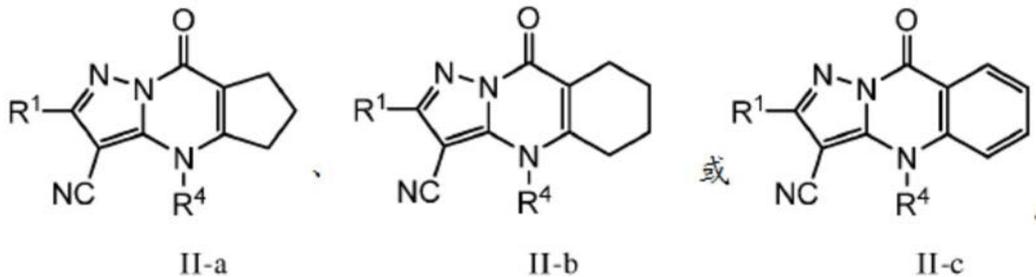
20. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^3$ 为 $-CO_2R$ 或 $-C(O)N(R')_2$ 。

21. 根据权利要求20所述的化合物,其中 $R^3$ 为 $-CO_2Et$ 、 $-CO_2Bn$ 、 $-CONHCH_3$ 或 $-CONHCH_2CH_3$ 。

22. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^3$ 为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。

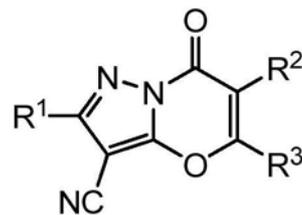
23. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成稠合的5-6元部分不饱和环或芳族碳环。

24. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有以下式之一:



25. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 二者都不为氢。

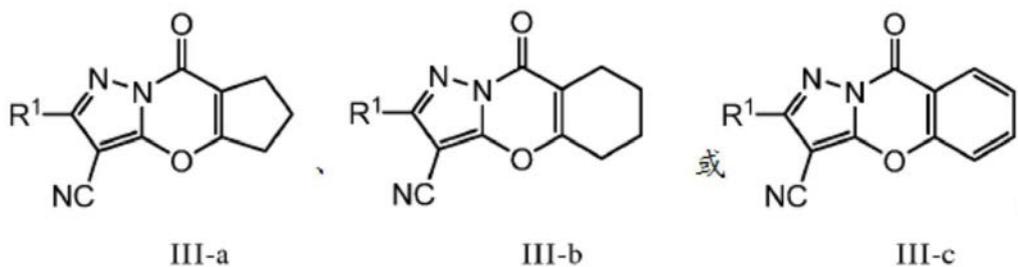
26. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有以下式:



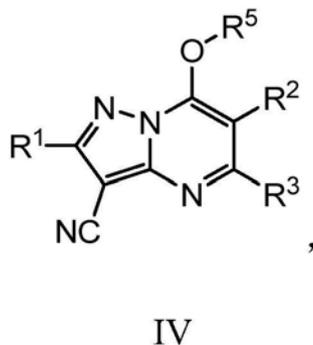
III

或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求26所述的化合物,其中所述化合物具有以下式:



28. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式IV:

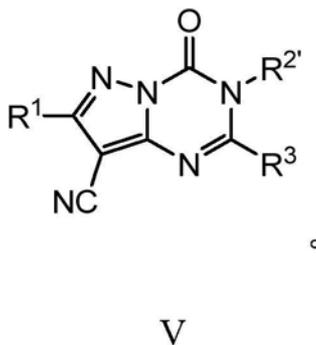


其中R<sup>5</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>脂族。

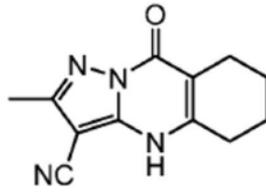
29. 根据权利要求28所述的化合物,其中R<sup>5</sup>为甲基。

30. 根据权利要求28所述的化合物,其中R<sup>5</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

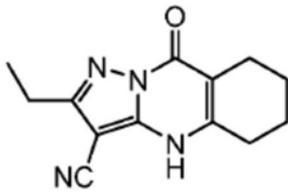
31. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式V:



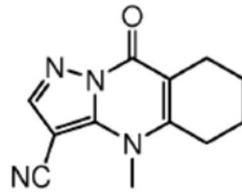
32. 一种选自由以下组成的组的化合物:



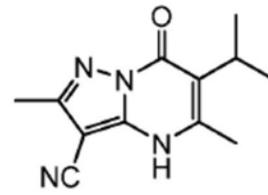
I-12



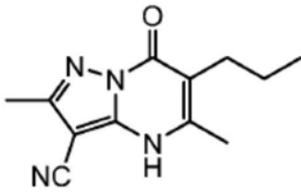
I-13



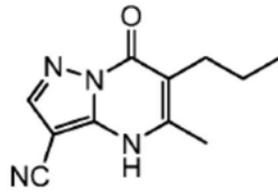
I-14



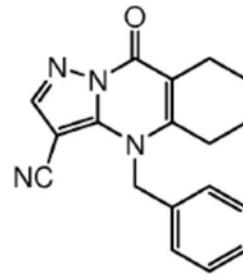
I-15



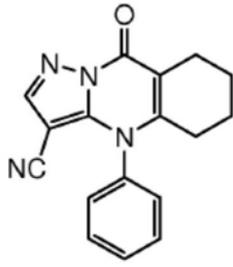
I-16



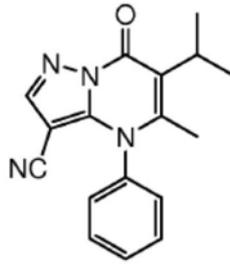
I-17



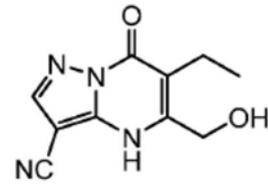
I-18



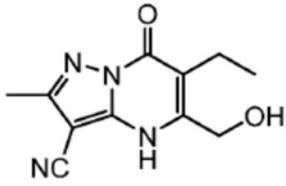
I-19



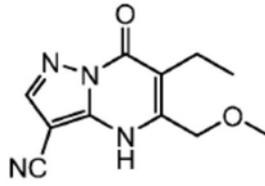
I-20



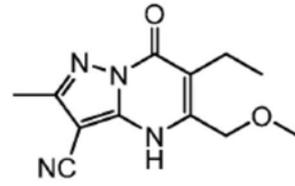
I-21



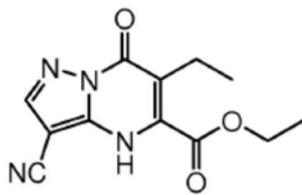
I-22



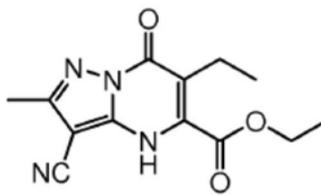
I-23



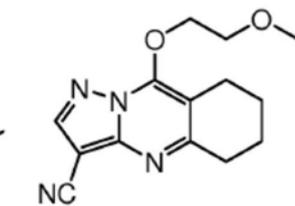
I-24



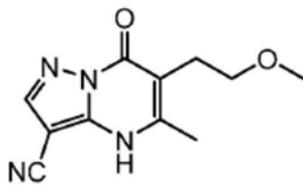
I-25



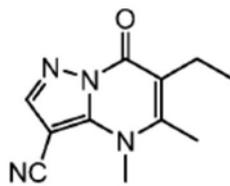
I-26



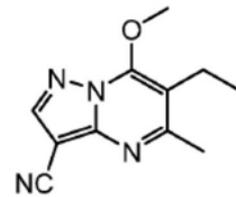
I-27



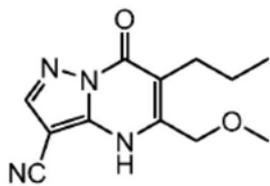
I-28



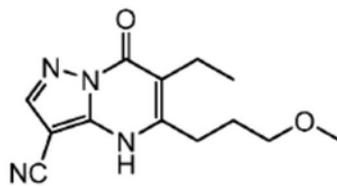
I-29



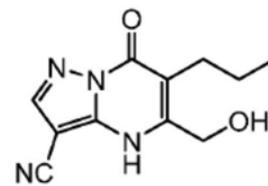
I-30



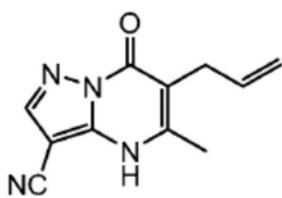
I-31



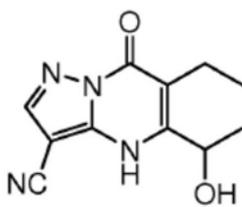
I-32



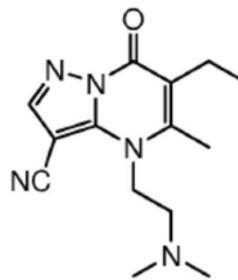
I-33



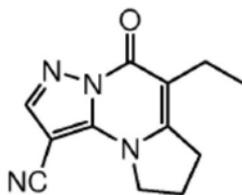
I-34



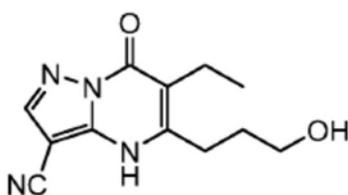
I-35



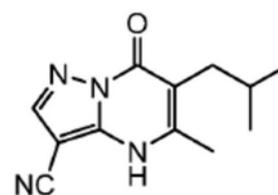
I-36



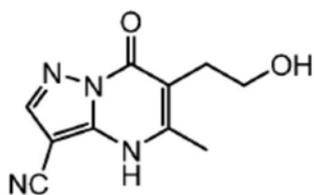
I-37



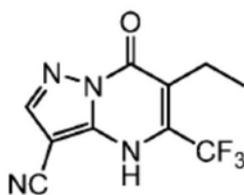
I-38



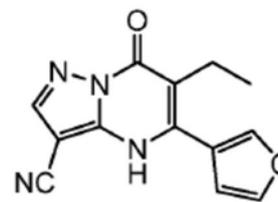
I-39



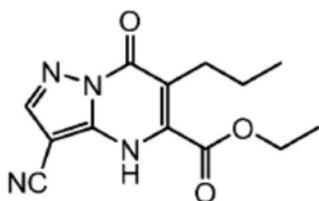
I-40



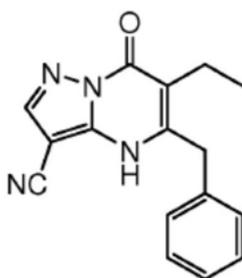
I-41



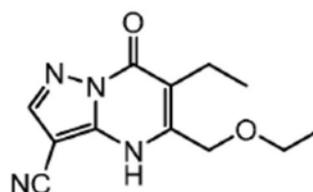
I-42



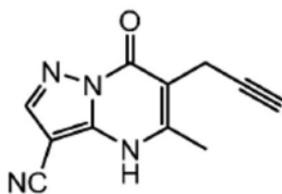
I-43



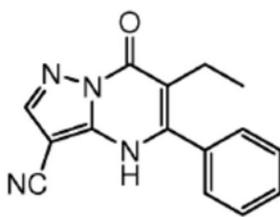
I-44



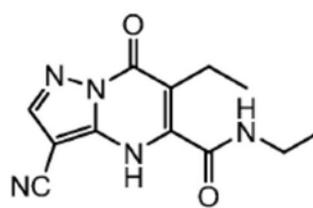
I-45



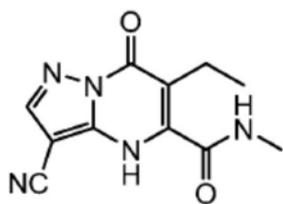
I-46



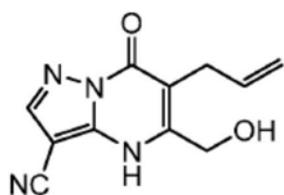
I-47



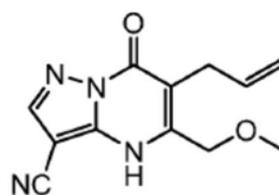
I-48



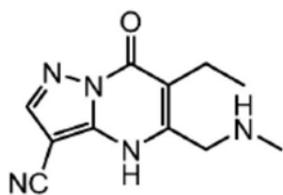
I-49



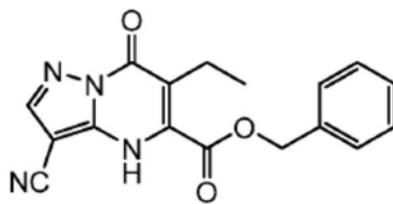
I-50



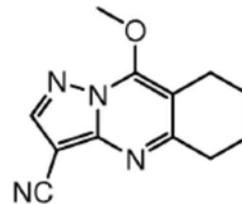
I-51



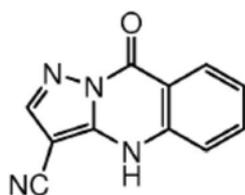
I-52



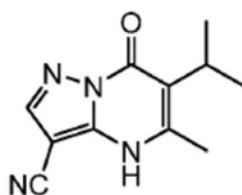
I-53



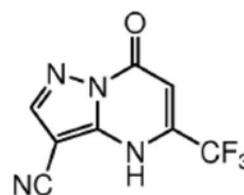
I-54



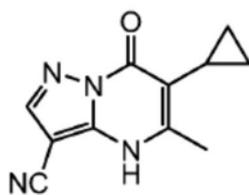
I-55



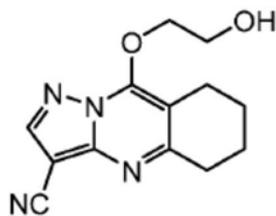
I-56



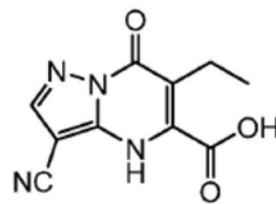
I-57



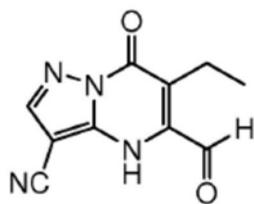
I-58



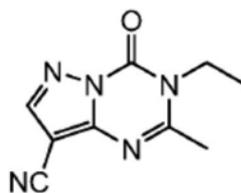
I-59



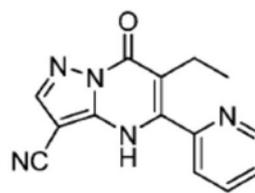
I-60



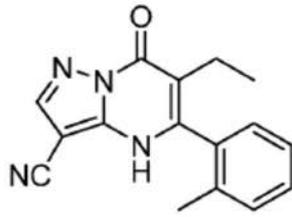
I-61



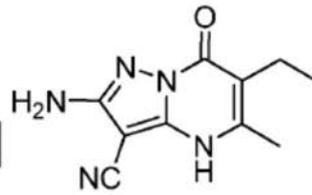
I-62



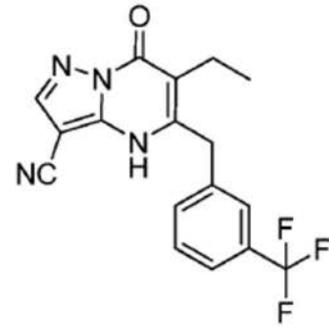
I-63



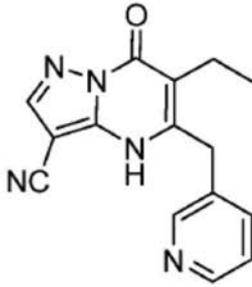
I-64



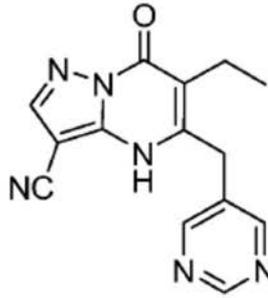
I-65



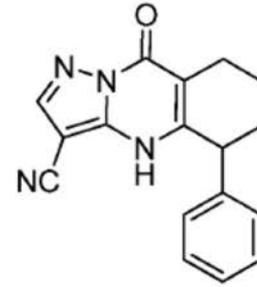
I-66



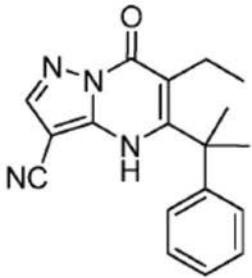
I-67



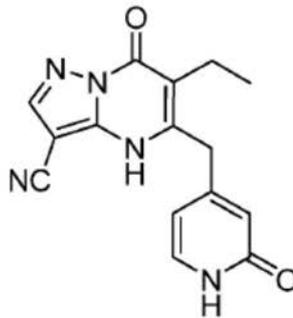
I-68



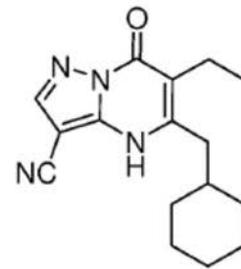
I-69



I-70

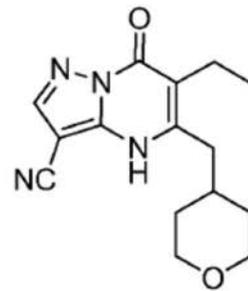


I-71



I-72

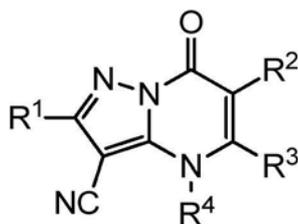
以及



I-73,

及其药学上可接受的盐。

33. 如权利要求1所述的化合物,其为式(II)化合物:



II

或其盐,其中:

$R^1$ 为H、 $C_{1-6}$ 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ,其中所述烷基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{1-3}$ 烷基的基团任选地取代;

$R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为H、 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 的 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自独立地被一个或多个 $R^x$ 基团任选地取代,并且其中 $R^2$ 和 $R^3$ 各自不为H;或者 $R^2$ 和 $R^3$ 与它们相连的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基或芳基,所述碳环基或芳基被一个或多个 $R^x$ 基团任选地取代;

$R^4$ 为H、 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基,其中 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个独立地选自氧代基、 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{1-12}$ 卤代烷基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^mR^m$ 、 $-OR^m$ 、 $-C(=O)OR^m$ 和 $-OC(=O)R^m$ 的基团任选地取代;或者 $R^4$ 和 $R^3$ 与它们相连的原子一起形成杂环基;

每个 $R^a$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基,其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个 $R^x$ 基团任选地取代;

每个 $R^f$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基和5-6元杂芳基,或者两个 $R^f$ 基团与它们相连的氮一起形成3-6元杂环;

每个 $R^m$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、碳环基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、苯基和苄基,其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、碳环基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、苯基或苄基被一个或多个独立地选自卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^yR^z$ 和 $-OR^w$ 的基团任选地取代;或者两个 $R^m$ 基团与它们相连的氮一起形成3-6元杂环;

每个 $R^v$ 独立地为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基,其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基、芳基、碳环基以及 $C_{1-6}$ 烷基的基团任选地取代,所述 $C_{1-6}$ 烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代;或者两个 $R^v$ 与它们相连的氮一起形成被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基和 $C_{1-3}$ 烷基的基团任选地取代的杂环基,所述 $C_{1-3}$ 烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代;

每个 $R^w$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、苯基、苄基和苯乙基;

每个 $R^x$ 独立地选自氧代基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-O-C(O)-O-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-O-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-OR^V$ 、 $-N(R^V)-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-N(R^V)_2$ 以及 $-N(R^V)-S(O)_2-N(R^V)_2$ ，其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环被一个或多个独立地选自 $R^{xa}$ 、氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-C(O)-OR^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 以及 $C_{1-6}$ 烷基的基团任选地取代，所述 $C_{1-6}$ 烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代；

每个 $R^y$ 和 $R^z$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基，或者 $R^y$ 和 $R^z$ 与它们相连的氮一起形成杂环基；

每个 $R^{xa}$ 独立地选自芳基、杂芳基、杂环和碳环基，其中任意的芳基、杂芳基、杂环和碳环被一个或多个独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、碳环、芳基、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-O-C(O)-O-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-O-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-OR^V$ 、 $-N(R^V)-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 以及 $-N(R^V)-S(O)-N(R^V)_2$ 的基团任选地取代，其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 以及 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 的基团任选地取代。

34. 如权利要求33所述的化合物，其中 $R^1$ 为 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ，其中所述烷基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{1-3}$ 烷基的基团任选地取代。

35. 如权利要求33所述的化合物，其中 $R^1$ 为 $H$ 、甲基或乙基。

36. 如权利要求33所述的化合物，其中 $R^1$ 为 $H$ 。

37. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物，其中 $R^2$ 为 $H$ 。

38. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物，其中 $R^2$ 为 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ，其中 $R^2$ 的 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基各自独立地被一个或多个 $R^x$ 基团任选地取代。

39. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物，其中 $R^2$ 为 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基、卤代基、 $-CN$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^V)_2$ 和 $-CO_2R^a$ ，其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和芳基被一个或多个独立地选自 $C_{1-3}$ 烷基、碳环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 和 $-O-R^V$ 的

基团任选地取代。

40. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为H、异丙基、乙基、叔丁基、2,2-二氟乙基、环丁基、2-丙炔-1-基、溴、氯、2-呋喃基、乙烯基、苯基、2-氯苯硫基、2-氟乙基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基环丙基、4-吡啶基、2-丁烯-1-基、碘、1-甲基-2-丙炔-1-基、1-甲基丙-1-基、1-(环丙基)乙基、甲氧基羰基、2-丁炔基、2-羟基-1-甲基乙基、4-(甲基羰基氨基)丁基、3-(甲基羰基氨基)丙基、4-氨基丁基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基环丁基、丙基、2-甲氧基乙基以及2-甲基丙基。

41. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基或芳基,所述碳环基或芳基被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代。

42. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为H。

43. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(O)C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>a</sup>、-C(S)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(=N(R<sup>a</sup>))N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(=N)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C=NOR<sup>a</sup>、-C(=N(R<sup>a</sup>))N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>a</sup>或-OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,其中R<sup>3</sup>的C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基各自独立地被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代。

44. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>,其中R<sup>3</sup>的C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、芳基、杂芳基以及杂环基各自独立地被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代。

45. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为H、甲基、氯、溴、羧基、甲酰基、氨基羰基、呋喃-3-基、苯基、苄基、苄乙基、苯氧基、1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-4-基、5-氟-1H-吡啶-4-基、1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-[1-(N-甲基氨基羰基)-1,1-二甲基甲基]-1H-吡啶-4-基、5-氟-1-异丙基-1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基、1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-((6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、3-碘苯基、甲基氨基羰基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、1H-咪唑-2-基、N-(苯甲酰基甲基)氨基羰基、5-苯基噁唑-2-基、1-环己基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、联苯基-3-基、3-((4-氟苯基)氨基)苯基、3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(甲基羰基氨基)-5-苯基苯基、苯基氨基、哌啶-1-基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、乙氧基羰基、3-甲氧基丙基、苄氧羰基、三氟甲基、3-呋喃基、乙基氨基羰基、羟甲基、3-羟丙基、2-羟乙基、甲基氨基甲基、苯并呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-3-基、5-环丙基呋喃-2-基、2-甲基呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、呋喃-2-基、5-苯基呋喃-2-基、1-异丙基-1H-吡啶-4-基、噻啶-5-基、5-甲基吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、4-苯基呋喃-2-基、2-氟苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟苯基、1-苄基-1H-吡啶-4-基、5-氯吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、丙-1-烯-2-基、乙烯基、1-甲基-1H-吡

唑-5-基、4-(羟甲基)咪喃-2-基、3-氰基苄基、1H-吡唑-5-基、2,5-二氢咪喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基咪喃-2-基、5-(羟甲基)咪喃-2-基、3-(三氟甲基)苄基、3-甲氧基苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-4-基、1-环戊基-1H-吡唑-4-基、1-(噻吩-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基、4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苄基、3-氯-4-(环丙基氨基羰基)苄基、1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(3-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-环己基-1H-吡唑-4-基、1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-环丁基-1H-吡唑-4-基、1-(仲丁基)-1H-吡唑-4-基、4-氟-3-(吡咯烷-1-羰基)苄基、1-(环丙基磺酰基)-1H-吡唑-3-基、1-(环丙烷羰基)-1H-吡唑-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-苄乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基、3,4-二甲基苄基、3-氯-4-乙氧基苄基、4-甲氧基-3-甲基苄基、2-甲基苄并[d]噻唑-5-基、1-(2-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑-4-基、1-苯甲酰基-1H-吡唑-4-基、1-二苯甲基-1H-吡唑-4-基、1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(环己基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基、苄并咪喃-2-基、(E)-苯乙烯基、5-乙基咪喃-2-基、1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(萘-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基、3-苯氧基苄基、苄基乙炔基、3,4-二氯苄基、3-氯-4-甲氧基苄基、3-甲氧基-4-甲基苄基、1-(噻唑-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、3,4-二甲氧基苄基、4-甲氧基-3,5-二甲基苄基、1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(甲氧基羰基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、3-氰基-4-甲基苄基、苄并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苄并咪喃-5-基、1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-基、1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基、1-异丁基-1H-吡唑-4-基、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基、4-环丙基咪喃-2-基、1H-吡咯-3-基、2,2-二氟苄并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3-氟-4-(氨基羰基)苄基、3-氟-4-(甲基磺酰基)苄基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基、5-氟-3-(氨基羰基)苄基、3-(羟甲基)-4-甲氧基苄基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基、1H-吡啶-2-基、环丙基羰基氨基、苄甲酰基氨基、3-溴苄基、3-(1-甲基吡唑-4-基)苄基、3-(1-异丙基吡唑-4-基)苄基、4-苄基苄基、4-(4-氟苄胺基)苄基、3-(叔丁氧基羰基氨基)苄基、1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-(乙酰基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、3,5-二氯苄基、2-氟-4-(甲基磺酰基)苄基、1-(叔戊基)-1H-吡唑-4-基、3-(2-吗啉代乙基)苄基、3-(2-(二甲基氨基)乙基)苄基、1-(1-(噻唑-4-基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基、3-甲氧基羰基-4-氯苄基、4-(三氟甲氧基)苄基、3-甲基-4-(三氟甲氧基)苄基、4-环丙基-3-(三氟甲基)苄基、2,2-二甲基-2,3-二氢苄并咪喃-5-基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-二氟苄基、4-联苯基、3-氯-5-氟苄基、3,5-双(三氟甲基)苄基、3-氟-5-甲氧基苄基、3-(氨基羰基)苄基、4-(环丙基甲氧基)苄基、2-氟-5-(苄氧基羰

基)苯基、3-(1H-吡唑-1-基)苯基、1-(2-羟基环戊基)-1H-吡唑-4-基、3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基、4-(2-羟基丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、6-苯氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-4-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、3-氨基-5-氰基苯基、1-(四氢呋喃-3-基)、3-(N-乙基氨基羰基)苯基、3-(氨基羰基甲基)苯基、6-苯基吡啶-3-基、1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-乙酰基-2,5-二氢-1H-吡唑-3-基、1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-1H-吡唑-4-基、2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、4-氯-3,5-二甲基苯基、4-氰基-3-甲基苯基、1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基、3,4-双(三氟甲基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲基)苯基、1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-1H-吡唑-4-基、4-氟-3-(N-环己基氨基羰基)苯基、4-吗啉代苯基、4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-甲基苯基、3-(甲基磺酰基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉代甲基)苯基、3-吗啉代苯基、1-(2-(乙烯基羰基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-4-基、3-环丙基-4-甲基苯基、3-乙氧基苯基、3-(羟甲基)苯基、1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、3-苯乙氧基苯基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-(2-(乙烯基磺酰基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、4-(苯基氨基)苯基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、4-(苄氧基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3-(乙基磺酰基)苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、1-(噻唑-5-基甲基)-1H-吡唑-4-基、对甲苯基、4-环丙基苯基、4-(乙基磺酰基)苯基、1-(6-乙烯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-氰基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、4-氰基-3-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基、4-氯苯基、1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-基、4-甲基-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-羰基)苯基、4-(异丙基氨基羰基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、3-(甲基磺酰基氨基甲基)苯基、3-(1H-吡唑-5-基)苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基、3-(环丙基甲氧基)苯基、3-(苄氧基)苯基、3-(吗啉代甲基)苯基、3-(苯氧基甲基)苯基、1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基、2-环丙基乙烯基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、1-丙基-1H-吡唑-4-基、1-丁基-1H-吡唑-4-基、1-(2-(苯基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、4-(氨基羰基)苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、3-氟-4-(N-甲基氨基羰基)苯基、1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-丙烯基、3-(甲基羰基氨基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉-4-羰基)苯基、4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基、5-异丙基呋喃-2-基、1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-((1S,3S)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-4-基、3-(1H-吡唑-4-基)苯基、5-溴呋喃-2-基、3-(苯基氨基)苯基、2-甲基噻唑-5-基、3-(苯基乙炔基)苯基、3-苯乙基苯基、1-(3-氟环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-(哌嗪-1-基)苯基、1-(1-氟-2-甲

基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基苯基、4-(吗啉代磺酰基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基、3-(2-羟基丙-2-基)苯基、1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶-4-基、1-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、5-甲氧基羰基吡咯-3-基、3-环丙基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基、5-环丙基-1-异丙基-1H-吡啶-3-基、1-异丙基-5-(甲氧基羰基)吡咯-3-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基、1-异丙基-1H-吡啶-3-基、1-环戊基-5-环丙基-1H-吡啶-3-基、1-环戊基-3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-环戊基-1H-吡啶-3-基、1-异丙基-1H-吡啶-5-基、1-异丙基-5-(N-甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-异丙基-5-(N,N-二甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-5-基、1-乙基-1H-吡啶-3-基、3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(2-氧代-3-苯基吡咯烷-1-基)苯基、3-((E)-苯乙烯基)苯基、3-(3-氰基苯基)苯基、3-(3-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基、3-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基或3-(4-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)苯基。

46. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 为芳基或杂芳基,其中芳基和杂芳基各自被一个或多个基团 $R^x$ 任选地取代,条件为 $R^3$ 不是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、硝基苯基或丙基异噁唑。

47. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 为被 $R^x$ 任选地取代的吡啶-4-基。

48. 如权利要求33至47中任一项所述的化合物,其中 $R^x$ 为被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基: $R^{xa}$ 、氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 以及 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 。

49. 如权利要求33至47中任一项所述的化合物,其中 $R^x$ 为被 $R^{xa}$ 任选地取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

50. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中 $R^3$ 为1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-4-基、5-氟-1H-吡啶-4-基、1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-[1-(N-甲基氨基羰基)-1,1-二甲基甲基]-1H-吡啶-4-基、5-氟-1-异丙基-1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基、1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-((6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、3-碘苯基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、1H-咪唑-2-基、5-苯基噁唑-2-基、1-环己基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、联苯基-3-基、3-((4-氟苯基)氨基)苯基、3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(甲基羰基氨基)-5-苯基苯基、3-呋喃基、苯并呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-3-基、5-环丙基呋喃-2-基、2-甲基呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、呋喃-2-基、5-苯基呋喃-2-基、1-异丙基-1H-吡啶-4-基、噁唑-5-基、5-甲基吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、4-苯基呋喃-2-基、2-氟苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟苯基、1-苄基-1H-吡啶-4-基、5-氯吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、4-(羟甲基)呋喃-2-基、3-氰基苯基、2,5-二氢呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、5-甲基呋喃-2-基、5-(羟甲基)呋喃-2-基、3-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、吡啶-3-基、1-

(甲基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-环戊基-1H-吡啶-4-基、1-(噻吩-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基、3-氯-4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-环己基-1H-吡啶-4-基、1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-环丁基-1H-吡啶-4-基、1-(仲丁基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、1-(环丙基磺酰基)-1H-吡啶-3-基、1-(环丙烷羰基)-1H-吡啶-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-苯乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(叔丁基)-1H-吡啶-4-基、3,4-二甲基苯基、3-氯-4-乙氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、2-甲基苯并[d]噻唑-5-基、1-(2-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-苯甲酰基-1H-吡啶-4-基、1-二苯甲基-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(环己基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、苯并呋喃-2-基、5-乙基呋喃-2-基、1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(萘-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、3-苯氧基苯基、苯基乙炔基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-甲氧基-4-甲基苯基、1-(噻唑-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(甲氧基羰基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-氰基-4-甲基苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-异丁基-1H-吡啶-4-基、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基、1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基乙基)-1H-吡啶-4-基、4-环丙基呋喃-2-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3-氟-4-(氨基羰基)苯基、3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、5-氟-3-(氨基羰基)苯基、3-(羟基甲基)-4-甲氧基苯基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、3-溴苯基、3-(1-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(1-异丙基吡啶-4-基)苯基、4-苯基苯基、4-(4-氟苯氨基)苯基、3-(叔丁氧基羰基氨基)苯基、1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(乙酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二氯苯基、2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、1-(叔戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(2-吗啉代乙基)苯基、3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基、1-(1-(噻唑-4-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基羰基-4-氯苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基、4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二氟苯基、4-联苯基、3-氯-5-氟苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-(氨基羰基)苯基、4-(环丙基甲氧基)苯基、2-氟-5-(苄氧基羰基)苯基、3-(1H-吡啶-1-基)苯基、1-(2-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基、4-(2-羟基丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、6-苯氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-4-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、3-氨基-5-氰基苯基、1-(四氢呋喃-3-基、3-(N-乙基氨基羰基)苯基、3-(氨基羰基甲基)苯基、6-苯

基吡啶-3-基、1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙酰基-2,5-二氢-1H-吡啶-3-基、1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-2,5-二氢-1H-吡啶-3-基、1-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-1H-吡啶-4-基、2,5-二氢-1H-吡啶-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡啶-3-基、4-氯-3,5-二甲基苯基、4-氰基-3-甲基苯基、1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基、3,4-双(三氟甲基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲基)苯基、1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(N-环己基氨基羰基)苯基、4-吗啉代苯基、4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-甲基苯基、3-(甲基磺酰基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉代甲基)苯基、3-吗啉代苯基、1-(2-(乙烯基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-4-甲基苯基、3-乙氧基苯基、3-(羟基甲基)苯基、1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-苯乙氧基苯基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-(2-(乙烯基磺酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(苯基氨基)苯基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、4-(苄氧基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3-(乙基磺酰基)苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、1-(噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基、对甲苯基、4-环丙基苯基、4-(乙基磺酰基)苯基、1-(6-乙烯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡啶-3-基、1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、4-氰基-3-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基、4-氯苯基、1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡啶-4-基、4-甲基-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-羰基)苯基、4-(异丙基氨基羰基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、3-(甲基磺酰基氨基甲基)苯基、3-(1H-吡啶-5-基)苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-4-基、3-(环丙基甲氧基)苯基、3-(苄氧基)苯基、3-(吗啉代甲基)苯基、3-(苯氧基甲基)苯基、1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2-环丙基乙烯基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、1-丙基-1H-吡啶-4-基、1-丁基-1H-吡啶-4-基、1-(2-(苯基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(氨基羰基)苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、3-氟-4-(N-甲基氨基羰基)苯基、1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-丙烯基、3-(甲基羰基氨基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉-4-羰基)苯基、4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基、5-异丙基呋喃-2-基、1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-((1S,3S)-3-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、5-溴呋喃-2-基、3-(苯基氨基)苯基、2-甲基噻唑-5-基、3-(苯基乙炔基)苯基、3-苯乙基苯基、1-(3-氟环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-(哌嗪-1-基)苯基、1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基苯基、4-(吗啉代磺酰基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基、3-(2-羟基丙-2-基)苯基、1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶-4-基、1-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、5-甲氧基羰基吡咯-3-基、3-环丙基-1-异丙基-1H-吡啶-5-

基、5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-3-基、1-异丙基-5-(甲氧基羰基)吡咯-3-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-异丙基-1H-吡唑-3-基、1-环戊基-5-环丙基-1H-吡唑-3-基、1-环戊基-3-环丙基-1H-吡唑-5-基、1-环戊基-1H-吡唑-3-基、1-异丙基-1H-吡唑-5-基、1-异丙基-5-(N-甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-异丙基-5-(N,N-二甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡唑-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡唑-5-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(2-氧代-3-苯基吡咯烷-1-基)苯基、3-((E)-苯乙烯基)苯基、3-(3-氰基苯基)苯基、3-(3-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基、3-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基或3-(4-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)苯基。

51. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为被R<sup>x</sup>取代的吡唑-4-基。

52. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为被以下各项取代的苯基:氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>,其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>或被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基的基团任选地取代。

53. 如权利要求33至47中任一项所述的化合物,其中R<sup>x</sup>为C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>的基团任选地取代。

54. 如权利要求33至47中任一项所述的化合物,其中R<sup>x</sup>选自C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>,其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基的基团任选地取代,所述C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代。

55. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为被氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N

(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>取代的杂芳基；其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>以及-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>；并且其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基的基团任选地取代，所述C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代。

56. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>为被氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>取代的5元杂芳基；其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>和-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>的基团任选地取代；并且其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基的基团任选地取代，所述C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代。

57. 如权利要求33至40中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>为被氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>取代的苯基；其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>和-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>的基团任选地取代；并且其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>V</sup>、-S-R<sup>V</sup>、-O-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-R<sup>V</sup>、-C(O)-O-R<sup>V</sup>、-S(O)-R<sup>V</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>、-C(O)-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-C(O)-OR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)-R<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>V</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基的基团任选地取代，所述C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代。

58. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成

被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代的环己基环。

59. 如权利要求33至36中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代的苯基环。

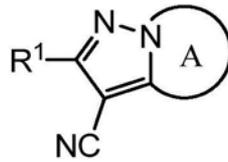
60. 如权利要求33至56中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>为H、甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、2-羟基乙基、2-(二甲基氨基)乙基、苯基、苄基或2-甲氧基乙基。

61. 如权利要求33至41中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成杂环基。

62. 一种如实施例1-432中任一项所描述的式(I)化合物或其盐。

63. 一种如实施例1-457中任一项所描述的式(I)化合物或其盐。

64. 一种组合物,其包含式I化合物:



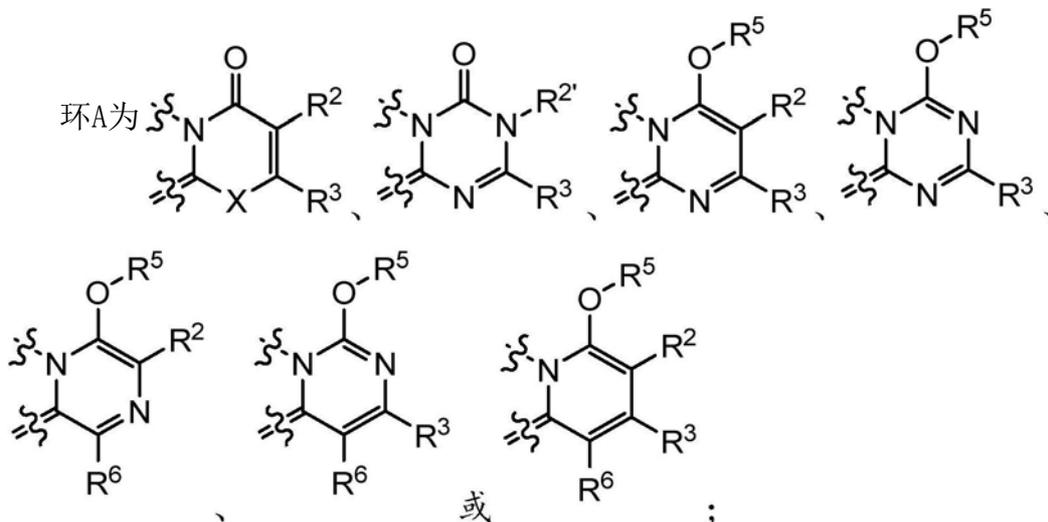
I

或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-;

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R;或者:

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环;

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R;或者:

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环;并且

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

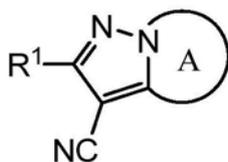
$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环;或者

如权利要求1至63中任一项所描述的化合物或其药学上可接受的化合物,以及药学上可接受的佐剂、载体或赋形剂。

65. 根据权利要求64所述的组合物,其与其他治疗剂组合。

66. 根据权利要求65所述的组合物,其中所述其他治疗剂为化学治疗剂。

67. 一种用于抑制生物样品中2-酮戊二酸依赖型酶或其突变体活性的方法,所述方法包括将所述生物样品与式I化合物:



I

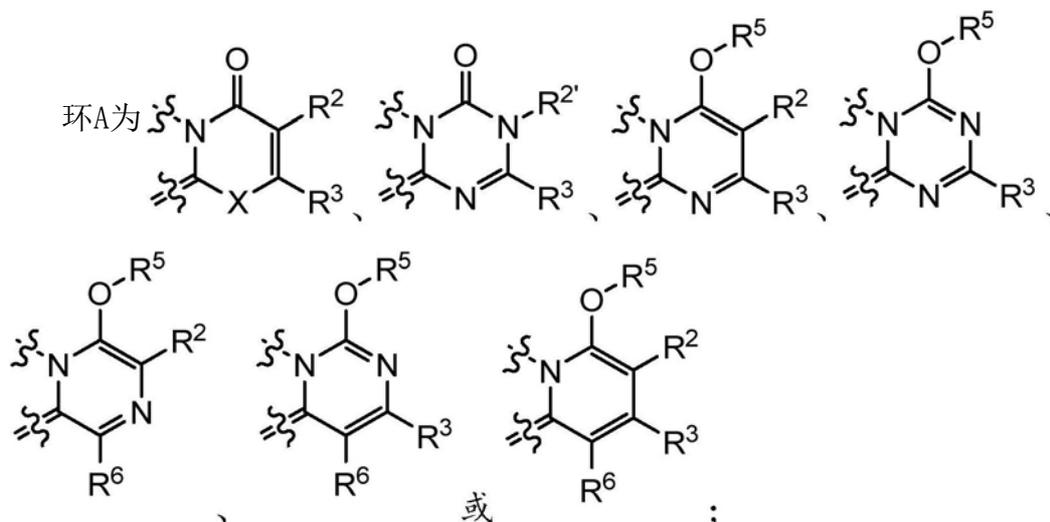
或其盐接触的步骤,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)

$C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团： $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个R'独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂

原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环;或者

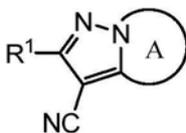
与如权利要求1-63中任一项所描述的化合物或其盐接触的步骤。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述2-酮戊二酸依赖型酶为含有Jumonji结构域的蛋白质。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJD2亚族成员。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述JMJD2亚族成员为GASC1。

71. 一种用于抑制在患者中活跃的2-酮戊二酸依赖型酶或其突变体的活性的方法,其包括向所述患者施用式I化合物:



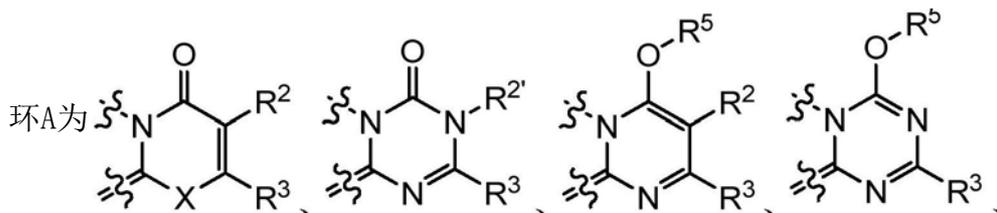
I

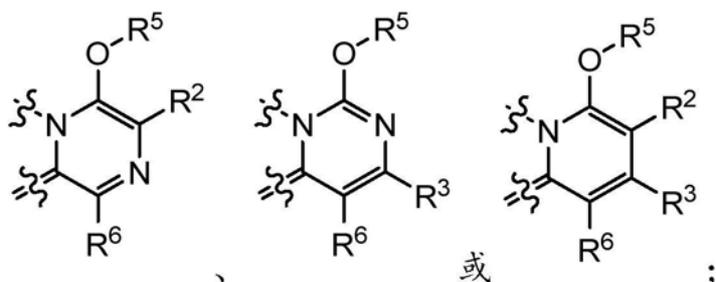
或其药学上可接受的盐的步骤,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;





$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

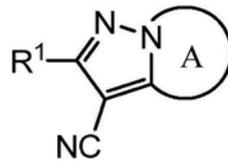
与如权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触的步骤。

72. 如权利要求71所述的方法，其中所述2-酮戊二酸依赖型酶为含有Jumonji结构域的蛋白质。

73. 如权利要求72所述的方法，其中所述含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJD2亚族成员。

74. 如权利要求73所述的方法，其中所述JMJD2亚族成员为GASC1。

75. 一种用于在有需要的患者中治疗GASC1介导的病症的方法，所述方法包括向所述患者施用式I化合物：



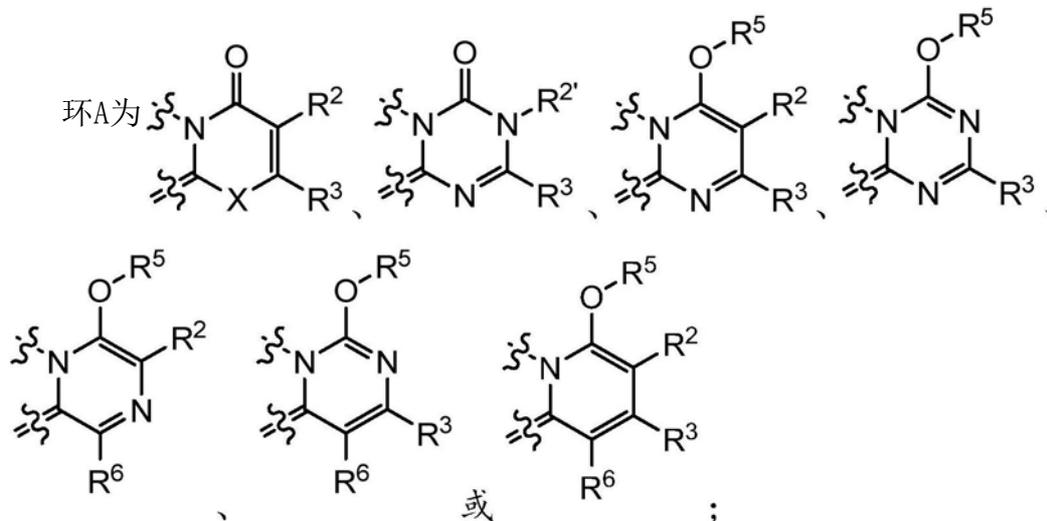
I

或其药学上可接受的盐的步骤,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:  $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个 $R'$ 独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^2$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N( $R^4$ )-、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N( $R'$ )<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(O)R、-N( $R'$ )C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>；或者：

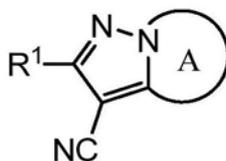
$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

76. 根据权利要求75所述的方法，其中所述病症为癌症。

77. 根据权利要求76所述的方法，其中所述癌症为乳腺癌、食道癌、前列腺癌或肺癌。

78. 一种用于抑制活跃于患者中的JARID家族酶或其突变体的活性的方法，其包括向所述患者施用式I化合物：



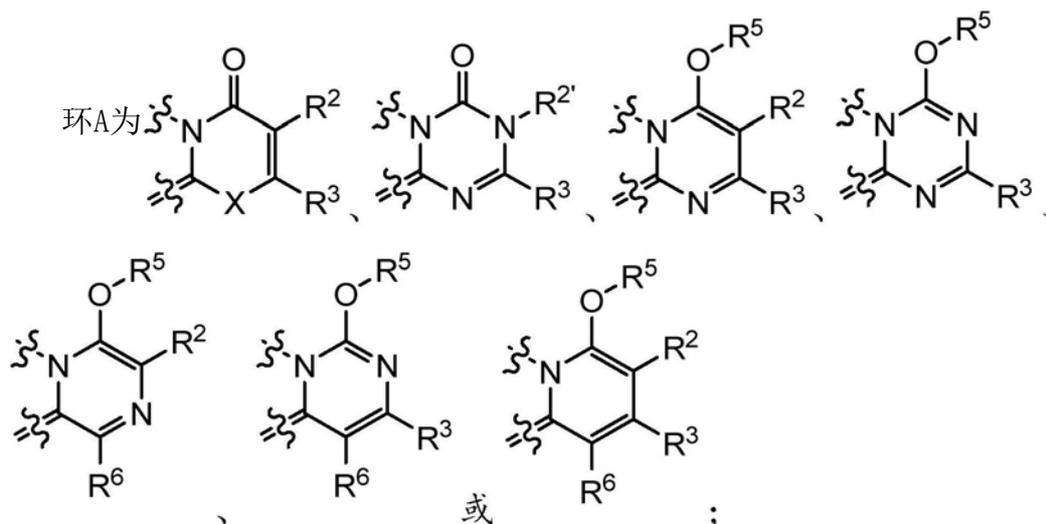
I

或其药学上可接受的盐的步骤，其中：

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N( $R'$ )<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(O)R、-N( $R'$ )C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团：C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $R'$ 独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NN(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')$ <sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NN(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')$ <sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；

$X$ 为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

$R^4$ 是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

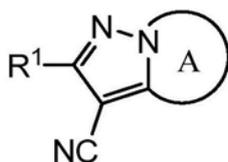
$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')N(R')$ <sub>2</sub>、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NN(R')$ <sub>2</sub>、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')$ <sub>2</sub>、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')$ <sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和或芳香稠环；或

如权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

79. 一种用于在有需要的患者中治疗JARID介导的病症的方法，所述方法包括向所述患者施用式I化合物：



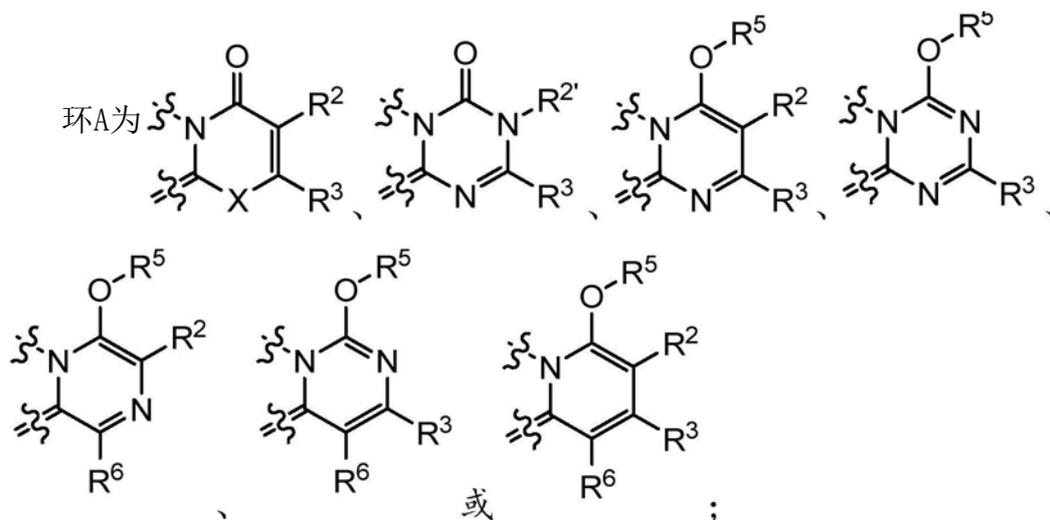
I

或其药学上可接受的盐的步骤,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N( $R^4$ )-、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

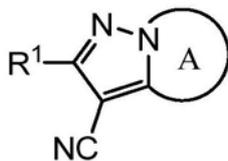
$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N( $R'$ )<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(O)R、-N( $R'$ )C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

80. 根据权利要求79所述的方法，其中所述病症为黑素瘤或乳腺癌。

81. 一种增加包括细胞毒性剂的癌症治疗在个体中功效的方法，其包括向所述个体施用(a)有效量的式I化合物：



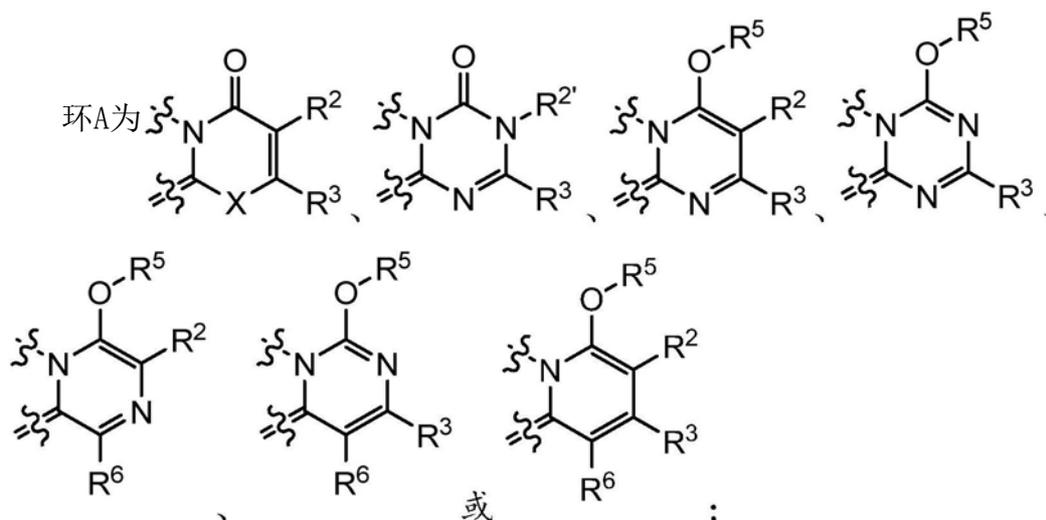
I

或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N( $R'$ )<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(O)R、-N( $R'$ )C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团：C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $R'$ 独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

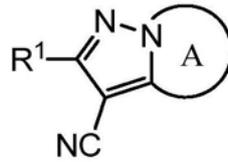
$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；

和(b)有效量的所述细胞毒性剂。

82. 一种治疗患有癌症的个体的方法，所述个体具有增加的对细胞毒性剂产生抗药性

的可能性,所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的式I化合物:



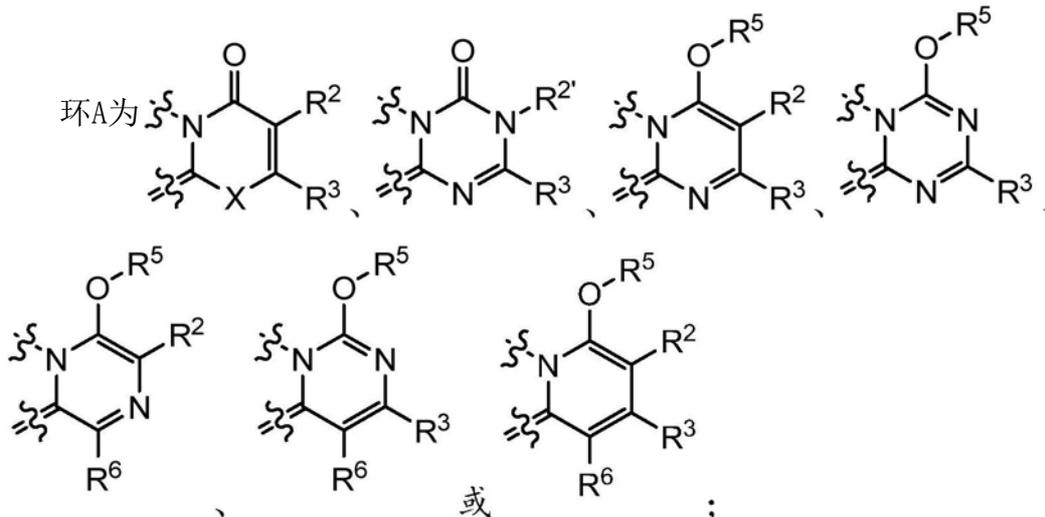
I

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN

$(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

$R^4$ 为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

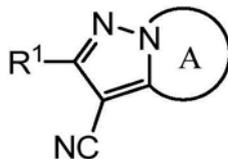
$R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；

和(b)有效量的所述细胞毒性剂。

83. 一种治疗个体的癌症的方法，其包括向所述个体施用(a)有效量的式I化合物：



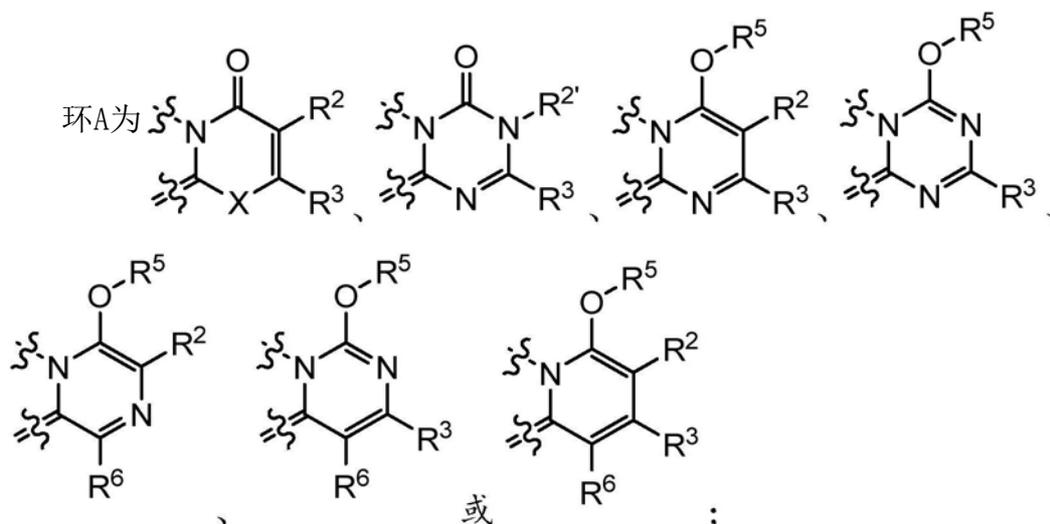
I

或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团： $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $R'$ 独立地为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^{2'}$ 是-R、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和、部分不饱和或芳香稠环;

X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-;

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R;或者:

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环;

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R;或者:

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和、部分不饱和或芳香稠环;以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和、部分不饱和或芳香稠环;或者

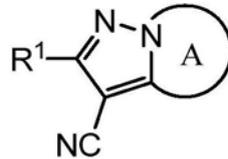
如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;

和(b)细胞毒性剂。

84. 如权利要求83所述的方法,其中如权利要求1至63中任一项所述的式(I)化合物或

其药学上可接受的盐和细胞毒性剂各自的量能有效增加癌症敏感性的时间和/或延缓细胞对细胞毒性剂产生抗药性。

85. 一种增加包括细胞毒性剂的癌症治疗在个体中的功效的方法,其包括向所述个体施用有效量的式I化合物:



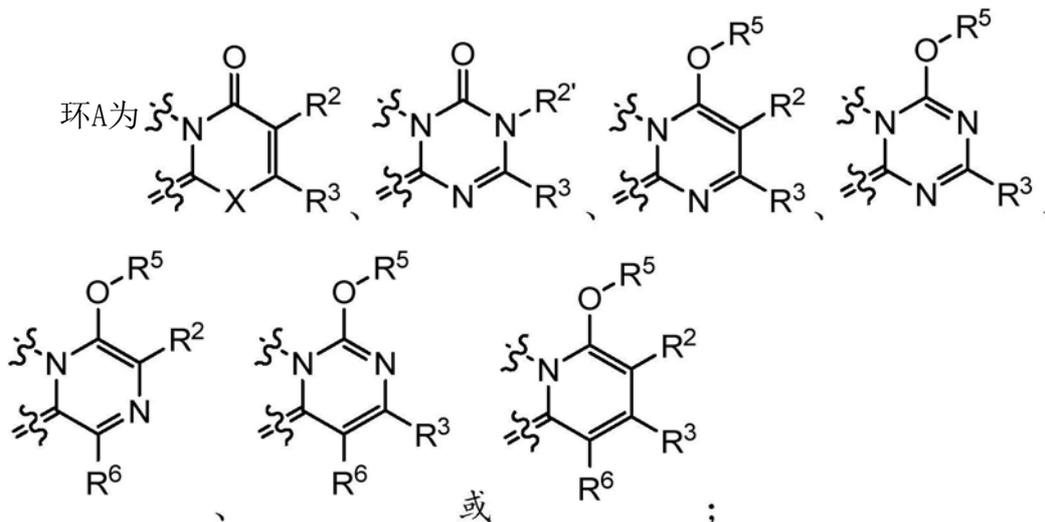
I

或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环;

$R^2$  为  $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^2$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

X为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ;

$R^4$ 为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ;或者:

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环;

$R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ;或者:

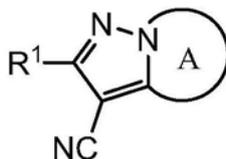
$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;以及

$R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

86. 一种治疗个体的癌症的方法,其中癌症治疗包括向所述个体施用(a)有效量的式I化合物:



I

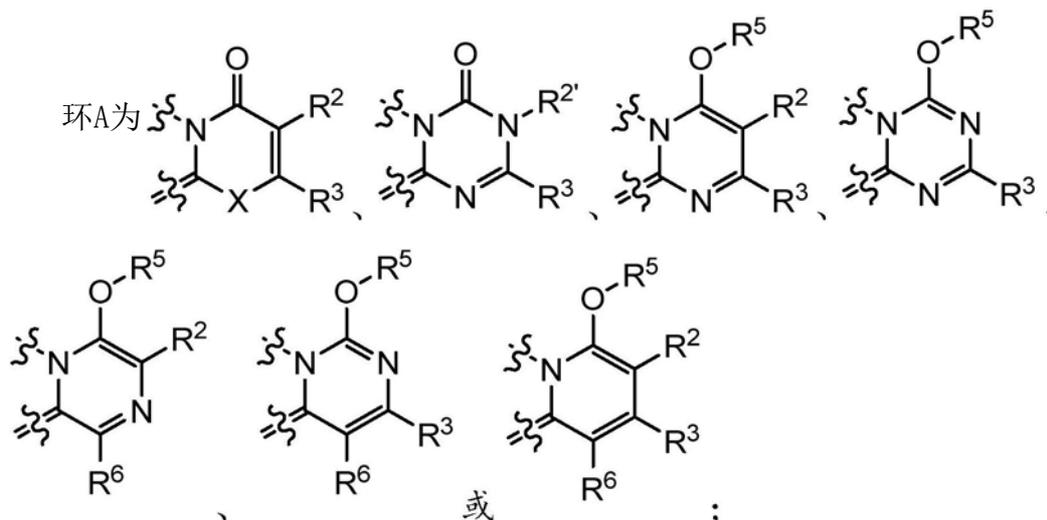
或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团: $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个 $R'$ 独立地为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形

成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

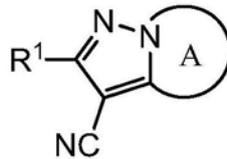
$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；以及

(b)细胞毒性剂，其中所述癌症治疗与包括施用没有(缺少)所述化合物或其药学上可

接受的盐的有效量的所述细胞毒性剂的标准治疗相比具有增加的功效。

87. 一种延缓和/或预防个体中癌症对细胞毒性剂产生抗药性的方法,其包括向所述个体施用有效量的式I化合物:



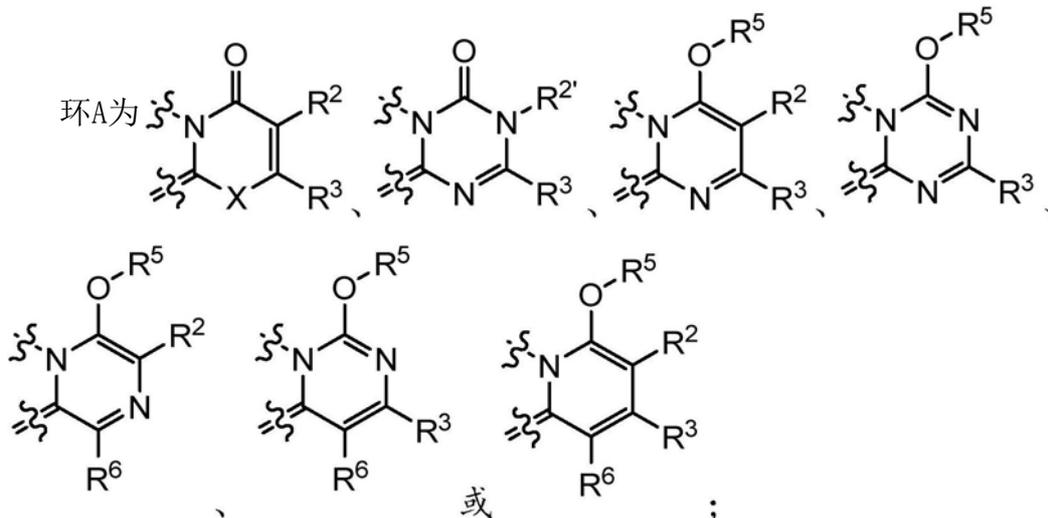
I

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个 $R'$ 独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2'$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)$

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ；或者：

$\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

$\text{R}^4$ 为 $-\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ；或者：

$\text{R}^4$ 和 $\text{R}^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$\text{R}^5$ 为 $\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ ；或者：

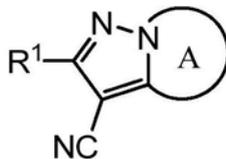
$\text{R}^5$ 和 $\text{R}^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$\text{R}^6$ 为 $-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ；或者：

$\text{R}^6$ 和 $\text{R}^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

88. 一种治疗患有癌症的个体的方法，所述个体具有增加的对细胞毒性剂产生抗药性的可能性，所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的式I化合物：



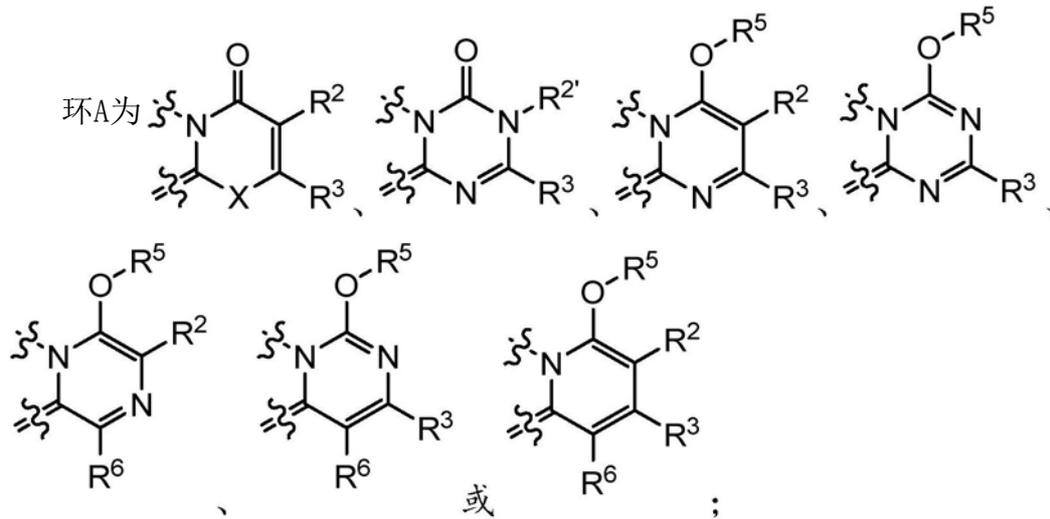
I

或其药学上可接受的盐，其中：

$\text{R}^1$ 为 $-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}'))\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团： $\text{C}_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $\text{R}'$ 独立地为 $-\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 或者在同一氮上的两个 $\text{R}'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 是-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

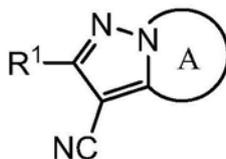
$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；以及

(b)有效量的所述细胞毒性剂。

89. 一种增加患有癌症个体对细胞毒性剂的敏感性的方法，其包括向所述个体施用有

效量的式I化合物：



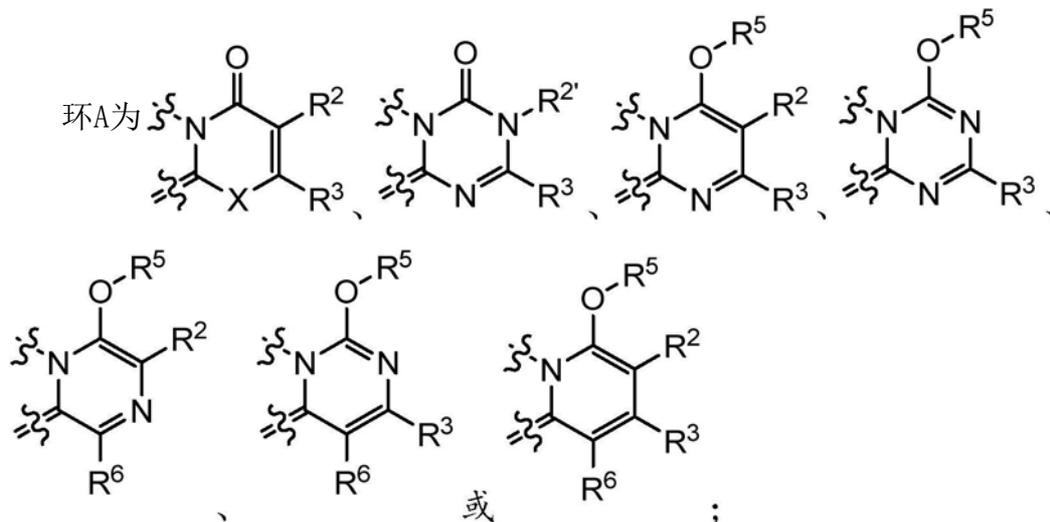
I

或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团： $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $R'$ 独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；

$R^2$ 是-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；

$(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

$R^4$ 为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

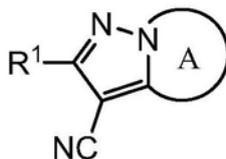
$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

90. 一种延长在患有癌症个体中癌症治疗剂敏感性的时间的方法，其包括向所述个体施用有效量的式I化合物：



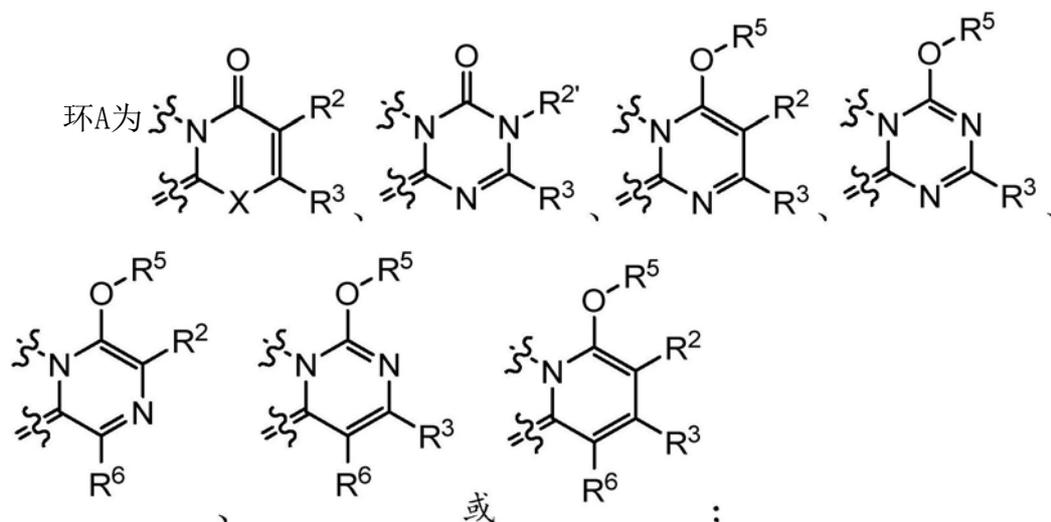
I

或其药学上可接受的盐，其中：

$R^1$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团： $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个 $R'$ 独立地为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

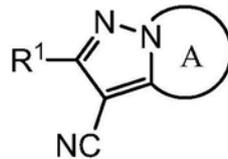
$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

91. 一种延长患有癌症的个体对癌症治疗的响应的持续时间的方法，其包括向所述个体施用有效量的式I化合物：



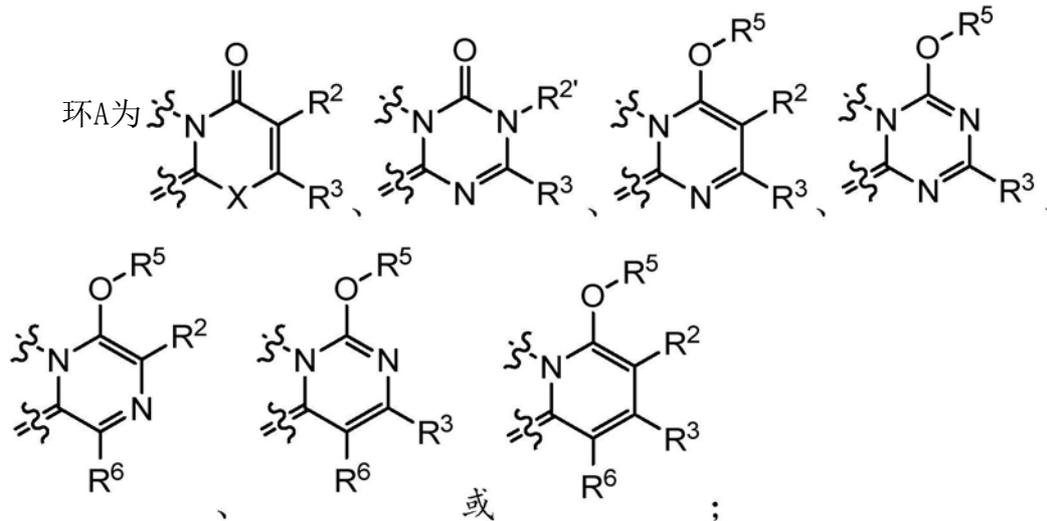
I

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:  $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个 $R'$ 独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

$R^{2'}$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N( $R^4$ )-、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、-N( $R'$ )<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(O)R、-N( $R'$ )C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R'$ )SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )N( $R'$ )<sub>2</sub>、-N( $R'$ )C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R'$ )<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N( $R'$ ))N( $R'$ )<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

92. 如权利要求84、85、87和89中任一项所述的方法，其中所述方法还包括(b)向所述个体施用有效量的所述细胞毒性剂。

93. 如权利要求81至92中任一项所述的方法，其中所述细胞毒性剂为化学治疗剂。

94. 如权利要求93所述的方法，其中所述化学治疗剂为紫杉烷。

95. 如权利要求94所述的方法，其中所述紫杉烷为紫杉醇或多西他赛。

96. 如权利要求93所述的方法，其中所述化学治疗剂为铂类药物。

97. 如权利要求81至92中任一项所述的方法，其中所述细胞毒性剂选自：抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促细胞凋亡剂、LDH-A抑制剂；脂肪酸生物合成抑制剂；细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂；以及癌症代谢抑制剂。

98. 如权利要求93所述的方法，其中所述化学治疗剂为EGFR拮抗剂。

99. 如权利要求98所述的方法，其中所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐。

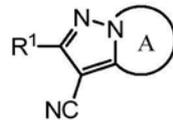
100. 如权利要求93所述的方法，其中所述化学治疗剂为RAF抑制剂。

101. 如权利要求100所述的方法，其中所述RAF抑制剂为BRAF和/或CRAF抑制剂。

102. 如权利要求100所述的方法，其中所述RAF抑制剂为维罗非尼。

103. 如权利要求93所述的方法，其中所述化学治疗剂为PI3K抑制剂。

104. 一种治疗个体中的增殖性病症的方法，其包括向所述个体施用有效量的式I化合物：



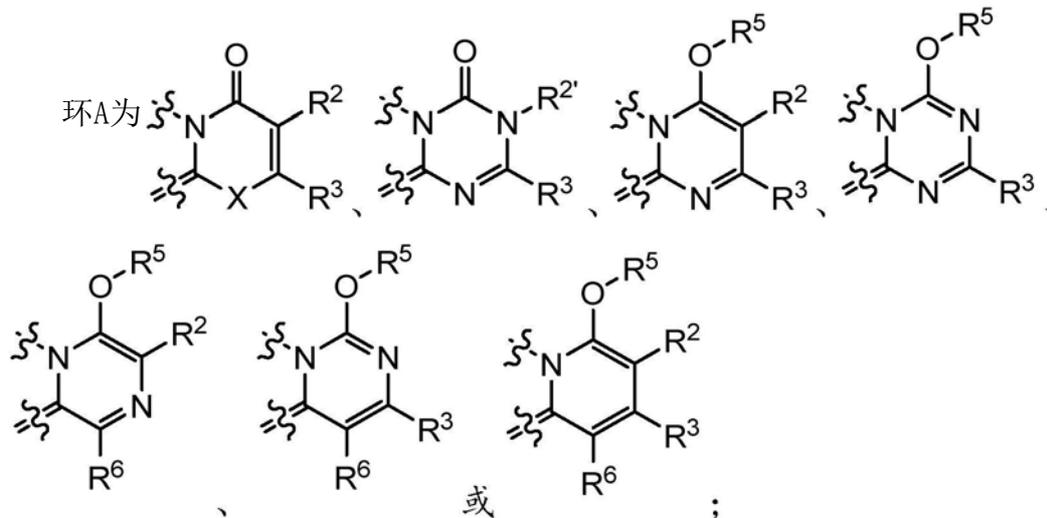
I

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环;

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>;或者:

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的

杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-；

R<sup>4</sup>为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

R<sup>5</sup>为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

R<sup>5</sup>和R<sup>2</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

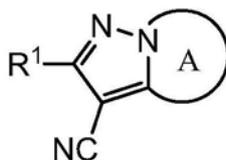
R<sup>6</sup>为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

105. 如权利要求104所述的方法，其中所述增殖性病症为肺癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌和/或乳腺癌。

106. 一种式I化合物：



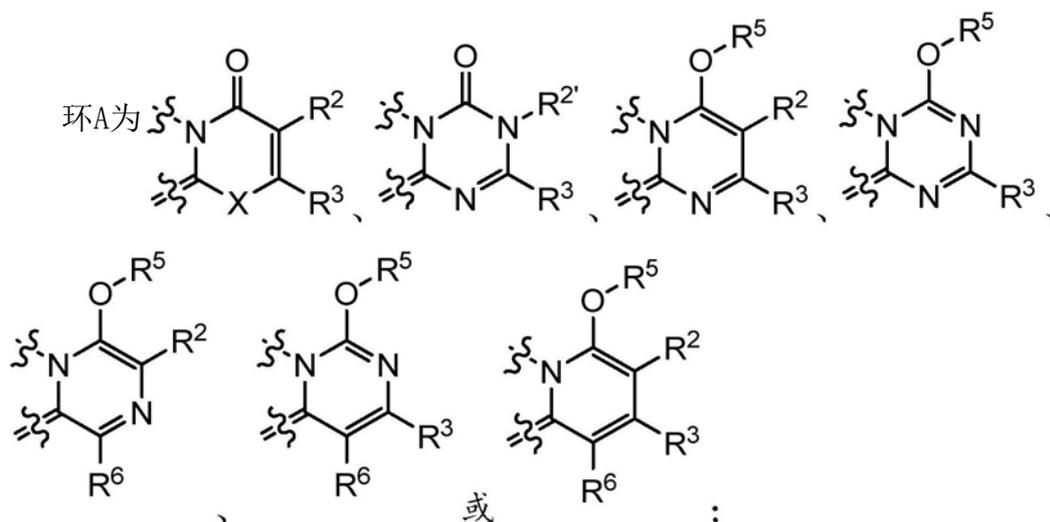
I

或其药学上可接受的盐，其中：

R<sup>1</sup>为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团：C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^{2'}$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为 $-N(R^4)-$ 、-O-或-S-；

$R^4$ 为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R；或者：

$R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$ 为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R；或者：

$R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

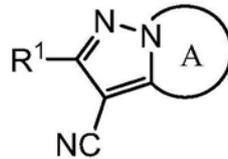
$R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；

用于医学治疗中。

107. 一种式I化合物：



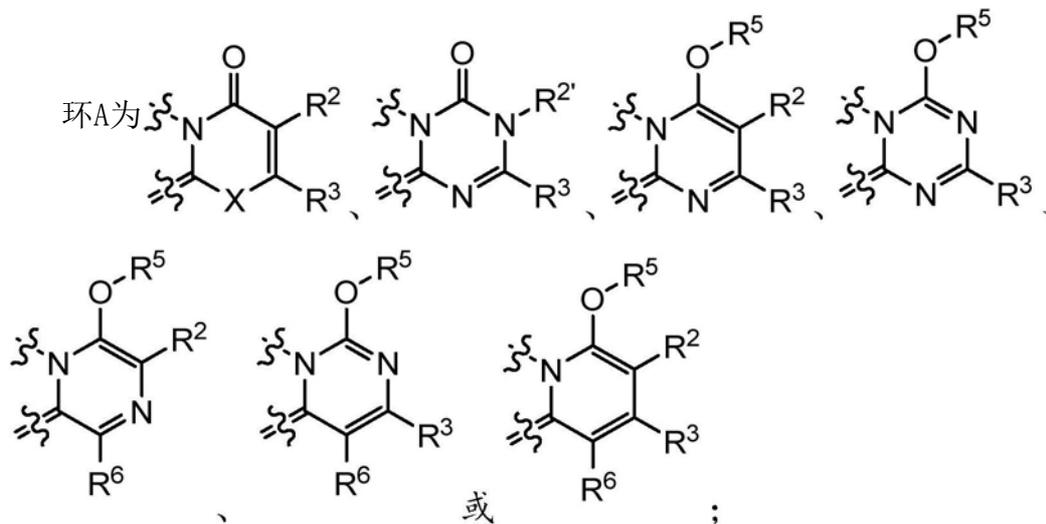
I

或其药学上可接受的盐、其中：

$R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；

每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团：C<sub>1-6</sub>脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和的碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环；



$R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

$R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')$ <sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；或者：

$R^{2'}$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；

X为  $-N(R^4)-$ 、 $-O-$  或  $-S-$ ；

$R^4$  为  $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$  或  $-S(O)_2R$ ；或者：

$R^4$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

$R^5$  为  $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$  或  $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

$R^5$  和  $R^2$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；以及

$R^6$  为  $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

$R^6$  和  $R^3$  与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环；或者

如权利要求1至63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；

用于预防性或治疗性治疗增殖性病征。

## 吡唑并化合物及其用途

## 发明领域

[0001] 本发明涉及适用作组蛋白脱甲基酶抑制剂的化合物。

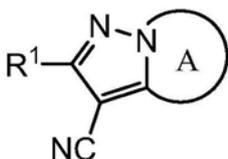
[0002] 发明背景

[0003] 将30亿个人类基因组的核苷酸包装于细胞核中需要巨大的压实。为了实现此目的,将我们染色体中的DNA缠绕在称作组蛋白的蛋白质线轴周围,以形成被称作染色质的致密重复的蛋白质/DNA聚合物:用于基因调控所限定的模板。远非仅用作包装模块,染色质模板形成得到新的理解且至关重要的称作表观遗传调控的一组基因调控机制的基础。通过赋予组蛋白和DNA各种各样的特定化学修饰,表观遗传调节剂调整基因组的结构、功能以及可访问性,从而对基因表达发挥巨大影响。最近已鉴定出数百个表观遗传效应器,其中许多为染色质结合酶或染色质修饰酶。值得注意的是,越来越多的这些酶已经与各种病症如神经变性病症、代谢疾病、炎症以及癌症相关联。因此,针对这类新兴的基因调控酶的治疗剂提供了治疗人类疾病的新方法。

[0004] 此外,相对快速获得的对抗癌药物的抗药性仍然是癌症治疗成功的主要障碍。阐明这种抗药性的分子基础的大量努力已经揭示各种机制,包括药物外排、目标的药物结合-缺陷型突变体的获得、替代存活路径的接合以及表观遗传变化。在选自药物治疗期间的肿瘤细胞群中已经发现罕见的、随机的、赋予抗性的遗传变化。参见Sharma等,Cell 141(1): 69-80(2010)。发现组蛋白脱甲基酶的KDM5/JARID1家族能发挥抗癌性作用。人类脱甲基酶的KDM5/JARID1家族包含四个成员:KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D。KDM5家族成员包含五个保守结构域:JmjN、ARID、JmjC、PHD和C<sub>5</sub>HC<sub>2</sub>锌指。KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D的氨基酸序列为已知的且可公开获得的,例如,参见UniProtKB/Swiss-Prot(参见例如,KDM5A(例如,P29375-1和P29375-2)、KDM5B(例如,Q9UGL1-1和Q9UGL1-2)、KDM5C(例如,P41229-1、P41229-2、P41229-3以及P41229-4)和KDM5D(例如,Q9BY66-1、Q9BY66-2和Q9BY66-3)。目前需要用于治疗过度增殖性疾病、防止抗药性和/或用于改善其他癌症治疗(例如,靶向治疗、化疗和放射治疗)功效的抑制KDM5脱甲基酶的化合物。

[0005] 发明概述

[0006] 现在已经发现本发明的化合物及其药学可接受的组合物可有效作为组蛋白脱甲基化的抑制剂,其包括2-酮戊二酸依赖性酶如含有Jumonji结构域的蛋白质、蛋白质的H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶家族成员和/或组蛋白脱甲基酶的JARID亚族成员。此类化合物具有式I:



[0007]

I

[0008] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>和环A为如本文所定义和描述的。

[0009] 所提供的化合物及其药学上可接受的组合物适用于治疗与通过由组蛋白脱甲基酶(如2-酮戊二酸依赖型酶、含有Jumonji结构域的蛋白质、蛋白质的H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶家族成员和/或酶的JARID亚族成员)介导的事件所引发的异常细胞反应相关的各种疾病、病症或病状。这些疾病、病症或病状包括本文描述的那些。

[0010] 所提供的化合物还适用于研究生物学和病理学现象中的组蛋白脱甲基酶(如2-酮戊二酸依赖型酶、含有Jumonji结构域的蛋白质、蛋白质的H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶家族成员和/或酶的JARID亚族成员)、研究由这些组蛋白脱甲基酶介导的细胞内信号转导途径以及比较性评价这些和其他组蛋白脱甲基酶的新抑制剂。

[0011] 另一方面包括组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的佐剂、载体或赋形剂。

[0012] 另一方面包括用于治疗与KDM5活性相关的疾病、病症或病状的化合物或组合物。这些疾病、病症或状况包括本文描述的那些。

[0013] 另一方面包括式(I)化合物及其盐。

[0014] 另一方面包括含有式(I)化合物或其盐的药物组合物。

[0015] 另一方面包括一种治疗与KDM5活性相关的疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0016] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在治疗中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗中的用途。

[0017] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。

[0018] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药物中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药物中的用途。

[0019] 另一方面包括一种提高含有癌症治疗剂的癌症治疗的疗效的方法,其包括向患者施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的癌症治疗剂。

[0020] 另一方面包括一种治疗患有癌症的个体的方法,所述个体具有增加的对癌症治疗剂产生抗性的可能性,所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的癌症治疗剂。

[0021] 另一方面包括用于研究组蛋白脱甲基酶如KDM5、研究由此类组蛋白脱甲基酶介导的细胞内信号转导途径以及比较性评价这些脱甲基酶的调控剂的化合物。

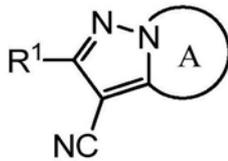
[0022] 另一方面包括一种用于制备式I化合物或其盐的方法。

[0023] 另一方面包括一种本文所公开的适用于制备式(I)化合物或其盐的新合成的中间体。

[0024] 某些实施方案的详述

[0025] 本发明的化合物的概述

[0026] 在某些实施方案中,本发明提供一种式I化合物:



[0027]

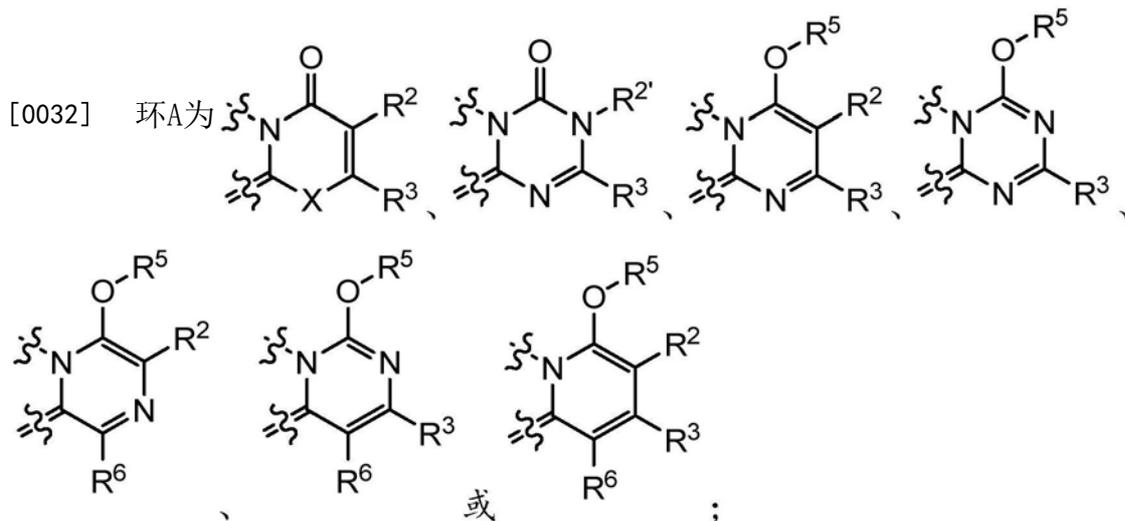
## I

[0028] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0029]  $R^1$ 为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;

[0030] 每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团: $C_{1-6}$ 脂族、苯基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0031] 每个 $R'$ 独立地为-R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或者在同一个氮上的两个 $R'$ 与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环;



[0033]  $R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-R、卤素、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ;或者:

[0034]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环;

[0035]  $R^2$ 为-R、-OR、-SR、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN$

$(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

[0036]  $R^2$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；

[0037] X为 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0038]  $R^4$ 为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-S(O)_2R$ ；或者：

[0039]  $R^4$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环；

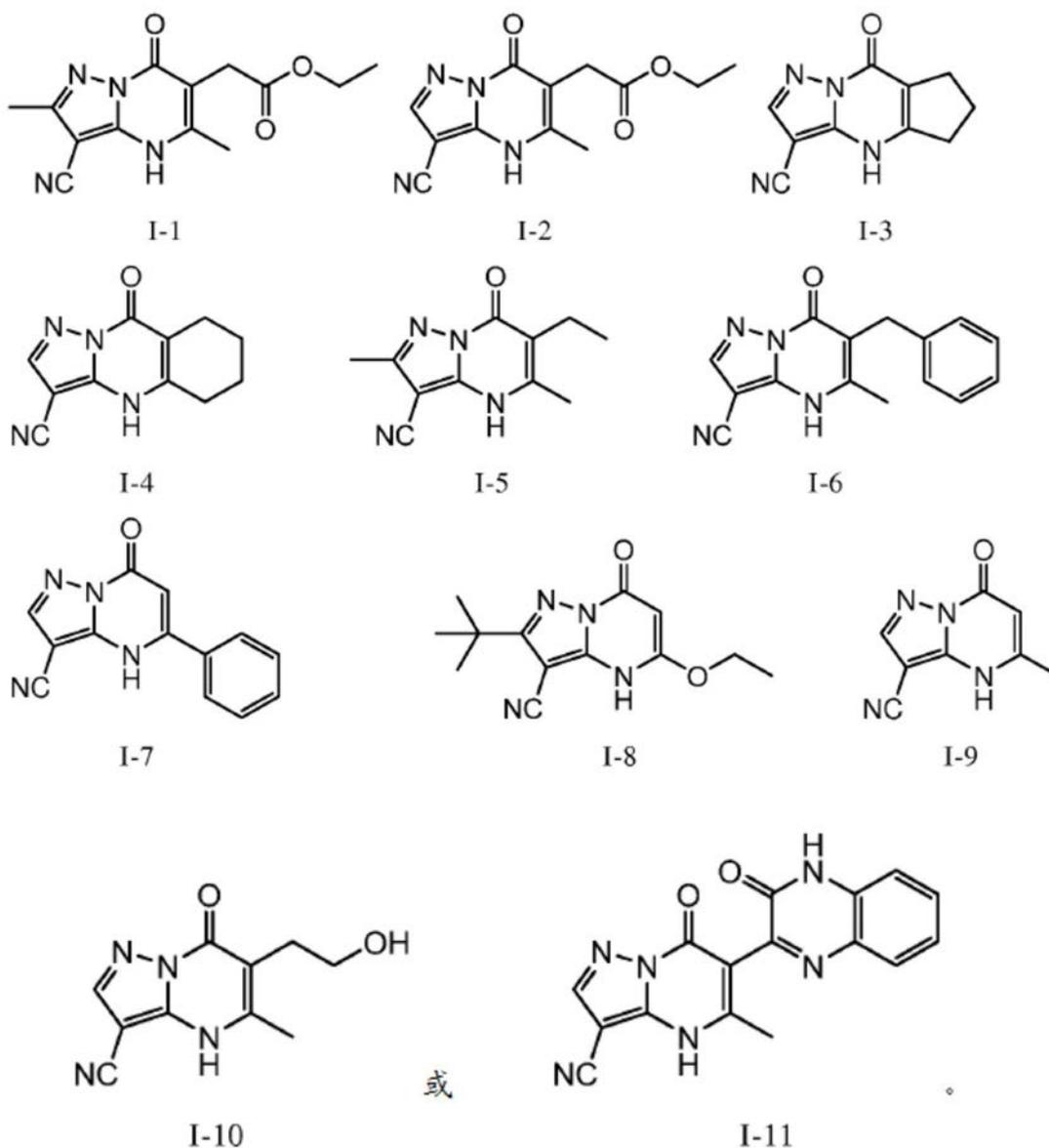
[0040]  $R^5$ 为 $R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 或 $-C(O)CH_2C(O)R$ ；或者：

[0041]  $R^5$ 和 $R^2$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环；以及

[0042]  $R^6$ 为 $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$ 或 $-OC(O)N(R')_2$ ；或者：

[0043]  $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和或芳香稠环。

[0044] 在一些实施方案中，本发明提供了除下列任意一种以外的式I化合物：



## [0046] 化合物和定义

[0047] 具体官能团和化学术语的定义在以下更详细地描述。出于本发明目的,化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面的CAS版元素周期表来识别并且具体官能团通常如其中所描述地来定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987;每篇参考文献的全部内容均以引用方式并入本文。

[0048] 除非另作说明,否则本文所描述的结构也意味着包括所述结构的所有同分异构体(例如,对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、Z和E的双键异构体以及Z和E的构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体)混合物也在本

发明的范围内。除非另作说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式也在本发明的范围内。此外,除非另作说明,否则本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子存在下有所不同的化合物。例如,具有本发明结构(包括氢被氘或氚置换或碳被富含 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -的碳置换)的化合物也在本发明的范围内。例如,这种化合物适用作生物学测定法中的分析工具、探针或用作根据本发明的治疗剂。

[0049] 在一些实施方案中,当优选特定的对映异构体时,所述特定的对映异构体可以大体上无相对映异构体的方式提供,并且还可被称为“光学富集的”。如本文使用的,“光学富集的”意指所述化合物由显著较大比例的一种对映异构体组成。在某些实施方案中,化合物由至少约90重量%的优选对映异构体组成。在其他实施方案中,化合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的优选对映异构体组成。优选对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法从外消旋混合物中分离,所述方法包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶或通过不对称合成来制备。参见例如, Jacques等, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等, *Tetrahedron* 33:2725(1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel 编著, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0050] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任意碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 $\text{NR}^+$ (如在N-取代的吡咯烷基中))中的一个或多个。

[0051] 如在本文使用的,“直接键”或“共价键”是指单键、双键或三键。在某些实施方案中,“直接键”或“共价键”是指单键。

[0052] 如在本文使用的,术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)和碘(碘代,-I)的原子。

[0053] 如在本文使用的,术语“脂族的”或“脂族基团”表示烃部分,其可为直链(即,非支链)、支链或环状(包括稠合、桥连和螺旋稠合多环)并且可为完全饱和的或者可含有一个或多个不饱和单元,但是所述单元不是芳香族。除非另外指明,否则脂族基团含有1-6个碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-4个碳原子,而在其他实施方案中,脂族基团含有1-3个碳原子。合适的脂族基团包括但不限于,直链或支链的烷基、烯基和炔基,以及其杂合物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0054] 如在本文使用的,术语“不饱和”意指一个部分具有一个或多个不饱和单元。

[0055] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“环脂族的”、“碳环”、“碳环基”、“碳环并”或“碳环的”是指如本文描述的饱和或部分不饱和的环状脂族单环或双环的环系统,其具有3至10个成员,其中所述脂族环系统如上文所定义和本文所描述地被任性地取代。环脂族基团包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基以及环辛二烯基。在一些实施方案中,环烷基具有3-6个碳。术语“环脂族的”、“碳环”、“碳环基”、“碳环并”或“碳环的”还包括稠合至一个或多个芳香族或非芳香族环的脂族环,如十氢萘基、四氢萘基,十氢化萘或双环并[2.2.2]辛烷,其中连接基团或连接点是在脂族环上。



基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基以及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环或双环。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基团”或“杂芳族”互换使用,任意这些术语包括任选地取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中所述烷基和杂芳基部分独立地被任选取代。

[0062] 如本文使用的,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且是指饱和的或部分不饱和的并具有除碳原子之外的一个或多个、优选一至四个如上文所定义的杂原子的稳定的4至7元单环或7至10元双环的杂环部分。当涉及杂环的环原子使用时,术语“氮”包括取代的氮。举例来说,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或<sup>+</sup>NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0063] 杂环可在产生稳定结构的任意杂原子或碳原子处连接至其侧基,并且任意环原子可被任选地取代。这类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于,四氢咪唑基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂苄基、氧氮杂苄基、硫氮杂苄基、吗啉代以及奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基(heterocyclic radical)”可在本文中互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合至一个或多个芳基、杂芳基或环脂族环的基团,如二氢吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡啶基、菲啶基、2-氮杂二环[2.2.1]庚基、八氢吡啶基或四氢喹啉基,其中连接基团或连接点是在杂环基环上。杂环基可为单环或双环。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中所述烷基和杂环基部分独立地被任选地取代。

[0064] 如在本文使用的,术语“部分不饱和的”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键但不是芳族的环部分。术语“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环,而不意图包括如本文定义的芳基或杂芳基部分。

[0065] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”为聚亚甲基,即 $-(CH_2)_n-$ ,其中n为正整数,优选1至6、1至4、1至3、1至2、或2至3。取代的亚烷基链为其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基。合适的取代基包括以下对于取代的脂族基团所描述的那些取代基。

[0066] 如在本文描述的,本发明的化合物可含有“任选地取代的”部分。通常,术语“取代”,不论前面有无术语“任选地”,均意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基置换。除非另外指出,否则“任选地取代的”基团可在所述基团的每个可取代位置上具有合适的取代基,并且当任意给定结构中多于一个位置可以被选自指定组的多于一个取代基取代时,所述取代基在每个位置可以相同或不同。本发明预期的取代基的组合优选地为导致形成稳定的或化学可行的化合物的那些组合。如本文使用的,术语“稳定的”是指在经受允许它们生产、检测以及在某些实施方案中允许它们回收、纯化并用于本文公开的一种或多种目的的条件时大致上不会改变的化合物。

[0067] 在“任选地取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^{\ominus}$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^{\ominus}$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\ominus}$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\ominus})_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^{\ominus}$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ,其可被 $R^{\ominus}$ 取代;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,其可被 $R^{\ominus}$ 取代;  $-CH=CHPh$ ,其可被 $R^{\ominus}$ 取代;  $-NO_2$ ;

CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)C(O)R<sup>○</sup>; -N(R<sup>○</sup>)C(S)R<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)C(O)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>○</sup>)C(S)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)C(O)OR<sup>○</sup>; -N(R<sup>○</sup>)N(R<sup>○</sup>)C(O)R<sup>○</sup>; -N(R<sup>○</sup>)N(R<sup>○</sup>)C(O)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>○</sup>)N(R<sup>○</sup>)C(O)OR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R<sup>○</sup>; -C(S)R<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR<sup>○</sup><sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R<sup>○</sup>; -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>○</sup>; -SC(S)SR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -C(S)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -C(S)SR<sup>○</sup>; -SC(S)SR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -C(O)N(OR<sup>○</sup>)R<sup>○</sup>; -C(O)C(O)R<sup>○</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>○</sup>; -C(NOR<sup>○</sup>)R<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R<sup>○</sup>; -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R<sup>○</sup>; -N(R<sup>○</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -N(R<sup>○</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>○</sup>; -N(OR<sup>○</sup>)R<sup>○</sup>; -C(NH)NR<sup>○</sup><sub>2</sub>; -P(O)<sub>-4</sub>R<sup>○</sup>; -P(O)R<sup>○</sup><sub>2</sub>; -OP(O)R<sup>○</sup><sub>2</sub>; -OP(O)(OR<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; SiR<sup>○</sup><sub>3</sub>; -(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基)O-N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; 或-(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基)C(O)O-N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>, 其中每个R<sup>○</sup>可如以下定义地被取代并且独立地为氢、C<sub>1-6</sub>脂族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环, 或者尽管有以上定义, 但是两个独立出现的R<sup>○</sup>与它们之间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或多环, 其可如以下定义地被取代。

[0068] R<sup>○</sup>(或两个独立出现的R<sup>○</sup>与它们之间的原子一起形成的环)上的合适的单价取代基独立地为卤素、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>●</sup>、-(卤代R<sup>●</sup>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sup>●</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR<sup>●</sup>)<sub>2</sub>; -O(卤代R<sup>●</sup>)、-CN、-N<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R<sup>●</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR<sup>●</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR<sup>●</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR<sup>●</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sup>●</sup><sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SiR<sup>●</sup><sub>3</sub>、-OSiR<sup>●</sup><sub>3</sub>、-C(O)SR<sup>●</sup>、-(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基)C(O)OR<sup>●</sup>或-SSR<sup>●</sup>, 其中每个R<sup>●</sup>未被取代或当前面有“卤代基”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自C<sub>1-4</sub>脂族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R<sup>○</sup>的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括=O和=S。

[0069] “任选地取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括以下: =O、=S、=NNR<sup>\*</sup><sub>2</sub>、=NNHC(O)R<sup>\*</sup>、=NNHC(O)OR<sup>\*</sup>、=NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>\*</sup>、=NR<sup>\*</sup>、=NOR<sup>\*</sup>、-O(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-或-S(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>S-, 其中每个独立出现的R<sup>\*</sup>选自氢、可如以下定义地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族或未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选地取代的”基团的邻近可取代碳结合的合适的二价取代基包括:-O(CR<sup>\*</sup>)<sub>2-3</sub>O-, 其中每个独立出现的R<sup>\*</sup>选自氢、可如以下定义地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族或未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0070] 在R<sup>\*</sup>的脂族基上的合适的取代基包括卤素、-R<sup>●</sup>、-(卤代R<sup>●</sup>)、-OH、-OR<sup>●</sup>、-O(卤代R<sup>●</sup>)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>●</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>●</sup>、-NR<sup>●</sup><sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>, 其中每个R<sup>●</sup>未被取代或当前面有“卤代基”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地为C<sub>1-4</sub>脂族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0071] “任选地取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包括 -R<sup>†</sup>、-NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)OR<sup>†</sup>、-C(O)C(O)R<sup>†</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>、-C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub> 或 -N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>; 其中每个R<sup>†</sup>独立地为氢、可如以下所定义地被取代的C<sub>1-6</sub>脂族、未被取代的-OPh或未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环, 或者尽管有以上定义, 两个独立出现的R<sup>†</sup>与它

们之间的原子一起形成未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0072]  $R^{\dagger}$ 的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O$  (卤代 $R^{\bullet}$ )、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR_2^{\bullet}$ 或 $-NO_2$ ,其中每个 $R^{\bullet}$ 未被取代或当前面有“卤代基”时仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为 $C_{1-4}$ 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0073] 如本文使用的,术语“抑制剂”被定义为结合和/或抑制具有可测量的亲和力的目标2-酮戊二酸依赖型酶的化合物。在某些实施方案中,抑制剂具有小于约50 $\mu M$ 、小于约1 $\mu M$ 、小于约500nM、小于约100nM或小于约10nM的 $IC_{50}$ 和/或结合常数。

[0074] 如本文使用的,术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”意指包含提供的化合物或其组合和至少一种2-酮戊二酸依赖型酶的样品与在所述化合物或其组合不存在下包含至少一种2-酮戊二酸依赖型酶的等价样品之间至少一种2-酮戊二酸依赖型酶活性的可测量改变。

[0075] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。“药学上可接受的酸加成盐”是指保持游离碱的生物有效性和特性并且不是在生物学或其他方面不合需要的那些盐,这些盐是与无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等形成的;并且有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸以及磺酸类的有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、帕莫酸(embonic acid)、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0076] “药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些盐,如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。具体的碱加成盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代胺、环胺以及碱性离子交换树脂,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、缓血酸胺、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等)的盐。具体的有机无毒碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、缓血酸胺、二环己胺、胆碱以及咖啡因。

[0077] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能量势垒来互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称作质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。原子价互变异构体包括通过一些键合电子的重组来互相转化。

[0078] “溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物的缔合或复合。溶剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸以及乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

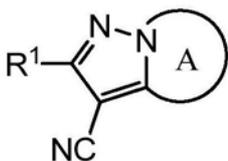
[0079] “治疗有效量”是指本发明化合物的量,其(i)治疗特定的疾病、病状或病症;(ii)减弱、改善或消除特定的疾病、状况或病症的一种或多种症状;或者(iii)预防或延缓本文所述的特定的疾病、状况或病症的一种或多种症状的发作。在癌症的情况下,药物的治疗有效量可减少癌细胞的数量;减小肿瘤的尺寸;抑制(即,在某种程度上减慢并优选阻止)癌细

胞对周边器官的浸润;抑制(即,在某种程度上减慢并在优选阻止)肿瘤转移;在某种程度上抑制肿瘤生长;和/或在某种程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。对于癌症的治疗,功效可例如通过评估疾病进展时间(TTP)和/或测定反应率(RR)来测定。在免疫失调的情况下,治疗有效量为足以减少或减轻过敏性病症、自身免疫病和/或炎症疾病的症状或急性炎症反应(例如,哮喘)的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量为本文所述的化学实体足以显著减少耐药或持续耐药的癌细胞的活性或数量的量。

[0080] “治疗(treatment)”(及变体如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指企图改变受治疗个体或细胞自然进程的临床干预,并且可为了预防而实施或在临床病理学过程中实施。治疗希望达到的效果包括以下一种或多种:阻止疾病的发生或复发、缓解症状、消除疾病的任何直接或间接病理学结果、稳定(即,不再恶化)疾病的状态、防止转移、降低疾病进程的速率、改善或减轻疾病状态、与未接受治疗时的预期存活期相比延长存活期以及消退或改善预后。在某些实施方案中,式I化合物用于延缓疾病或病症的发展或者减缓疾病或病症的进程。需要治疗的那些个体包括已经患有病状或病症的那些个体以及易于患有病状或病症(例如,通过基因突变或者基因或蛋白质异常表达)的那些个体或者其中要预防病状或病症的那些个体。

[0081] 示例性化合物的说明

[0082] 在某些实施方案中,本发明提供式I化合物:



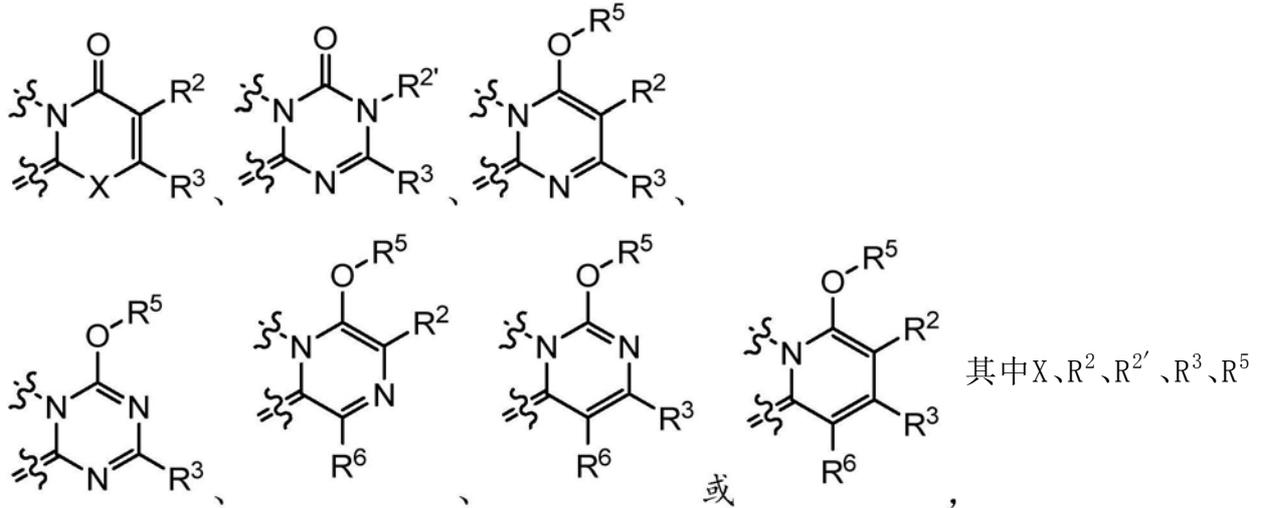
[0083]

I

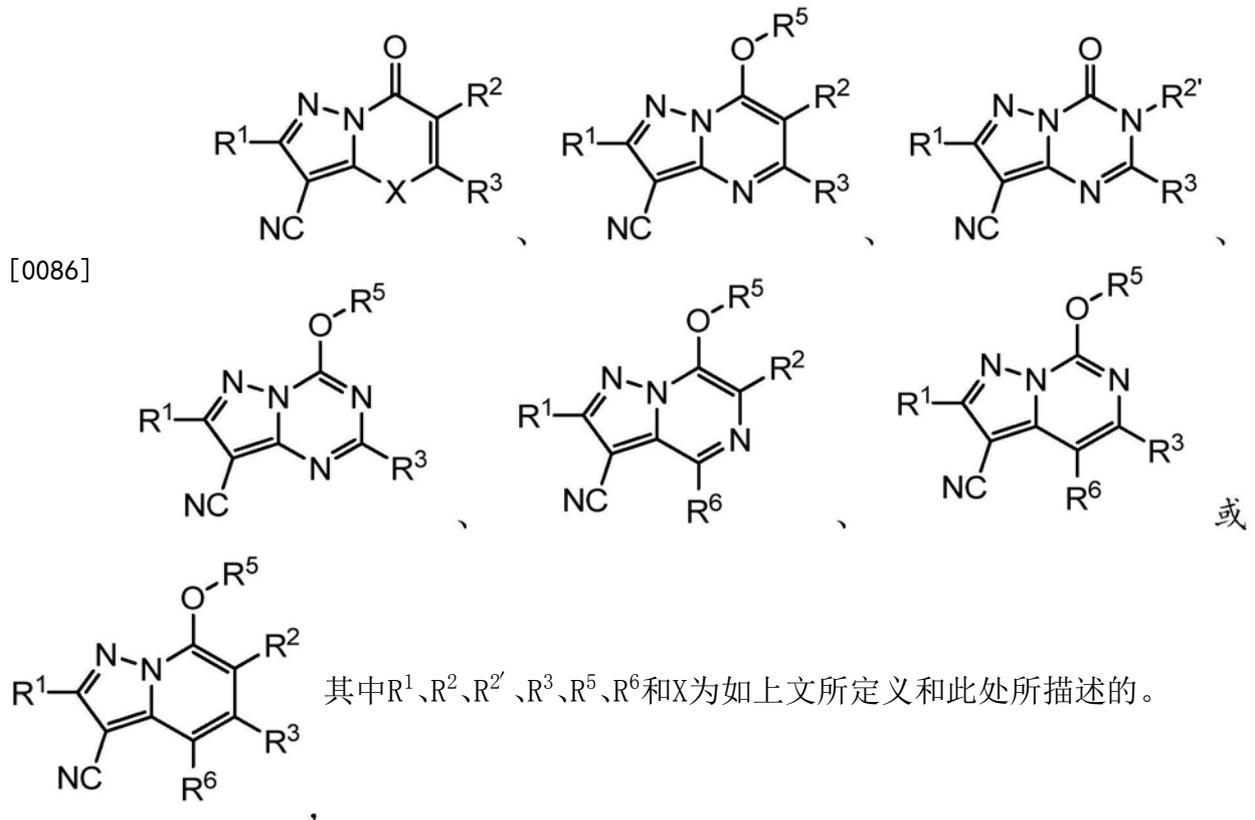
[0084] 或其药学可接受的盐,其中R<sup>1</sup>和环A为如本文所定义和描述的。

[0085] 如以上大体所述的,R<sup>1</sup>为-R、卤素、-OR、-SR、-N(R')<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)SR、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-C(S)N(R')<sub>2</sub>、-C(S)OR、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>,其中R和R'为如上文所定义和此处所描述的。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为氢。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>脂族。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烯基或C<sub>1-6</sub>炔基。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为甲基。在某些其他的实施方案中,R<sup>1</sup>为乙基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为-OR、-SR或-N(R')<sub>2</sub>。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为-SR。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为-NH<sub>2</sub>。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为-CN或-NO<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为卤素。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为氟、氯、溴或碘。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为氟。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)SR、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为-C(S)OR或-C(S)N(R')<sub>2</sub>。在其他实施方案中,R<sup>1</sup>为-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R或-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为-N(R')C(O)R、-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>或-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>。在某些实施方案中,R<sup>1</sup>为-N(R')N(R')<sub>2</sub>。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))

$N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ 。如以上大体所述，环 A 为



和  $R^6$  为如上文所定义和此处所描述的。因此，在某些实施方案中，本发明的化合物具有以下结构式之一：



[0087] 如以上大体所述， $R^2$  为  $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ ，其中  $R$  和  $R'$  为如上文所定义和此处所描述的。在一些实施方案中， $R^2$  为氢。在一些实施方案中， $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  脂族。在某些实施方案中， $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烯基或  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中， $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中， $R^2$  为乙

基。在某些其他实施方案中,  $R^2$  为甲基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中,  $R^2$  为被  $-OH$  或  $-OC_{1-6}$  烷基取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CH_2OH$  或  $-CH_2CH_2OCH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为环烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烯基。在某些实施方案中,  $R^2$  为烯丙基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中,  $R^2$  为 2-丙炔基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的苄基。在某些实施方案中,  $R^2$  为未取代的苄基。在某些其他实施方案中,  $R^2$  为取代的苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  为被酯基取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CO_2C_{1-6}$  烷基或  $-CH_2CO_2$  芳基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-OR$ 、 $-SR$  或  $-N(R')_2$ 。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CN$  或  $-NO_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为卤素。在某些实施方案中,  $R^2$  为氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$  或  $-C(O)CH_2C(O)R$ 。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(S)OR$  或  $-C(S)N(R')_2$ 。在其他实施方案中,  $R^2$  为  $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$  或  $-SO_2N(R')_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$  或  $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ 。

[0088] 如以上大体所述,  $R^2$  为  $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ , 其中  $R$  和  $R'$  为如上文所定义和此处所描述的。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  脂族。在某些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烯基或  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为乙基。在某些其他实施方案中,  $R^2$  为甲基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中,  $R^2$  为被  $-OH$  或  $-OC_{1-6}$  烷基取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CH_2OH$  或  $-CH_2CH_2OCH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为环烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烯基。在某些实施方案中,  $R^2$  为烯丙基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中,  $R^2$  为 2-丙炔基。在一些实施方案中,  $R^2$  为任选地取代的苄基。在某些实施方案中,  $R^2$  为未取代的苄基。在某些其他的实施方案中,  $R^2$  为取代的苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  为被酯基取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CO_2C_{1-6}$  烷基或  $-CH_2CO_2$  芳基。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-OR$ 、 $-SR$  或  $-N(R')_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$  或  $-C(O)CH_2C(O)R$ 。在某些实施方案中,  $R^2$  为  $-C(S)OR$  或  $-C(S)N(R')_2$ 。在其他实施方案中,  $R^2$  为  $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$  或  $-SO_2N(R')_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$  或  $-N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为  $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-C(=N(R'))N(R')_2$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ 。

[0089] 如以上大体所述,  $R^3$  为  $-R$ 、卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-OC(O)R$  或  $-OC(O)N(R')_2$ , 其中  $R$  和  $R'$  为如上文所定义和此处所描述的。在一些实施方案中,  $R^3$  为氢。在一些

实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  脂族。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烯基或  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为甲基。在某些其他实施方案中,  $R^3$  为乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CF_3$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为被  $-OH$  取代的  $C_{1-6}$  烷基或  $-OC_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$  或  $-CH_2CH_2OCH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为被  $-NHC_{1-6}$  烷基或  $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$  基团取代的  $C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2NHC_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2NHCH_3$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  为被芳基、杂芳基、碳环基或杂环基环取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的苄基。在某些实施方案中,  $R^3$  为未取代的苄基。在某些其他实施方案中,  $R^3$  为取代的苄基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2Ph$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2Ph$ , 其中  $R^O$  为氢或甲基。在某些实施方案中,  $R^3$  为三氟甲基苄基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (杂芳基)。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (杂芳基), 其中所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡啶酮基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2$  (杂芳基), 其中所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (碳环基)。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (碳环基), 其中所述碳环基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2$  (碳环基), 其中所述碳环基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (杂环基)。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(R^O)_2$  (杂环基), 其中所述杂环基为四氢呋喃基、四氢噁吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂苄基、氧氮杂苄基、硫氮杂苄基、吗啉代以及奎宁环基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CH_2$  (杂环基), 其中所述杂环基为四氢呋喃基、四氢噁吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂苄基、氧氮杂苄基、硫氮杂苄基、吗啉代以及奎宁环基。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  烯基。在某些实施方案中,  $R^3$  为烯丙基。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $C_{1-6}$  炔基。在某些实施方案中,  $R^3$  为炔丙基。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的芳基或杂芳基。在某些实施方案中,  $R^3$  为苯基。在某些实施方案中,  $R^3$  为取代的苯基。在某些实施方案中,  $R^3$  为甲苯甲酰基。在某些其他实施方案中,  $R^3$  为具有 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环。在某些实施方案中,  $R^3$  为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-OR$ 、 $-SR$  或  $-N(R')_2$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为卤素。在某些实施方案中,  $R^3$  为氟、氯、溴或碘。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(O)C(O)R$  或  $-C(O)CH_2C(O)R$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为任选地取代的  $-CO_2C_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CO_2Et$  或  $-CO_2Bn$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CONHC_{1-6}$  烷基。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-CONHCH_3$  或  $-CONHCH_2CH_3$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-C(S)OR$  或  $-C(S)N(R')_2$ 。在其他实施方案中,  $R^3$  为  $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$  或  $-SO_2N(R')_2$ 。在某些实施方案中,  $R^3$  为  $-N(R')C(O)R$ 、 $-N(R')C$

(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')SO<sub>2</sub>R、-N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N(R')N(R')<sub>2</sub>或-N(R')C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>。在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为-C=NN(R')<sub>2</sub>、-C=NOR、-C(=N(R'))N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R或-OC(O)N(R')<sub>2</sub>。

[0090] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成5元稠环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合的环戊烯环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合的环己烯环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合苯环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和稠环。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元芳香稠环。

[0091] 在一些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环。在某些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成5元稠环。在某些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成6元稠环。在某些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合的吡啶环。在某些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和稠环。在某些实施方案中，R<sup>2'</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元芳香稠环。

[0092] 如以上大体所述，X为-N(R<sup>4</sup>)-、-O-或-S-，其中R<sup>4</sup>为如上文所定义和此处所描述的。在某些实施方案中，X为-O-或-S-。在一些实施方案中，X为-N(R<sup>4</sup>)-。在某些实施方案中，X为-NH-。在某些实施方案中，X为-N(CH<sub>3</sub>)-。

[0093] 如以上大体所述，R<sup>4</sup>为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R，或者R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为氢。在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为任选地取代的C<sub>1-3</sub>烷基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为甲基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为苄基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为芳基或杂芳基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为苯基。在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或-S(O)<sub>2</sub>R。

[0094] 在一些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳香稠环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成5元稠环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合的吡咯烷环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成6元稠环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成稠合的哌啶环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和稠环。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元芳香稠环。

[0095] 如以上大体所述，R<sup>5</sup>为R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R或-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R，或者R<sup>5</sup>和R<sup>2</sup>与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环。在一些实施方案中，R<sup>5</sup>为氢。在一些实施方案中，

$R^5$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为甲基。在某些实施方案中, $R^5$ 为取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为被-OH或- $OC_{1-6}$ 烷基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为- $CH_2CH_2OCH_3$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为- $C(O)R$ 、- $CO_2R$ 、- $C(O)N(R')_2$ 、- $C(O)C(O)R$ 或- $C(O)CH_2C(O)R$ 。

[0096] 如以上大体所述, $R^6$ 为-R、卤素、-OR、-SR、- $N(R')_2$ 、-CN、- $NO_2$ 、- $C(O)R$ 、- $CO_2R$ 、- $C(O)N(R')_2$ 、- $C(O)SR$ 、- $C(O)C(O)R$ 、- $C(O)CH_2C(O)R$ 、- $C(S)N(R')_2$ 、- $C(S)OR$ 、- $S(O)R$ 、- $SO_2R$ 、- $SO_2N(R')_2$ 、- $N(R')C(O)R$ 、- $N(R')C(O)N(R')_2$ 、- $N(R')SO_2R$ 、- $N(R')SO_2N(R')_2$ 、- $N(R')N(R')_2$ 、- $N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 、- $C=NN(R')_2$ 、- $C=NOR$ 、- $C(=N(R'))N(R')_2$ 、- $OC(O)R$ 或- $OC(O)N(R')_2$ ,其中R和 $R'$ 为如上文所定义和此处所描述的。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢。在一些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 脂族。在某些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基或 $C_{1-6}$ 炔基。在某些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^6$ 为乙基。在某些其他实施方案中, $R^6$ 为甲基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一些实施方案中, $R^6$ 为被-OH取代的 $C_{1-6}$ 烷基或- $OC_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^6$ 为- $CH_2CH_2OH$ 或- $CH_2CH_2OCH_3$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为环烷基。在某些实施方案中, $R^6$ 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 烯基。在某些实施方案中, $R^6$ 为烯丙基。在一些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 炔基。在某些实施方案中, $R^6$ 为2-丙炔基。在一些实施方案中, $R^6$ 为任选地取代的苄基。在某些实施方案中, $R^6$ 为未取代的苄基。在某些其他实施方案中, $R^6$ 为取代的苄基。在一些实施方案中, $R^6$ 为被酯基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^6$ 为- $CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基或- $CH_2CO_2$ 芳基。在某些实施方案中, $R^6$ 为- $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为-OR、-SR或- $N(R')_2$ 。在某些实施方案中, $R^6$ 为-CN或- $NO_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为卤素。在某些实施方案中, $R^6$ 为氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中, $R^6$ 为- $C(O)R$ 、- $CO_2R$ 、- $C(O)SR$ 、- $C(O)N(R')_2$ 、- $C(O)C(O)R$ 或- $C(O)CH_2C(O)R$ 。在某些实施方案中, $R^6$ 为- $C(S)OR$ 或- $C(S)N(R')_2$ 。在其他实施方案中, $R^6$ 为- $S(O)R$ 、- $SO_2R$ 或- $SO_2N(R')_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为- $N(R')C(O)R$ 、- $N(R')C(O)N(R')_2$ 、- $N(R')SO_2R$ 、- $N(R')SO_2N(R')_2$ 、- $N(R')N(R')_2$ 或- $N(R')C(=N(R'))N(R')_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为- $C=NN(R')_2$ 、- $C=NOR$ 、- $C(=N(R'))N(R')_2$ 、- $OC(O)R$ 或- $OC(O)N(R')_2$ 。

[0097] 在一些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成任选地取代的具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和环或芳香稠环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成5元稠环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成稠合的环戊烯环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成6元稠环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成稠合的环己烯环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成稠合苯环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元部分不饱和稠环。在某些实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 与它们之间的原子一起形成具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-7元芳香稠环。

[0098] 如以上大体所述,每个R独立地为氢或任选地取代的选自以下各项的基团: $C_{1-6}$ 脂族、苄基、3-7元饱和或部分不饱和碳环、8-10元双环饱和、部分不饱和或芳环、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双

环饱和或部分不饱和杂环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;在某些实施方案中,R为氢。在一些实施方案中,R为任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基、烯基或炔基。在某些实施方案中,R为任选地取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中,R为未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中,R为取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中,R为甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、烯丙基或苄基。

[0099] 在一些实施方案中,R为3-7元饱和或部分不饱和碳环。在某些实施方案中,R为3-4元饱和碳环。在其他实施方案中,R为5-7元饱和或部分不饱和碳环。在某些实施方案中,R为环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基或环庚烯基。

[0100] 在一些实施方案中,R为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R为4-7元饱和杂环。在其他的实施方案中,R为5-7元部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R为四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂苄基、氧氮杂苄基、硫氮杂苄基或吗啉代。

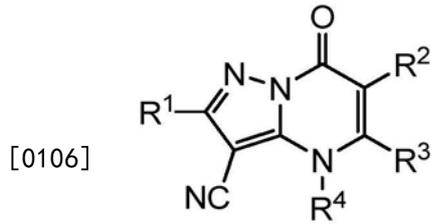
[0101] 在一些实施方案中,R为8-10元双环饱和或部分不饱和碳环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R为十氢萘基、四氢萘基或十氢化萘。在某些其他实施方案中,R为四氢喹啉基、四氢异喹啉基或十氢喹啉基。在一些实施方案中,R为稠合至芳基或杂芳基环的杂环基环。在某些实施方案中,R为二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基、2-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、八氢吲哚基或四氢喹啉基。

[0102] 在一些实施方案中,R为苯基或具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基环。在某些实施方案中,R为苯基。在某些其他实施方案中,R为具有1-3个选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环。在其他实施方案中,R为具有1-3个氮的6元杂芳基环。在某些实施方案中,R为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。在某些其他实施方案中,R为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基或噁二唑基。

[0103] 在一些实施方案中,R为双环芳环。在某些实施方案中,R为萘基。在其他实施方案中,R为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。在某些实施方案中,R为喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶并吡嗪基或吡啶并嘧啶基。在某些其他实施方案中,R为吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、吲唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、吡唑并哒嗪基、吡咯并噻唑基、咪唑并噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基或噁唑并哒嗪基。

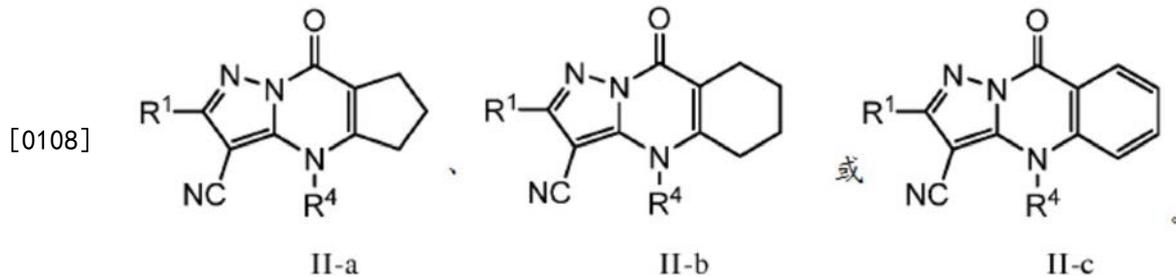
[0104] 如以上大体所述,每个R'独立地为-R、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R或者在同一氮上的两个R'与它们之间的氮一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环。在某些实施方案中,R'为如上文所定义和描述的R。在某些实施方案中,R'为-C(O)R或-CO<sub>2</sub>R。在一些实施方案中,同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元杂环。在某些实施方案中,同一氮上的两个R'与它们之间的原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、高哌啶或高哌嗪环。

[0105] 根据一方面,提供的化合物具有式II:

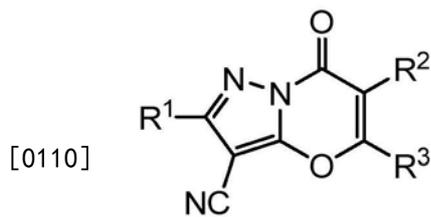


## II

[0107] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>为如本文中所定义和所描述的。在某些实施方案中,式II化合物具有以下式之一:

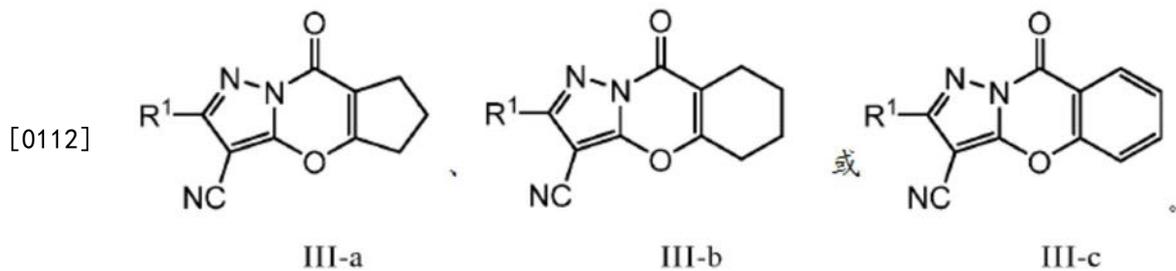


[0109] 根据另一方面,提供的化合物具有式III:

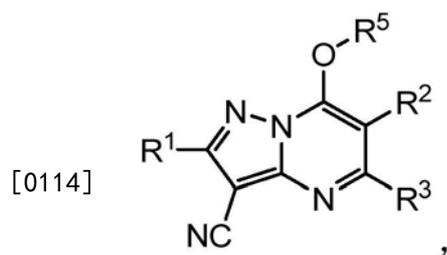


## III

[0111] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>为如本文中所定义和所描述的。在某些实施方案中,式II化合物具有以下式之一:

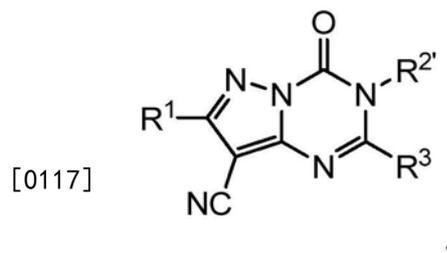


[0113] 根据另一方面,提供的化合物具有式IV:



[0115] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 为如本文中所定义和所描述的。在某些实施方案中, $R^5$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 脂族。在某些实施方案中, $R^5$ 为甲基。在一些实施方案中, $R^5$ 为任选地取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为被-OH或- $OC_{1-6}$ 烷基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 为- $CH_2CH_2OMe$ 。

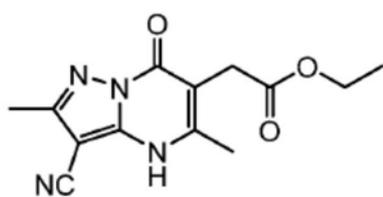
[0116] 根据另一方面,提供的化合物具有式V:



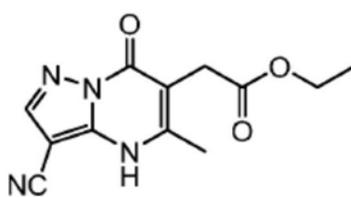
[0118] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^3$ 为如本文中所定义和所描述的。

[0119] 示例性式I化合物在下表1中列出。

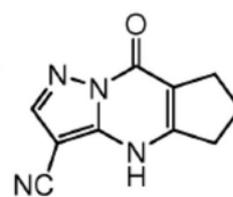
[0120] 表1. 示例性式I化合物:



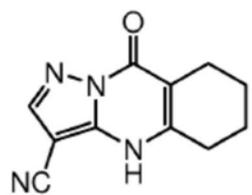
I-1



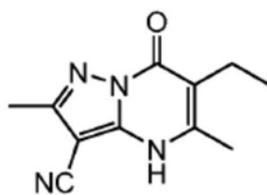
I-2



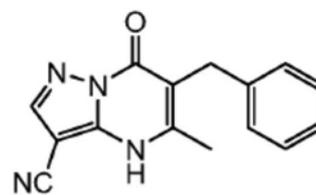
I-3



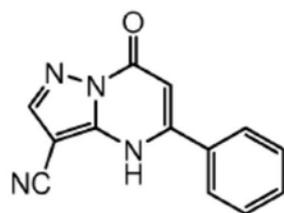
I-4



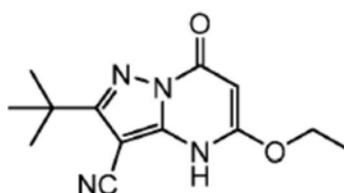
I-5



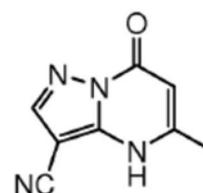
I-6



I-7

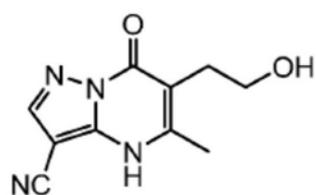


I-8

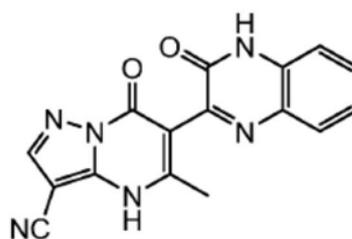


I-9

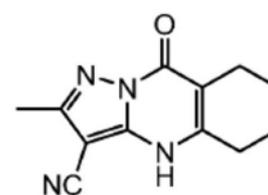
[0121]



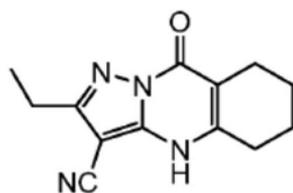
I-10



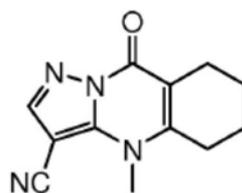
I-11



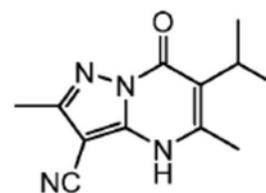
I-12



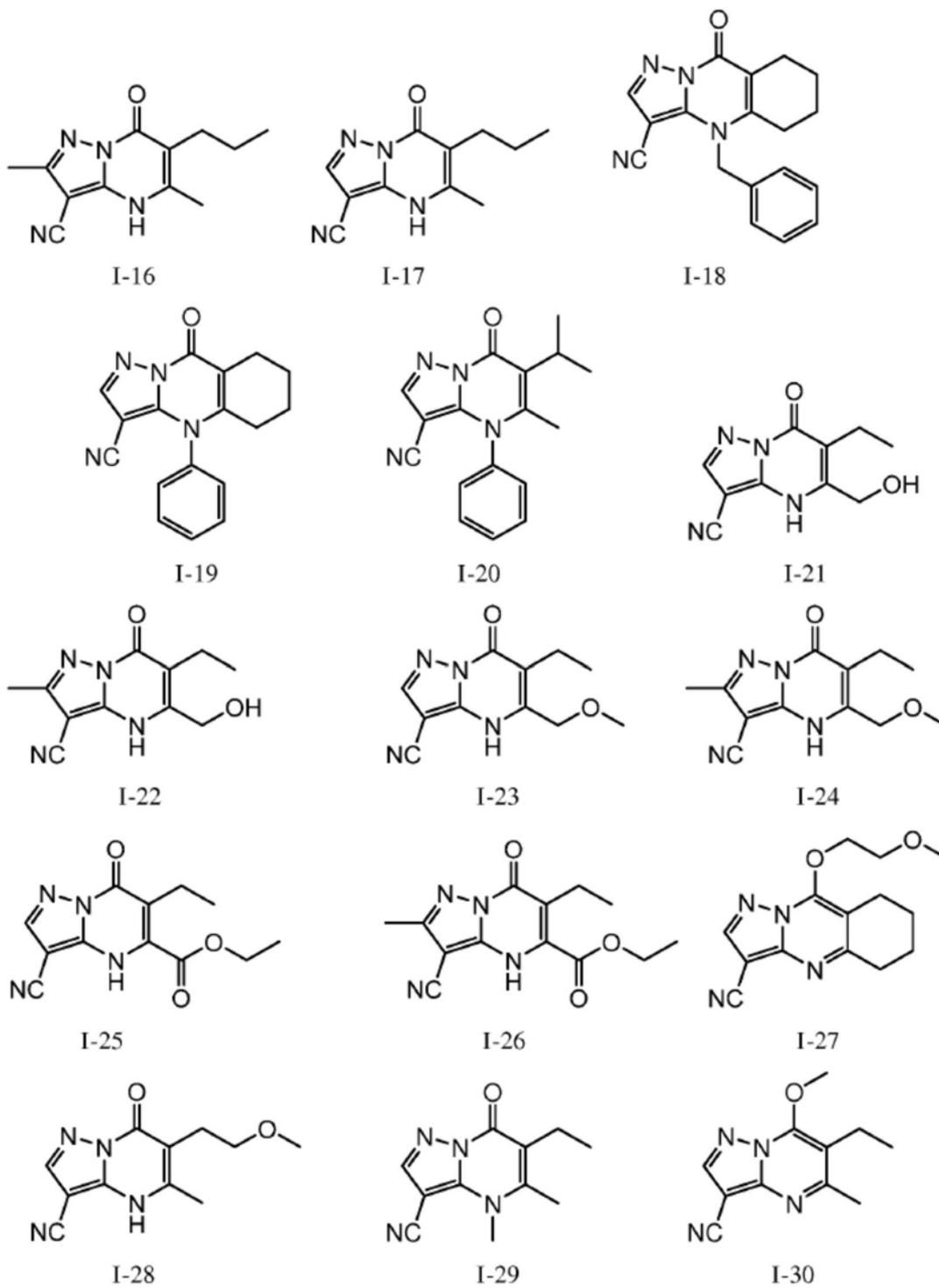
I-13



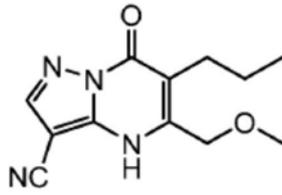
I-14



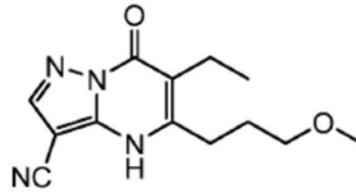
I-15



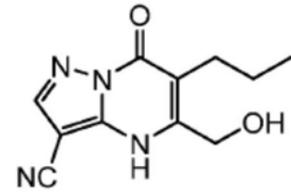
[0122]



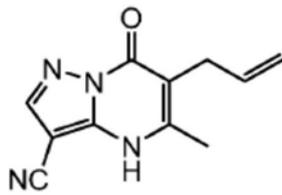
I-31



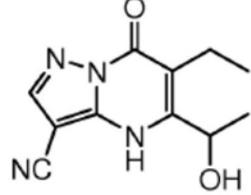
I-32



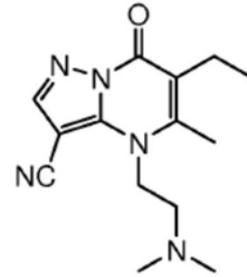
I-33



I-34

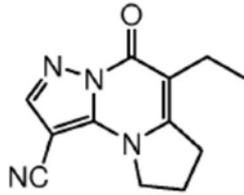


I-35

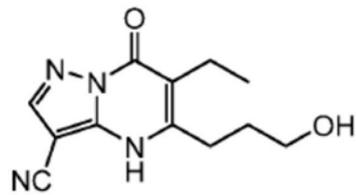


I-36

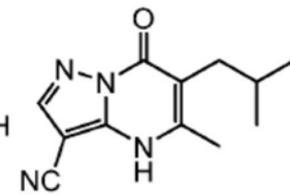
[0123]



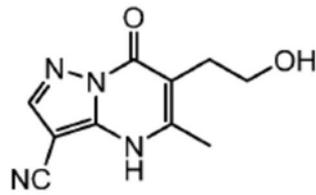
I-37



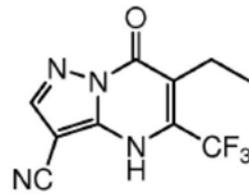
I-38



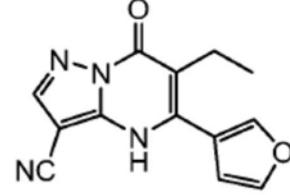
I-39



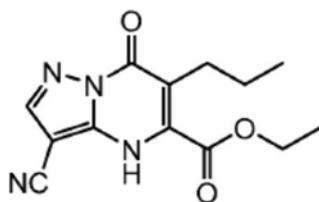
I-40



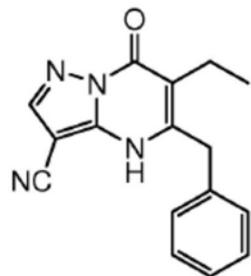
I-41



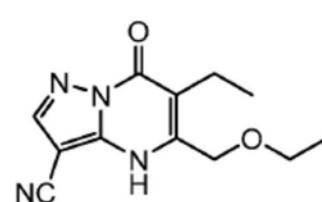
I-42



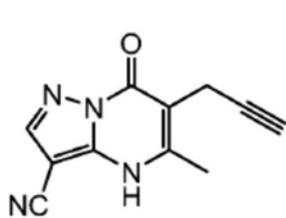
I-43



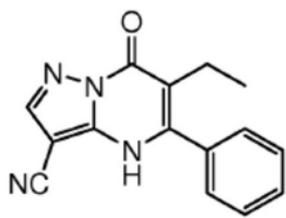
I-44



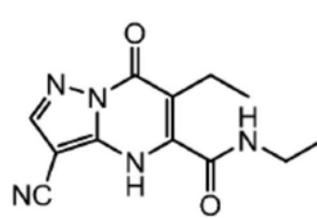
I-45



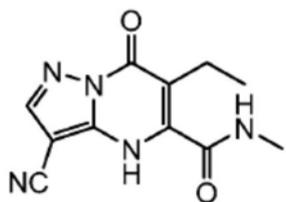
I-46



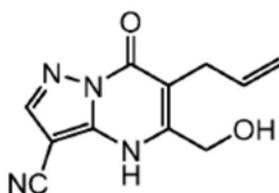
I-47



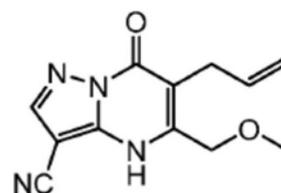
I-48



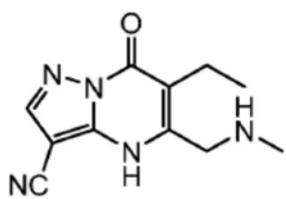
I-49



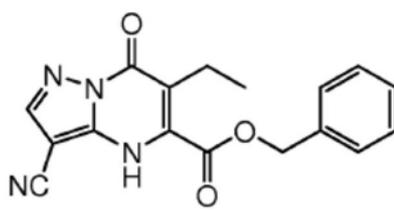
I-50



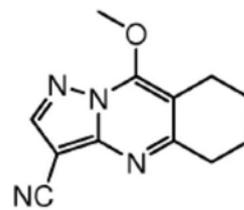
I-51



I-52

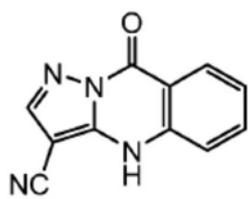


I-53

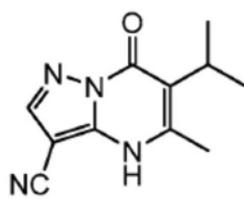


I-54

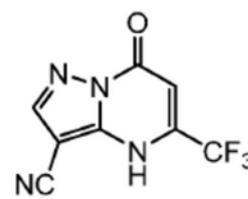
[0124]



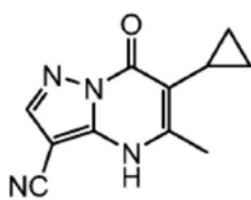
I-55



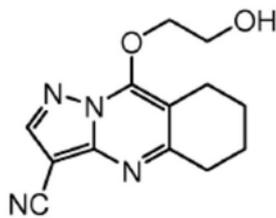
I-56



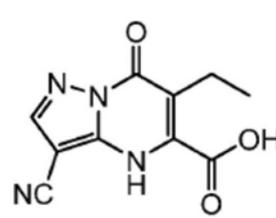
I-57



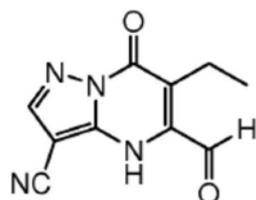
I-58



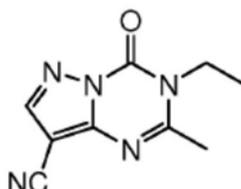
I-59



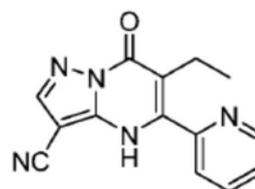
I-60



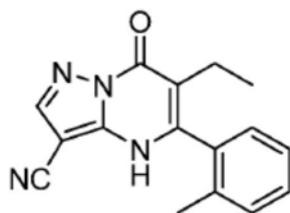
I-61



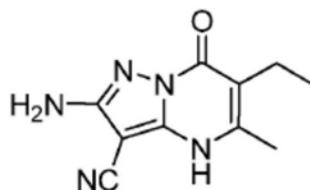
I-62



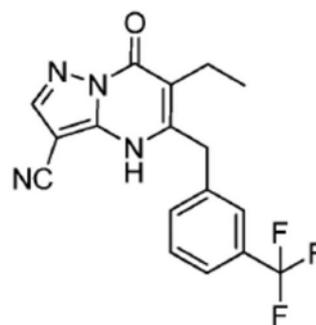
I-63



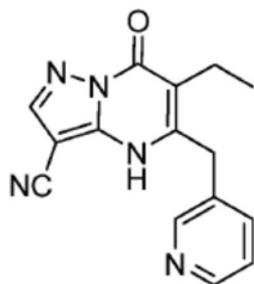
I-64



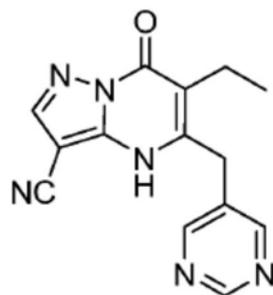
I-65



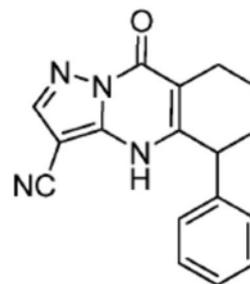
I-66



I-67

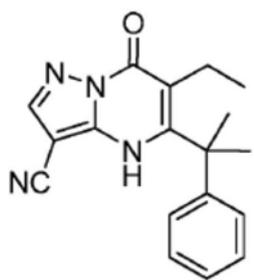


I-68

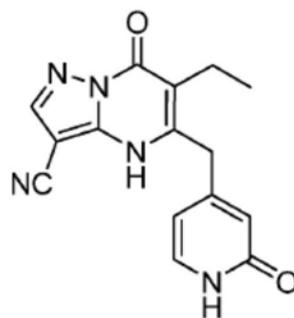


I-69

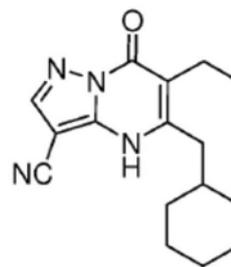
[0125]



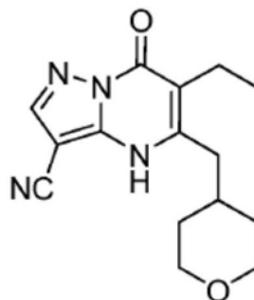
I-70



I-71



I-72

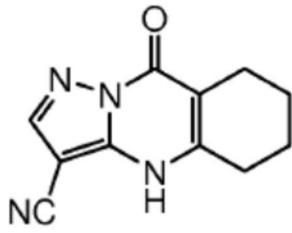


I-73

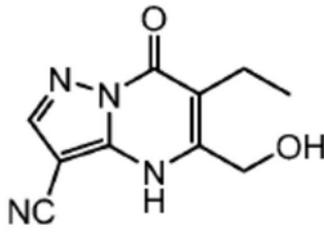
[0126] 在某些实施方案中,本发明提供了以上表1所描绘的任意化合物或其药学上可接受的盐。

[0127] 在一些实施方案中,本发明提供了下表1-a所列出的化合物:

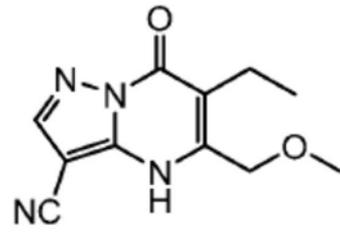
[0128] 表1-a. 式I化合物:



I-4

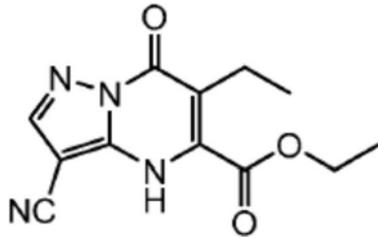


I-21

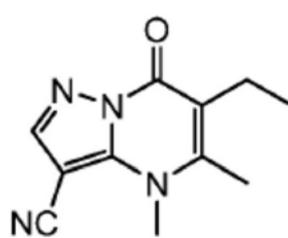


I-23

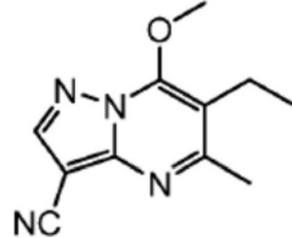
[0129]



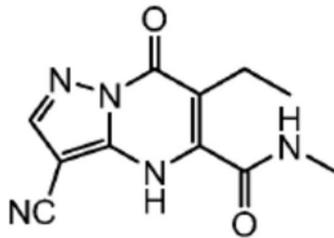
I-25



I-29



I-30

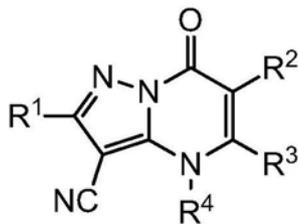


I-49

[0130] 在某些实施方案中,本发明提供了以上表1-a所描绘的任意化合物或其药学上可接受的盐。

[0131] 在某些实施方案中,本发明了提供式(I)化合物,其为式(II)化合物:

[0132]



II

[0133] 或其盐,其中:

[0134]  $R^1$ 为H、 $C_{1-6}$ 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ,其中所述烷基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $C_{1-3}$ 烷基的基团任选地取代;

[0135]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为H、 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ,其中 $R^2$ 和 $R^3$

的C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自独立地被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代；并且其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自均不是H；或者R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基或芳基，所述碳环基或芳基被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代；

[0136] R<sup>4</sup>为H、C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基，其中C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个独立地选自氧代基、C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>1-12</sub>卤代烷基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>、-OR<sup>m</sup>、-C(=O)OR<sup>m</sup>和-OC(=O)R<sup>m</sup>的基团任选地取代；或者R<sup>4</sup>和R<sup>3</sup>与它们相连的原子一起形成杂环基；

[0137] 每个R<sup>a</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基，其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代；

[0138] 每个R<sup>f</sup>独立地选自H、C<sub>1-3</sub>烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基和5-6元杂芳基，或者两个R<sup>f</sup>基团与它们相连的氮一起形成3-6元杂环；

[0139] 每个R<sup>g</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基，其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个R<sup>x</sup>基团任选地取代；或者两个R<sup>g</sup>基团与它们相连的氮一起形成3-6元杂环或5-6元杂芳基；

[0140] 每个R<sup>m</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、碳环基、C<sub>1-6</sub>烷酰基、苯基和苄基，其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、碳环基、C<sub>1-6</sub>烷酰基、苯基和苄基被一个或多个独立地选自卤代基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>和-OR<sup>w</sup>的基团任选地取代；或者两个R<sup>m</sup>基团与它们相连的氮一起形成3-6元杂环；

[0141] 每个R<sup>v</sup>独立地为氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基，其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基各自被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基、芳基、碳环基以及C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)的基团任选地取代；或者两个R<sup>v</sup>与它们相连的氮一起形成被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基和C<sub>1-3</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)的基团任选地取代的杂环基；

[0142] 每个R<sup>w</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷酰基、苯基、苄基和苯乙基。

[0143] 每个R<sup>x</sup>独立地选自氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>，其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)的基团任选地取代；

[0144] 每个R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷酰基、C<sub>1-4</sub>烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基，或者R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>与它们相连的氮一起形成杂环基；

[0145] 每个 $R^{xa}$ 独立地选自芳基、杂芳基、杂环和碳环基,其中任意的芳基、杂芳基、杂环基和碳环基被一个或多个独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、碳环、芳基、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 以及 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 的基团任选地取代,其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 以及 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 的基团任选地取代。

[0146] 在某些实施方案中, $R^1$ 为 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、6元芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ,其中所述烷基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自氧代基、卤代基、 $C_{1-3}$ 烷氧基以及 $C_{1-3}$ 烷基的基团任选地取代。

[0147] 在某些实施方案中, $R^1$ 为 $H$ 、甲基或乙基。

[0148] 在某些实施方案中, $R^1$ 为 $H$ 。

[0149] 在某些实施方案中, $R^2$ 为 $H$ 。

[0150] 在某些实施方案中, $R^2$ 为 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ,其中 $R^2$ 的 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基各自被一个或多个 $R^x$ 基团独立地任选地取代。

[0151] 在某些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 与它们相连的原子一起形成4、5、6、7、8元碳环基或芳基,所述碳环基或芳基被一个或多个 $R^x$ 基团任选地取代。

[0152] 在某些实施方案中, $R^2$ 为 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂芳基、卤代基、 $-CN$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^v)_2$ 和 $-CO_2R^a$ ,其中任意的 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和芳基被一个或多个独立地选自 $C_{1-3}$ 烷基、碳环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 和 $-O-R^v$ 的基团任选地取代。

[0153] 在某些实施方案中, $R^2$ 为 $H$ 、异丙基、乙基、叔丁基、2,2-二氟乙基、环丁基、2-丙炔-1-基、溴、氯、2-呋喃基、乙烯基、苯基、2-氯苯硫基、2-氟乙基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基环丙基、4-吡啶基、2-丁烯-1-基、碘、1-甲基-2-丙炔-1-基、1-甲基丙-1-基、1-(环丙基)乙基、甲氧基羰基、2-丁炔基、2-羟基-1-甲基乙基、4-(甲基羰基氨基)丁基、3-(甲基羰基氨基)丙基、4-氨基丁基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基环丁基、丙基、2-甲氧基乙基以及2-甲基丙基。

[0154] 在某些实施方案中, $R^3$ 为 $H$ 。

[0155] 在某些实施方案中, $R^3$ 为 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、碳环基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C$

(=N)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C=NOR<sup>a</sup>、-C(=N(R<sup>a</sup>))N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>a</sup>或-OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,其中R<sup>3</sup>的C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基以及杂环基各自被一个或多个R<sup>x</sup>基团独立任选地取代。

[0156] 在某些实施方案中,R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、芳基、杂环基、杂芳基、卤代基、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>,其中R<sup>3</sup>的C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、芳基、杂芳基以及杂环基各自被一个或多个R<sup>x</sup>基团独立任选地取代。

[0157] 在某些实施方案中,R<sup>3</sup>为H、甲基、氯、溴、羧基、甲酰基、氨基羰基、呋喃-3-基、苯基、苄基、苯乙基、苯氧基、1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-4-基、5-氟-1H-吡啶-4-基、1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-[1-(N-甲基氨基羰基)-1,1-二甲基甲基]-1H-吡啶-4-基、5-氟-1-异丙基-1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基、1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-((6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、3-碘苯基、甲基氨基羰基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、1H-咪唑-2-基、N-(苯甲酰基甲基)氨基羰基、5-苯基噁唑-2-基、1-环己基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、联苯基-3-基、3-((4-氟苯基)氨基)苯基、3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(甲基羰基氨基)-5-苯基苯基、苯基氨基、哌啶-1-基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、乙氧基羰基、3-甲氧基丙基、苄氧羰基、三氟甲基、3-呋喃基、乙基氨基羰基、羟甲基、3-羟丙基、2-羟乙基、甲基氨基甲基、苯并呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-3-基、5-环丙基呋喃-2-基、2-甲基呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、呋喃-2-基、5-苯基呋喃-2-基、1-异丙基-1H-吡啶-4-基、嘧啶-5-基、5-甲基吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、4-苯基呋喃-2-基、2-氟苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟苯基、1-苄基-1H-吡啶-4-基、5-氯吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、丙-1-烯-2-基、乙烯基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、4-(羟甲基)呋喃-2-基、3-氰基苯基、1H-吡啶-5-基、2,5-二氢呋喃-3-基、噁吩-3-基、噁吩-2-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、5-甲基呋喃-2-基、5-(羟甲基)呋喃-2-基、3-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、吡啶-3-基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-环戊基-1H-吡啶-4-基、1-(噁吩-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基、3-氯-4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-环己基-1H-吡啶-4-基、1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-环丁基-1H-吡啶-4-基、1-(仲丁基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、1-(环丙基磺酰基)-1H-吡啶-3-基、1-(环丙烷羰基)-1H-吡啶-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-苄乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(叔丁基)-1H-吡啶-4-基、3,4-二甲基苯基、3-氯-4-乙氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、2-甲基苯并[d]噁唑-5-基、1-(2-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-苯甲酰基-1H-吡啶-4-基、1-二苯甲基-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(环己基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、苯并呋喃-2-基、

(E)-苯乙烯基、5-乙基呋喃-2-基、1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(萘-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、3-苯氧基苯基、苯基乙炔基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-甲氧基-4-甲基苯基、1-(噻唑-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(甲氧基羰基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-氰基-4-甲基苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-异丁基-1H-吡啶-4-基、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基、1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基乙基)-1H-吡啶-4-基、4-环丙基呋喃-2-基、1H-吡咯-3-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3-氟-4-(氨基羰基)苯基、3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、5-氟-3-(氨基羰基)苯基、3-(羟甲基)-4-甲氧基苯基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基、1H-吡啶-2-基、环丙基羰基氨基、苯甲酰基氨基、3-溴苯基、3-(1-甲基吡啶-4-基)苯基、3-(1-异丙基吡啶-4-基)苯基、4-苯基苯基、4-(4-氟苄氨基)苯基、3-(叔丁氧基羰基氨基)苯基、1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(乙酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二氯苯基、2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、1-(叔戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(2-吗啉代乙基)苯基、3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基、1-(1-(噻唑-4-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基羰基-4-氯苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基、4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二氟苯基、4-联苯基、3-氯-5-氟苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-(氨基羰基)苯基、4-(环丙基甲氧基)苯基、2-氟-5-(苄氧基羰基)苯基、3-(1H-吡啶-1-基)苯基、1-(2-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基、4-(2-羟基丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、6-苯氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-4-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、3-氨基-5-氰基苯基、1-(四氢呋喃-3-基)、3-(N-乙基氨基羰基)苯基、3-(氨基羰基甲基)苯基、6-苯基吡啶-3-基、1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-1H-吡啶-4-基、2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、4-氯-3,5-二甲基苯基、4-氰基-3-甲基苯基、1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基、3,4-双(三氟甲基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲基)苯基、1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(N-环己基氨基羰基)苯基、4-吗啉代苯基、4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-甲基苯基、3-(甲基磺酰基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉代甲基)苯基、3-吗啉代苯基、1-(2-(乙烯基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-4-甲基苯基、3-乙氧基苯基、3-(羟甲基)苯基、1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-苯乙氧基

苯基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-(2-(乙烯基磺酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(苯基氨基)苯基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、4-(苄氧基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3-(乙基磺酰基)苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、1-(噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基、对甲苯基、4-环丙基苯基、4-(乙基磺酰基)苯基、1-(6-乙烯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、4-氰基-3-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基、4-氯苯基、1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡啶-4-基、4-甲基-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-羰基)苯基、4-(异丙基氨基羰基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、3-(甲基磺酰基氨基甲基)苯基、3-(1H-吡啶-5-基)苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-4-基、3-(环丙基甲氧基)苯基、3-(苄氧基)苯基、3-(吗啉代甲基)苯基、3-(苯氧基甲基)苯基、1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2-环丙基乙烯基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、1-丙基-1H-吡啶-4-基、1-丁基-1H-吡啶-4-基、1-(2-(苯基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(氨基羰基)苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、3-氟-4-(N-甲基氨基羰基)苯基、1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-丙烯基、3-(甲基羰基氨基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉-4-羰基)苯基、4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基、5-异丙基呋喃-2-基、1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-((1S,3S)-3-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-yl、3-(1H-吡啶-4-基)苯基、5-溴呋喃-2-基、3-(苯基氨基)苯基、2-甲基噻唑-5-基、3-(苯基乙炔基)苯基、3-苯乙基苯基、1-(3-氟环戊基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-(哌嗪-1-基)苯基、1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二甲基苯基、4-(吗啉代磺酰基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基、3-(2-羟基丙-2-基)苯基、1-异丙基-3-甲基-1H-吡啶-4-基、1-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、5-甲氧基羰基吡咯-3-基、3-环丙基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基、5-环丙基-1-异丙基-1H-吡啶-3-基、1-异丙基-5-(甲氧基羰基)吡咯-3-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基、1-异丙基-1H-吡啶-3-基、1-环戊基-5-环丙基-1H-吡啶-3-基、1-环戊基-3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-环戊基-1H-吡啶-3-基、1-异丙基-1H-吡啶-5-基、1-异丙基-5-(N-甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-异丙基-5-(N,N-二甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-5-基、1-乙基-1H-吡啶-3-基、3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(2-氧代-3-苯基吡咯烷-1-基)苯基、3-((E)-苯乙炔基)苯基、3-(3-氰基苯基)苯基、3-(3-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基、3-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基或3-(4-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)苯基。

[0158] 在某些实施方案中,  $R^3$  为 1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲基环丙基)-1H-吡啶-4-基、5-氟-1H-吡啶-4-基、1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基、

1-[1-(N-甲基氨基羰基)-1,1-二甲基甲基]-1H-吡啶-4-基、5-氟-1-异丙基-1H-吡啶-4-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基、1-(环丙基甲基)-1H-吡啶-3-基、1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、1-((6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、3-碘苯基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、1H-咪唑-2-基、5-苯基噁唑-2-基、1-环己基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、联苯基-3-基、3-((4-氟苯基)氨基)苯基、3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(甲基羰基氨基)-5-苯基苯基、3-呋喃基、苯并呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-3-基、5-环丙基呋喃-2-基、2-甲基呋喃-3-基、1-苯基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、呋喃-2-基、5-苯基呋喃-2-基、1-异丙基-1H-吡啶-4-基、噻啶-5-基、5-甲基吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、4-苯基呋喃-2-基、2-氟苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)-苯基、4-氟苯基、1-苄基-1H-吡啶-4-基、5-氯吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、4-(羟甲基)呋喃-2-基、3-氰基苯基、2,5-二氢呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、5-甲基呋喃-2-基、5-(羟甲基)呋喃-2-基、3-(三氟甲基)-苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、吡啶-3-基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-环戊基-1H-吡啶-4-基、1-(噻吩-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基、3-氯-4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-环己基-1H-吡啶-4-基、1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-环丁基-1H-吡啶-4-基、1-(仲丁基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、1-(环丙基磺酰基)-1H-吡啶-3-基、1-(环丙烷羰基)-1H-吡啶-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-苄乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(叔丁基)-1H-吡啶-4-基、3,4-二甲基苯基、3-氯-4-乙氧基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、2-甲基苯并[d]噻唑-5-基、1-(2-苯氧基苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1-苯甲酰基-1H-吡啶-4-基、1-二苯甲基-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(环己基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基、苯并呋喃-2-基、5-乙基呋喃-2-基、1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(萘-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、3-苯氧基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-甲氧基-4-甲基苯基、1-(噻唑-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、3,4-二甲氧基苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(甲氧基羰基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-氰基-4-甲基苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-4-基、1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(3-氯苄基)-1H-吡啶-4-基、1-异丁基-1H-吡啶-4-基、1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-4-基、1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基乙基)-1H-吡啶-4-基、4-环丙基呋喃-2-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、3-氟-4-(氨基羰基)苯基、3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、5-氟-3-(氨基羰基)苯基、3-(羟甲基)-4-甲氧基苯基、1-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、3-溴苯基、3-(1-甲基吡啶-

4-基)苯基、3-(1-异丙基吡啶-4-基)苯基、4-苯基苯基、4-(4-氟苯胺基)苯基、3-(叔丁氧基羰基氨基)苯基、1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-丙烯酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-(乙酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3,5-二氯苯基、2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基、1-(叔戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(2-吗啉代乙基)苯基、3-(2-(二甲氨基)乙基)苯基、1-(1-(噻唑-4-基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基羰基-4-氯苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基、4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二氟苯基、4-联苯基、3-氯-5-氟苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-(氨基羰基)苯基、4-(环丙基甲氧基)苯基、2-氟-5-(苄氧基羰基)苯基、3-(1H-吡啶-1-基)苯基、1-(2-羟基环戊基)-1H-吡啶-4-基、3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基、4-(2-羟基丙-2-基)苯基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、6-苯氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-4-基、4-甲基-2-苯基噻唑-5-基、3-氨基-5-氰基苯基、1-(四氢呋喃-3-基、3-(N-乙基氨基羰基)苯基、3-(氨基羰基甲基)苯基、6-苯基吡啶-3-基、1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡啶-4-基、1-(1-甲氧基丙-2-基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙酰基-2,5-二氢-1H-吡啶-3-yl、1-((1S,3S)-3-羟基环丁基)-1H-吡啶-4-基、2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、4-氯-3,5-二甲基苯基、4-氰基-3-甲基苯基、1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基、3,4-双(三氟甲基)苯基、3-甲基-4-(三氟甲基)苯基、1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-1H-吡啶-4-基、4-氟-3-(N-环己基氨基羰基)苯基、4-吗啉代苯基、4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-甲基苯基、3-(甲基磺酰基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)-苯基、4-(吗啉代甲基)苯基、3-吗啉代苯基、1-(2-(乙烯基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-4-甲基苯基、3-乙氧基苯基、3-(羟甲基)苯基、1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、3-苄氧基苯基、1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、1-(2-(乙烯基磺酰基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(苯基氨基)苯基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、4-(苄氧基)苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3-(乙基磺酰基)苯基、3-(三氟甲氧基)-苯基、1-(噻唑-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基、对甲苯基、4-环丙基苯基、4-(乙基磺酰基)-苯基、1-(6-乙烯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-(2-氰基-1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、4-氰基-3-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基、4-氯苯基、1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡啶-4-基、4-甲基-3-(三氟甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-羰基)苯基、4-(异丙基氨基-羰基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-(吡咯烷-1-羰基)苯基、3-(甲基磺酰基氨基甲基)苯基、3-(1H-吡啶-5-基)苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、4-(环丙基氨基羰基)苯基、1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-4-基、3-(环丙基甲氧基)苯基、3-(苄氧基)苯基、3-(吗啉代甲基)苯基、3-(苄氧基甲基)苯基、1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2-环丙基乙烯基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、1-丙基-1H-吡啶-4-基、1-丁基-1H-吡啶-4-基、1-(2-(苯基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基、4-(氨基

羰基)苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、3-氟-4-(N-甲基氨基-羰基)苯基、1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基、1-丙烯基、3-(甲基羰基氨基)苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉-4-羰基)苯基、4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基、1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基、5-异丙基呋喃-2-基、1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-((1S,3S)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-4-基、3-(1H-吡唑-4-基)苯基、5-溴呋喃-2-基、3-(苯基氨基)苯基、2-甲基噻唑-5-基、3-(苯基乙炔基)苯基、3-苯乙基苯基、1-(3-氟环戊基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基、1-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-(哌嗪-1-基)苯基、1-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基、3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、3,5-二甲基苯基、4-(吗啉代磺酰基)苯基、3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基、3-(2-羟基丙-2-基)苯基、1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基、1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基、3-环丙基-1H-吡唑-5-基、5-甲氧基羰基吡咯-3-基、3-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基、5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-3-基、1-异丙基-5-(甲氧基羰基)吡咯-3-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-异丙基-1H-吡唑-3-基、1-环戊基-5-环丙基-1H-吡唑-3-基、1-环戊基-3-环丙基-1H-吡唑-5-基、1-环戊基-1H-吡唑-3-基、1-异丙基-1H-吡唑-5-基、1-异丙基-5-(N-甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-异丙基-5-(N,N-二甲基氨基羰基)吡咯-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡唑-3-基、1-(2-环丙基乙基)-1H-吡唑-5-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、3-(3,3-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)苯基、3-(2-氧代-3-苯基吡咯烷-1-基)苯基、3-((E)-苯乙烯基)苯基、3-(3-氰基苯基)苯基、3-(3-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基、3-(4-(甲基磺酰基氨基)苯基)苯基或3-(4-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)苯基。

[0159] 在某些实施方案中,  $R^3$  为芳基或杂芳基, 其中芳基和杂芳基各自被一个或多个  $R^x$  基团任选地取代, 条件为  $R^3$  不是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、硝基苯基或丙基异噻唑。

[0160] 在某些实施方案中,  $R^3$  为吡唑-4-基, 其被  $R^x$  任选地取代。

[0161] 在某些实施方案中,  $R^x$  为被一个或多个独立地选自以下的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基:  $R^{xa}$ 、氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$  以及  $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 。

[0162] 在某些实施方案中,  $R^x$  为被  $R^{xa}$  任选地取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0163] 在某些实施方案中,  $R^3$  为被  $R^x$  取代的吡唑-4-基。

[0164] 在某些实施方案中,  $R^3$  为被氧代基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$  或  $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$  取代的苯基, 其中任意的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自  $R^{xa}$ 、氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C$

(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>或C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)基团任选地取代。

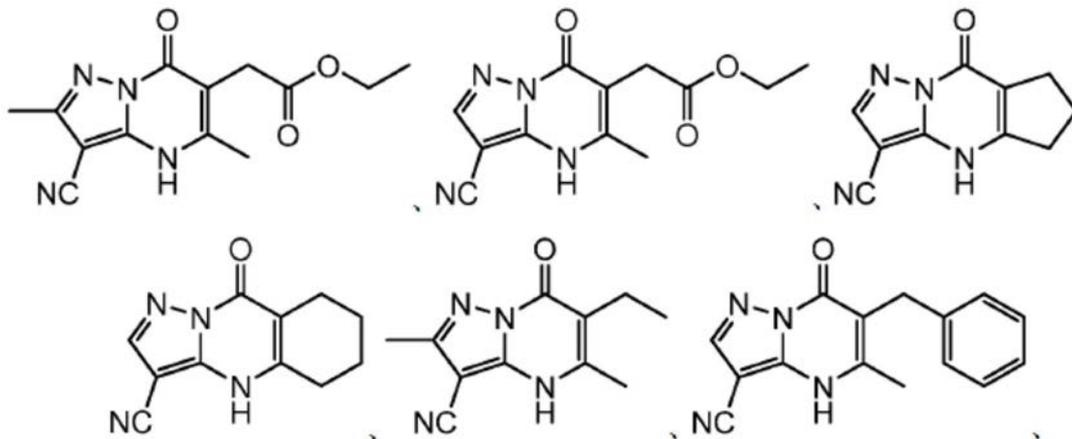
[0165] 在某些实施方案中, R<sup>x</sup>为C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基, 其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基被一个或多个独立地选自以下的基团任选地取代: R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>。

[0166] 在某些实施方案中, R<sup>x</sup>选自C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>, 其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自以下的基团任选地取代: R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)。

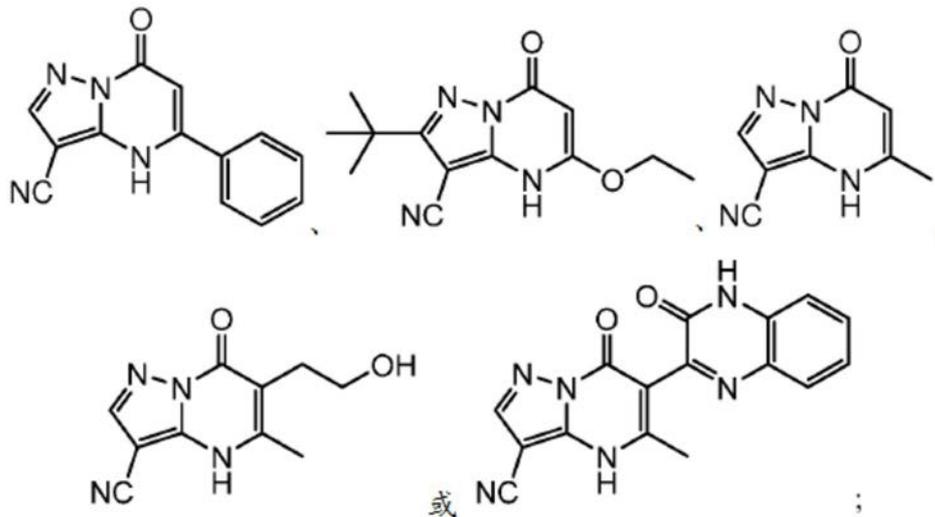
[0167] 在某些实施方案中, R<sup>3</sup>为被氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>取代的杂芳基; 其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>以及-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>的基团任选取代; 并且其中任意的C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)的基团任选地取代。

[0168] 在某些实施方案中, R<sup>3</sup>为被氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、芳基、杂芳基、杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>取代的5元杂芳基; 其中任意的C<sub>1-6</sub>烷基被一个或多个独立地选自R<sup>xa</sup>、氧代基、卤代基、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>v</sup>、-S-R<sup>v</sup>、-O-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-R<sup>v</sup>、-C(O)-O-R<sup>v</sup>、-S(O)-R<sup>v</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>、-C(O)-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-C(O)-OR<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)-R<sup>v</sup>、-N(R<sup>v</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>以及C<sub>1-6</sub>烷基(其被一个或多个独立地选自氧代基和卤代基的基团任选地取代)的基团任选地取代。



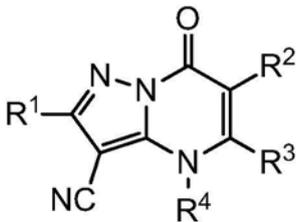


[0177]



[0178] 在某些实施方案中,所述化合物不是式(II)化合物:

[0179]



## II

[0180] 其中:

[0181] 当R<sup>2</sup>为乙氧基羰基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为3-(甲基氨基)丙基;[0182] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基时,R<sup>1</sup>为H;[0183] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-氯苯基时,R<sup>1</sup>为甲氧基;[0184] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-氯苯基时,R<sup>1</sup>为羟基;[0185] 当R<sup>2</sup>为乙基、乙氧基羰基甲基、2-羟丙基、2-(酰氧基)丙基、2-(酰氧基)乙基、2-(2-(N-苄氧基羰基氨基)丙酰氧基)丙基、2-氯丙基、1-(乙氧基羰基)乙基、乙氧基羰基甲基、1-(羰基)乙基、1-(1-(甲氧基羰基乙基)乙氧基羰基)乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟乙基或4-(三氟甲硫基)苄基并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H;[0186] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为苯基、四氢吡喃-4-基甲基、氯甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基甲

基、苄基或1-(2-氟苯基)环丙基时,  $R^1$ 为H;

[0187] 当 $R^2$ 为H、4-苄氧基苯基、3,4-二氢-6,7-二甲基-3-氧代-2-喹喔啉基或者吡啶-3-基、3-吡啶基、乙氧基羰基、氰基、3,4-二氢-3-氧代-2-喹喔啉基或羰基并且 $R^3$ 为H时,  $R^1$ 为H;

[0188] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为三氟甲基时,  $R^1$ 为3-氨基哌啶子基;

[0189] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为H、甲基、苯基、N-(4-氟苯基)氨基、N-苯基氨基、N-苄基氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基、N-(3-甲氧基苯基)氨基、N-(4-甲氧基苯基)氨基、N-(3,4-二甲氧基苯基)氨基、N-(4-甲基苯基)氨基、N-(2-甲氧基苯基)氨基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-2-基、N-(4-氟苯基)氨基或N-(4-丙基苯基)氨基;

[0190] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为异丙基时,  $R^1$ 为苯基氨基;

[0191] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为苯基、2-氟苯基、2-氯苯基或氯甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0192] 当 $R^2$ 为氯并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0193] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为乙基时,  $R^1$ 为甲基、N-(4-吗啉代苯基)氨基、N-(3-甲氧基-4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基或N-(4-丙基苯基)氨基;

[0194] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为环丙基时,  $R^1$ 为N-(3-甲氧基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基、N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基、苯基氨基、N-(4-溴苯基)氨基或N-(4-吗啉代苯基)氨基;

[0195] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为异丙基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0196] 当 $R^2$ 为甲基并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0197] 当 $R^2$ 为氟并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0198] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为甲氧基甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0199] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为甲氧基羰基甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0200] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为丙基时,  $R^1$ 为H、甲基或N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0201] 当 $R^2$ 为苄基并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为H、甲基或N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0202] 当 $R^2$ 为苄基并且 $R^3$ 为H时,  $R^1$ 为H或甲基;

[0203] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为苯基、2-吡啶基或N,N-二甲基氨基甲基时,  $R^1$ 为N-(3,5-二甲氧基苯基)氨基;

[0204] 当 $R^2$ 为2-羟基乙基、2-氯乙基、2-(酰氧基)乙基并且 $R^3$ 为乙氧基羰基时,  $R^1$ 为H;

[0205] 当 $R^2$ 为2-羟乙基并且 $R^3$ 为羟基时,  $R^1$ 为H;

[0206] 当 $R^2$ 为2-(酰氧基)乙基并且 $R^3$ 为苄氧基甲基时,  $R^1$ 为H;

[0207] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为H时,  $R^1$ 为2-吡咯基;

[0208] 当 $R^2$ 为3,4-二氢-6,7-二甲基-3-氧代-2-喹喔啉基并且 $R^3$ 为H时,  $R^1$ 为N-(4-乙氧基苯基)氨基;

[0209] 当 $R^2$ 为2-(酰氧基)乙基并且 $R^3$ 为甲氧基甲基时,  $R^1$ 为H;

[0210] 当 $R^2$ 为氰基并且 $R^3$ 为苯基或4-氯苯基时,  $R^1$ 为H;

[0211] 当 $R^2$ 为3,4-二氢-3-氧代-2-喹喔啉基并且 $R^3$ 为H时,  $R^1$ 为甲基;

[0212] 当 $R^2$ 和 $R^3$ 一起形成稠合苯并环时,  $R^1$ 为H;

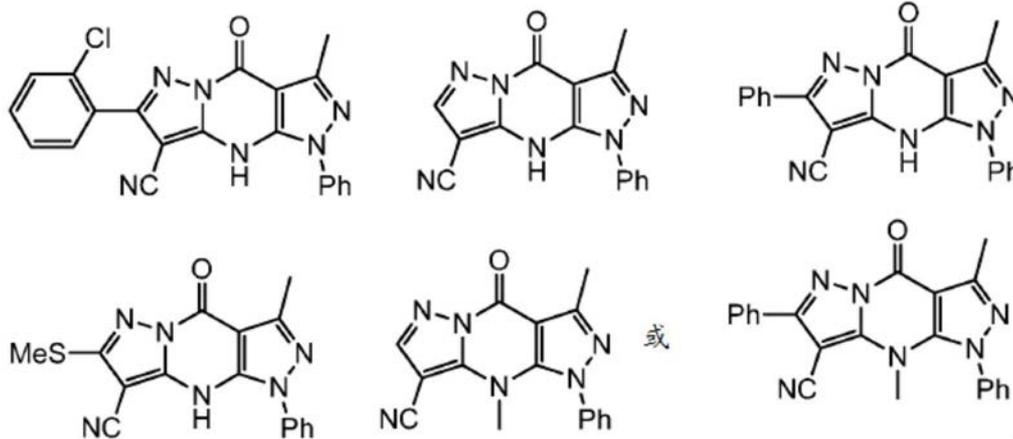
[0213] 当 $R^2$ 为3-甲氧基苄基并且 $R^3$ 为丙基时,  $R^1$ 为H;

[0214] 当 $R^2$ 为H、乙基、乙氧基羰基甲基或3-氯苄基并且 $R^3$ 为甲基时,  $R^1$ 为甲基;

[0215] 当 $R^2$ 为H并且 $R^3$ 为3-氯苄基、5-(丙基)异噁唑-3-基或4-硝基苯基时,  $R^1$ 为吡咯烷子

基；

- [0216] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为四氢吡喃-2-基时,R<sup>1</sup>为吗啉代；  
 [0217] 当R<sup>2</sup>为苯甲酰氨基并且R<sup>3</sup>为H时,R<sup>1</sup>为吡咯烷子基；  
 [0218] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为4-硝基苯基时,R<sup>1</sup>为N-(4-甲氧基苯基)氨基；  
 [0219] 当R<sup>2</sup>为2-(2,4-二氯苯甲酰氧基)乙基、2-(3-甲基苯甲酰氧基)乙基、2-(乙酰氧基)乙基或2-(环己基羰基氧基)乙基并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H；  
 [0220] 当R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成稠合环戊基环时,R<sup>1</sup>为甲基；  
 [0221] 当R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>一起形成稠合环己基环时,R<sup>1</sup>为H；  
 [0222] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为乙氧基羰基甲基时,R<sup>1</sup>为甲基；  
 [0223] 当R<sup>2</sup>为H并且R<sup>3</sup>为甲基或氨基时,R<sup>1</sup>为苯基；  
 [0224] 当R<sup>2</sup>为氯并且R<sup>3</sup>为甲基时,R<sup>1</sup>为H；  
 [0225] R<sup>1</sup>为甲基,R<sup>2</sup>为H,并且R<sup>3</sup>为苯基；  
 [0226] R<sup>1</sup>为甲基,R<sup>2</sup>为2-羟基乙基,并且R<sup>3</sup>为甲基；或者  
 [0227] R<sup>1</sup>为甲硫基,R<sup>2</sup>为H,并且R<sup>3</sup>为苯基。  
 [0228] 在某些实施方案中,所述化合物不是以下任意一种：



[0229]

[0230] 用途、制剂和施用

[0231] 药学上可接受的组合物

[0232] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种组合物,其包含所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物以及药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量为有效于可测量地抑制在生物样品或患者中的组蛋白脱甲基酶或其突变体的量。在一些实施方案中,组蛋白脱甲基酶为2-酮戊二酸依赖型酶。在一些实施方案中,组蛋白脱甲基酶是含有Jumonji结构域的蛋白质。在一些实施方案中,组蛋白脱甲基酶为H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶家族成员。在某些实施方案中,组蛋白脱甲基酶为JARID亚族的酶。在一些实施方案中,组蛋白脱甲基酶选自JARID1A、JARID1B或其突变体。

[0233] 在某些实施方案中,本发明的组合物中化合物的量为有效于可测量地抑制在生物样品或患者中的2-酮戊二酸依赖型酶或其突变体的量。在某些实施方案中,2-酮戊二酸依赖型酶为含有Jumonji结构域的蛋白质。在某些实施方案中,所述含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJD2亚族成员。在某些实施方案中, JMJD2亚族成员为GASC1。

[0234] 在某些实施方案中,本发明的组合物中化合物的量为有效于可测量地抑制在生物

样品或患者中蛋白质的H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶家族成员或其突变体的量。在某些实施方案中,本发明组合中化合物的量为有效于可测量地抑制在生物样品或患者中蛋白质的JARID亚族成员或其突变体的量。在一些实施方案中,本发明组合中化合物的量为有效于可测量地抑制在生物样品或患者中的JARID1A、JARID1B或其突变体的量。

[0235] 在某些实施方案中,本发明的组合被配制用于施用给需要这种组合的患者。在一些实施方案中,本发明的组合被配制经口服施用于患者。

[0236] 如本文使用的,术语“患者”意指动物,如哺乳动物、如人类。

[0237] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂”是指不会破坏与其配制的化合物的药理活性的无毒载体、佐剂或赋形剂。可用于本发明的组合的药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘油、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0238] “药学上可接受的衍生物”意指本发明的化合物的任意无毒的盐、酯、酯盐或其他衍生物,它们在施用于接受者之后能够直接或间接地提供本发明的化合物或其抑制活性的代谢物或残余物。

[0239] 如在本文使用的,术语“其抑制活性的代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是组蛋白脱甲基酶或其突变体的抑制剂。

[0240] 本发明的组合可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入贮药库的方式施用。如本文使用的,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内以及颅内注射或输注技术。

[0241] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于,药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂以及酞剂。除活性化合物以外,液体剂型可含有通常在本领域中使用的惰性稀释剂,例如像水或其它溶剂、溶解剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂以外,口服组合还可包含佐剂如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0242] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可为在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳剂,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的赋形剂和溶剂为水、林格氏溶液(U.S.P.)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。出于这个目的,可采用任意温和固定油,包括合成的甘油单酯或二甘油酯。另外,脂肪酸如油酸用于制备可注射制剂。

[0243] 可注射制剂可例如通过经由细菌滞留过滤器过滤或在使用前通过以可溶解于或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合形式加入灭菌剂来灭菌。

[0244] 为了延长本发明的化合物的作用,通常期望减缓对来自皮下注射或肌肉内注射的化合物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬液来实现。化合物

的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率可取决于晶体大小和晶形。可选地,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解于或混悬于油性赋形剂中来实现。可注射储库式形式通过在可生物降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊化基质来形成。根据化合物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质,可控制化合物的释放速率。其他可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库式可注射制剂也可通过在可与身体组织相容的脂质体或微乳液中包封化合物来制备。

[0245] 用于直肠或阴道施用的组合物优选为可通过使本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备的栓剂,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体但是在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0246] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶;b)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻燃剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)润湿剂,例如像十六醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,诸如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0247] 相似类型的固体组合物也可使用这些赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等来用作软质和硬质填充的明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以使用包衣和包壳如肠溶衣和制药领域已知的其他包衣来制备。它们可任选地含有乳浊剂并且也可具有仅在或优选在肠道的某一部分,任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物也可使用这些赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等来用作软质和硬质填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0248] 所述活性化合物还可为具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以使用包衣和包壳如肠溶衣、释放控制包衣和制药领域已熟知的其他包衣来制备。在此类固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这类剂型按照正常操作,还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。它们可任选地含有乳浊剂并且也可具有仅在或优选在肠道的某部分,任选地以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0249] 本发明的化合物的局部或经皮施用的剂型包括:软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片剂。在无菌条件下,将活性组分与药学上可接受的载体以及任意所需的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖了经皮贴片剂的用途,所述经皮贴片剂具有的另一个优点为使得化合物受控制地递送至身体。此类剂型可通过将化合物溶解于或分散于适当的介质中来

制得。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0250] 本发明提供的药学上可接受的组合物也可通过鼻用气雾剂或吸入剂来施用。此类组合物根据药制剂领域中已熟知的技术来制备并且可被制成盐水溶液,其采用苯醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂(用以提高生物利用率)、氟碳化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂。

[0251] 本发明提供的药学上可接受的组合物可配制成经口施用。这种制剂可与食物或不与食物一起施用。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0252] 所提供的化合物可与载体材料组合以产生单一剂型的组合物的量将根据所治疗的患者和具体的施用方式而变化。所提供的化合物可配制成使得可向接受这些组合物的患者施用抑制剂为0.01-100mg/kg体重/天的的剂量。

[0253] 用于任意特定患者的具体剂量和治疗方案将依赖于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中所提供的式I化合物或其盐的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0254] 在一个实施方案中,每剂肠胃外施用的本发明的化合物的治疗有效量的范围将为约0.01-100mg/kg,可选地每天约0.1mg/kg至20mg/kg患者体重,所用化合物的典型初始范围为0.3mg/kg/天至15mg/kg/天。在另一实施方案中,口服单位剂型如片剂和胶囊含有约5mg至约100mg本发明的化合物。

[0255] 片剂口服剂型的实例包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg式(I)化合物或其盐,并且还包含约95-30mg的无水乳糖,约5-40mg的交联羟甲基纤维素钠、约5-30mg的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30以及约1-10mg的硬脂酸镁。配制所述片剂的方法包括将粉末化成分混合在一起并进一步与PVP溶液混合。可将所得到的组合物干燥、颗粒化、与硬脂酸镁混合并且使用常规设备压缩成片剂形式。气雾剂制剂的实例可通过将约2-500mg式I化合物或其盐溶解于合适的缓冲溶液例如磷酸缓冲液并且在需要时加入张力调节剂例如盐(如氯化钠)来制备。可例如使用0.2微米过滤器过滤溶液以去除杂质和污染物。

[0256] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0257] 本文所述的化合物和组合物通常适用于抑制一种或多种参与表观遗传调控的酶的活性。

[0258] 表观遗传学为研究由各种机制而不是潜在DNA序列的改变引起的基因表达的可遗传变化。在表观遗传调控中发挥作用的分子机制包括DNA甲基化和染色质/组蛋白修饰。尤其是组蛋白甲基化在许多表观遗传现象中为至关重要的。

[0259] 染色质(核DNA和组蛋白蛋白质组织化的组装)是多个重要的核过程包括转录的调节、复制、DNA-损伤修复以及细胞周期进程的基础。已经鉴定出许多因素如染色质修饰酶在维持染色质的动态平衡中发挥重要作用(Margueron等(2005)Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176)。

[0260] 组蛋白为染色质的主要蛋白质成分。它们充当DNA环绕的线轴,并且它们在基因调控中发挥作用。总共有六类组蛋白(H1、H2A、H2B、H3、H4和H5)组织成两个超类:核心组蛋白

(H2A、H2B、H3和H4)和连接组蛋白(H1和H5)。染色质的基本单元为核小体,所述核小体由环绕在组蛋白八聚体周围的约147个DNA碱基对组成,所述组蛋白八聚体由各核心组蛋白H2A、H2B、H3和H4的两个拷贝组成(Luger等(1997)Nature 389:251-260)。

[0261] 组蛋白,特别是组蛋白H3和H4氨基末端的残基以及组蛋白H2A、H2B和H1氨基和羧基末端的残基易受到各种翻译后修饰的影响,所述翻译后修饰包括:乙酰化、甲基化、磷酸化、核糖基化、SUMO化、泛素化、瓜氨酸化、去亚胺基化以及生物素化。组蛋白H2A和H3的核心也可被修饰。组蛋白修饰为多种生物学过程如基因调控、DNA修复和染色体凝聚所不可或缺的。

[0262] 一种类型组蛋白修饰即脱甲基化由组蛋白赖氨酸脱甲基酶(HKDM)或组蛋白精氨酸脱甲基酶催化。2-酮戊二酸依赖型加氧酶的含有Jumonji结构域家族代表了参与表观遗传调控的一种主要类型的组蛋白脱甲基酶。尽管已经发现JMJD6为组蛋白精氨酸脱甲基酶,但是到目前为止几乎所有描述的含有Jumonji结构域的蛋白质都是组蛋白赖氨酸脱甲基酶。一类重要的含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJC型赖氨酸脱甲基酶的JMJD2(含有Jumonji结构域2)亚族。

[0263] GASC1(也被称作JMJD2C)是JMJD2亚族中的2-酮戊二酸依赖型组蛋白赖氨酸脱甲基酶。GASC1使组蛋白H3上的三甲基化赖氨酸9和赖氨酸36脱甲基(即,H3K9me3和H3K36me3)(Whetstine等(2006)Cell 125:467-481)。组蛋白H3的赖氨酸9上的三甲基化与异染色质的形成和转录抑制相关(Cloos等(2006)Nature 442:307-311)。还已知GASC1与H3K4me3和H4K20me3结合(Huang等(2006)Science312:748-751)。

[0264] 在一些实施方案中,受本文所述的化合物和组合物抑制的酶以及本文所述的方法对其有用的酶包括2-酮戊二酸依赖型酶或其同工型或突变体。在一些实施方案中,2-酮戊二酸依赖型酶为含有Jumonji结构域的蛋白质。在某些实施方案中,含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJD2亚族成员。在某些实施方案中,JMJD2亚族成员为GASC1。

[0265] 所提供的化合物作为2-酮戊二酸依赖型酶(例如,含有Jumonji结构域的蛋白质,例如JMJD2、例如GASC1)或其同工型或突变体的抑制剂的活性可在体外、体内或在细胞系中测定。

[0266] 体外测定法包括测定GASC1或其突变体的抑制作用的测定法。在一些实施方案中,抑制剂结合可通过进行竞争性实验来测定,其中将新的抑制剂与和已知放射性配体结合的GASC1一起孵育。用于测定作为GASC1或其突变体的抑制剂的提供的化合物的详细条件在以下实施例中阐述。

[0267] 在一些实施方案中,GASC1活性的检测通过体外组蛋白赖氨酸脱甲基酶(HKDM)测定法来实现的,其可为直接结合(非催化)或酶法(催化)测定。用于此类测定法的底物的类型可包括:对应于许多残基的短合成肽(所述残基来自包含靶赖氨酸残基的组蛋白序列的N-末端)、单个重组组蛋白多肽、通过重组组蛋白重组的组蛋白八聚体以及重组核小体(利用重组的八聚体和特异性重组DNA片段)。所述重组核小体可为单核小体或寡核小体。对GASC1功能所必须的辅因子2-酮戊二酸也可应用于竞争性结合测定法。质谱分析和蛋白质印记分析也可用于检测GASC1活性;参见例如Whetstine等Cell125:467-481(2006)。对于HKDM筛选测定法的实例,参见WO2007/104314和WO 2008/089883。应理解本文所述的测定法可用于除GASC1以外的其他HKDM蛋白质。在某些实施方案中,提供的化合物与2-酮戊二酸竞

争。

[0268] GASC1与增殖性疾病相关。GASC1基因首次在食管鳞状细胞癌细胞系中被鉴定出,使其命名为“在鳞状细胞癌1(GASC1)中扩增的基因”(Yang等(2000)*Cancer Res.*60:4735-4739)。GASC1表达的下调抑制了细胞增殖,并且组蛋白脱甲基化调控与肿瘤发生相关(Whetstine等(2006)*Cell* 125:467-481)。GASC1在体外和体内与雄激素受体和另一种组蛋白脱甲基酶(LSD1)相互作用,并且增加了前列腺细胞中雄激素受体依赖型基因的表达,这表明GASC1与前列腺癌相关(Wissmann等(2007)*Nat. Cell Biol.*9:347-353)。此外,GASC1基因在基底样乳腺癌和骨肉瘤样癌中扩增,并且在MALT淋巴瘤中易位(Han等(2008)*Genes Chromosomes Cancer* 47:490-499;Helias等(2008)*Cancer Genet. Cytogenet.*180:51-55;Italiano等(2006)*Cancer Genet. Cytogenet.*167:122-130;Vinatzer等(2008)*Clin Cancer Res* 14:6426-6431)。GASC1在癌症和其他增殖性疾病中发挥重要作用。

[0269] 如本文使用的,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”“治疗(treating)”是指逆转、减轻、延缓发作或抑制疾病或病症或其一种或多种症状的进展,如本文所述的。在一些实施方案中,治疗可在一个或多个症状发展之后施用。在其他实施方案中,治疗可在没有症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作之前施用于易感个体(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。治疗也可在症状消退之后继续进行,例如,为了预防或延缓其复发。

[0270] 在某些实施方案中,提供的化合物抑制一种或多种2-酮戊二酸依赖型酶。在某些实施方案中,提供的化合物抑制一种或多种含有Jumonji结构域的酶。在某些实施方案中,提供的化合物抑制一种或多种JMJD2蛋白质。在某些实施方案中,提供的化合物抑制GASC1。提供的化合物为2-酮戊二酸依赖型酶(例如,GASC1)的抑制剂,并且因此适用于治疗一种或多种与2-酮戊二酸依赖型酶(例如,GASC1)活性相关的病症。在某些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗GASC1介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用提供的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0271] 如在本文使用的,术语“GASC1介导的”病症或病状意指其中已知GASC1或其突变体发挥作用的任意疾病或其他有害病状。因此,本发明的另一实施方案涉及治疗或减轻其中已知GASC1或其突变体发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。

[0272] 可根据本发明的方法治疗的疾病和病状包括但不限于,癌症和其他增殖性病症。在一个实施方案中,用本发明的化合物和药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂治疗人类患者,其中所述本发明的化合物的用量为可测量地抑制2-酮戊二酸依赖型酶(例如,含有Jumonji结构域的蛋白质,例如JMJD2、例如GASC1)活性的量。

[0273] 另一类重要的含有Jumonji结构域的蛋白质为H3K4(组蛋白3K4)脱甲基酶,其与组织发育、癌症和干细胞生物学有关(Roesch等(2010)*Cell* 141:283-594)。这类H3K4脱甲基酶包括组蛋白脱甲基酶的JARID亚族(例如,JARID1A和JARID1B)。

[0274] JARID1A(也被称作KDM5A)在造血系统中高度表达。JARID1B(也被称作KDM5B、PLU-1和RBP2-H1)为jumonji/ARID1(JARID1)组蛋白3K4脱甲基酶家族的成员。在正常细胞中,JARID1B少量表达。然而,JARID1B在再生组织(如睾丸和骨髓)中高度表达。在癌症中,JARID1B的功能是作为致癌基因的转录调节物,例如,乳腺癌中的BRCA1(Yamane等,(2007)*Molecular Cell* 25:801-812)。实际上,JARID1B在乳腺癌中过度表达。也有报道称,

JARID1B在慢循环黑色素瘤细胞中高度表达。因此，JARID1B的抑制为消除所有黑色素瘤细胞的重要目标(快速增殖和慢循环)(Roesch等(2010)Cell 141:283-594)。

[0275] 在一些实施方案中，受本文所述的化合物和组合物抑制的酶以及本文所述的方法对其有用的酶包括2-酮戊二酸依赖型酶或其同工型或突变体。在一些实施方案中，2-酮戊二酸依赖型酶为含有Jumonji结构域的蛋白质。在某些实施方案中，含有Jumonji结构域的蛋白质为JMJD2亚族成员。在某些实施方案中，JMJD2亚族成员为GASC1。在某些实施方案中，所述酶为JARID亚族成员。在某些实施方案中，所述酶为JARID1A、PLU-1或JMJD2B。

[0276] 提供的化合物作为组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1或GASC1)或其同工型或突变体的抑制剂的活性可在体外、体内或在细胞系中测定。

[0277] 体外测定法包括测定酶或其突变体的抑制作用的测定法。在一些实施方案中，抑制剂结合可通过进行竞争性实验来测定，其中将新的抑制剂与和已知放射性配体结合的酶一起孵育。用于测定作为酶或其突变体的抑制剂的提供的化合物的详细条件在以下实施例中阐述。

[0278] 在一些实施方案中，组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1或GASC1)活性的检测通过体外组蛋白赖氨酸脱甲基酶(HKDM)测定法来实现，其可为直接结合(非催化)或酶法(催化)测定。用于这些测定法的底物类型包括：对应于许多残基的短合成肽(所述残基来自包含靶赖氨酸残基的组蛋白序列的N-末端)、单个重组组蛋白多肽、通过重组组蛋白重组的组蛋白八聚体以及重组的核小体(利用重组的八聚体和特异性重组DNA片段)。所述重组核小体可为单核小体或寡核小体。对GASC1功能所必须的辅因子2-酮戊二酸也可被应用于竞争性结合测定法。质谱分析和蛋白质印记分析也可用于检测GASC1活性；参见例如Whetstone等Cell 125:467-481(2006)。对于HKDM筛选测定法的实例，参见WO 2007/104314和WO 2008/089883。应理解本文所述的测定法可用于除GASC1以外的其他HKDM蛋白质。在某些实施方案中，所提供的化合物与2-酮戊二酸竞争。

[0279] 在某些实施方案中，所提供的化合物抑制一种或多种2-酮戊二酸依赖型酶。在某些实施方案中，所提供的化合物抑制一种或多种含有Jumonji结构域的酶。在某些实施方案中，所提供的化合物抑制一种或多种JMJD2蛋白质。在某些实施方案中，所提供的化合物抑制GASC1。在某些实施方案中，所提供的化合物抑制JARID1A、JARID1B、PLU-1和/或JMJD2B中的一种或多种。所提供的化合物为这些组蛋白脱甲基酶的抑制剂并且因此适用于治疗与JARID1A、JARID1B、PLU-1和/或JMJD2B中的一种或多种的活性相关的一种或多种病症。在某些实施方案中，本发明提供了一种用于治疗JARID1A-、JARID1B-、PLU-1-和/或JMJD2B-介导的病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0280] 如本文使用的，术语“JARID1A-介导的”病症或病状意指其中已知JARID1A或其突变体发挥作用的任意疾病或其他有害病状。因此，本发明的另一个实施方案涉及治疗或减轻其中已知JARID1A或其突变体发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。

[0281] 如本文使用的，术语“JARID1B-介导的”病症或病状意指其中已知JARID1B或其突变体发挥作用的任意疾病或其他有害病状。因此，本发明的另一个实施方案涉及治疗或减

轻其中已知JARID1B或其突变体发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。

[0282] 如本文使用的,术语“PLU-1-介导的”病症或病状意指其中已知PLU-1或其突变体发挥作用的任意疾病或其他有害病状。因此,本发明的另一个实施方案涉及治疗或减轻其中已知PLU-1或其突变体发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。

[0283] 如本文使用的,术语“JMJD2B-介导的”病症或病状意指其中已知JMJD2B或其突变体发挥作用的任意疾病或其他有害病状。因此,本发明的另一个实施方案涉及治疗或减轻其中已知JMJD2B或其突变体发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。

[0284] 另一方面包括用于抑制KDM5的式(I)化合物或其盐的用途。式(I)化合物也可用于抑制组蛋白赖氨酸残基上甲基标记的移除,其包括抑制来自组蛋白H1、H2A、H2B、H3和H4的单-、二-或三-甲基化甲基标记的移除,如H3K4(包括例如KDM5底物H3K4me3),因此改变这些组蛋白与DNA和/或其他蛋白质的相互作用,并改变某些随后的遗传或蛋白质表达。式(I)化合物也可用于抑制KDM5并减少抗药性细胞,从而治疗或预防抗药性疾病,如抗药性癌症。在某些实施方案中,所述疾病可使用式(I)化合物来治疗从而防止形成抗药性,例如,在化学治疗的目标发生突变从而赋予对这种化学治疗的抗性之前。

[0285] 在某些实施方案中,式(I)化合物的结合或抑制活性可通过进行竞争性实验来测定,其中将式(I)化合物与和已知放射性配体结合的KDM5酶一起孵育。用于测定作为KDM5或其突变体抑制剂的式(I)化合物的详细条件在以下实施例中阐述。

[0286] 在某些实施方案中,KDM5活性的检测通过体外测定法来实现,其可为直接结合(非催化)或酶法(催化)测定。用于这些测定法的底物类型包括:对应于许多残基的短合成肽(所述残基来自包含靶赖氨酸残基的组蛋白序列的N-末端)、单个重组组蛋白多肽、通过重组组蛋白重组的组蛋白八聚体以及重组的核小体(利用重组的八聚体和特异性重组DNA片段)。所述重组核小体可为单核小体或寡核小体。

[0287] 另一方面包括一种在患者中治疗或预防响应于KDM5活性抑制的疾病的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其盐。

[0288] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在治疗中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗中的用途。

[0289] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。

[0290] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药物中的用途。另一方面包括含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药物中的用途。

[0291] 在某些实施方案中,疾病或病状为过度增殖性疾病、癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、多发性硬化、阿尔茨海默氏疾病、囊性纤维化、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、哮喘、过敏性病症、炎症、神经病症、激素相关疾病、与器官移植有关的病症、免疫缺陷病症、破坏性骨病症、增殖性病症、感染性疾病、与细胞死亡相关的病状、凝血酶诱导型血小板凝集、肝脏疾病、涉及T细胞活化的病理性免疫病状、CNS病症或骨髓增殖性病症。

[0292] 在某些实施方案中,治疗可在一种或多种症状发展之后施用。在其他实施方案中,

治疗可在没有症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作前施用于易感个体(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。治疗也可在症状消退之后继续进行,例如,为了预防或延缓其复发。

[0293] 另一方面包括一种用于治疗、改善或预防癌症、耐药性癌或另一种增殖性病症的方法,所述方法向需要这种治疗的哺乳动物,例如人类,施用有效量的式(I)化合物或其盐。在某些实施方案中,所述待治疗疾病为癌症或耐药性癌。

[0294] 本发明还涉及一种用于治疗、改善或预防癌症或另一种增殖性病症的方法,所述方法向需要这种治疗的哺乳动物,尤其是人类施用有效量根据本发明的化合物。在本发明的一些方面中,有待用本发明的方法治疗的疾病可为癌症。可使用本文所述的化合物和方法治疗的癌症的实例包括但不限于,肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣性黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸粒细胞性白血病、急性红白血病、急性淋巴细胞白血病、急性巨核细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、牙源性腺样瘤、腺鳞癌、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、攻击性NK细胞白血病、AIDS-相关淋巴瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、雄激素依赖性癌症、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、错构瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎杆状瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、布朗肿瘤、伯基特淋巴瘤、乳腺癌、脑癌、癌(carcinoma)、原位癌、癌肉瘤、软骨瘤、牙骨质瘤、髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、子宫颈癌、结肠直肠癌、Degos病、促结缔组织增殖性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺体赘生物、内胚窦瘤、肠病相关型T细胞淋巴瘤、食道癌、寄生胎(fetus in fetu)、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞瘤、妊娠性绒癌、巨细胞纤维母细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、脑胶质瘤、胰高血糖素瘤、性腺胚细胞瘤、粒层细胞瘤、两性胚胎细胞瘤(gynandroblastoma)、胆囊癌、胃癌、血管母细胞瘤、头颈癌、血管外皮细胞瘤、血液学恶性肿瘤、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、浸润性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、白血病、莱迪希细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞瘤、乳腺髓样癌、甲状腺髓样癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿路上皮癌、苗勒管混合瘤、黏液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织赘生物、蕈样肉芽肿病、粘液样脂肪肉瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑色素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸细胞瘤、视神经鞘膜瘤、视神经神经瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、潘科斯特瘤、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、成松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T淋巴细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假粘液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、Richter变换、直肠癌、肉瘤、施万瘤病(Schwannomatosis)、精原细胞瘤、塞

尔托利细胞瘤、性索-性腺间质瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝圆细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊柱肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞扎里氏病、小肠癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、卵泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、沃辛瘤(Warthin's tumor)以及维尔姆斯氏瘤(Wilms'tumor)。

[0295] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗良性增殖性病症的方法。用根据本发明的化合物治疗的良性增殖性病症的实例包括但不限于,良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌肿瘤、鼻息肉、垂体瘤、泌乳素瘤、假性脑瘤、脂溢性角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带小结、息肉和囊肿、Castleman病、慢性藏毛症、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿以及幼年性息肉综合征。

[0296] 另一个实施方案包括一种适用于体内调节在上述疾病,特别是癌症中的蛋白质甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或凋亡的治疗方法,其包括向需要这种治疗的患者施用具有药理活性并且为治疗有效量的一种或多种式(I)化合物。

[0297] 另一个实施方案包括一种用于通过使细胞与式(I)化合物接触来调节内源或异源启动子活性的方法。

[0298] 另一个实施方案包括用于生产药物组合物的式(I)化合物或其盐的用途,所述药物组合物应用于治疗和/或预防和/或改善本文所述的疾病、病症、病痛和/或病状。

[0299] 另一个实施方案包括用于生产药物组合物的式I化合物或其盐的用途,所述药物组合物应用于治疗和/或预防对组蛋白脱甲基酶的抑制响应或敏感的疾病和/或病症,特别是上文所述的那些疾病,例如像癌症。

[0300] 本发明还提供了一种用于治疗罹患上述病状、病痛、病症或疾病之一的受试者如人类的方法。所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的一种或多种根据本发明的化合物,其通过抑制一种或多种2-酮戊二酸依赖型酶(例如,含有Jumonji结构域的蛋白质,例如, JMJD2, 例如, GASC1)并且通常通过调节蛋白质脱甲基化从而诱导各种细胞效应,特别是诱导或抑制基因表达、阻滞细胞增殖、诱导细胞分化和/或诱导细胞凋亡来发挥作用。

[0301] 本发明还提供一种适用于体内调节在上述疾病,特别是癌症中的蛋白质甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或细胞凋亡的治疗方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用具有药理活性并且为治疗有效量的一种或多种根据本发明的化合物。

[0302] 本发明还提供了一种用于通过使细胞与根据本发明的化合物接触来调节内源或异源启动子活性的方法。

[0303] 本发明还涉及所提供的化合物用于生产应用于治疗和/或预防和/或改善本文提及的疾病、病症、病痛和/或病状的药物组合物的用途。

[0304] 本发明还涉及所提供的化合物用于生产应用于治疗和/或预防对抑制组蛋白脱甲基酶响应或敏感的疾病或病症(特别是上文提及的那些疾病例如像癌症)的药物组合物的用途。

[0305] 所提供的化合物或组合物可使用有效于治疗或减轻癌症或其他增殖性病症严重

程度的任意量和施用途径来施用。所需要的精确量将根据受试者的种类、年龄和一般状况、感染的严重性、具体药剂、其施用方式等而在受试者与受试者之间变化。本发明的化合物优选被配制成便于施用且剂量均匀的单位剂型。如本文使用的表达“单位剂型”是指适合于所治疗患者的物理上离散的药剂单元。然而，应理解，本发明的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。对任意具体患者或生物特别有效的剂量水平将取决于各种因素，所述因素包括所治疗的病症和病症的严重性；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的施用时间、施用途径和排泄速率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合或同时使用的药物以及医学领域中熟知的类似因素。

[0306] 本发明的药学上可接受的组合物可经口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如散剂、软膏剂或滴剂)、经口颊或作为口或鼻喷雾剂等施用于人类和其他动物，这取决于所治疗感染的严重程度。在某些实施方案中，本发明的化合物可以每天约0.01mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重，并且在某些实施方案中，以约1mg/kg受试者体重至约25mg/kg受试者体重的剂量水平口服或肠胃外施用，每天一次或多次，从而获得所需的治疗效果。

[0307] 根据一个实施方案，本发明涉及一种抑制生物样品中的一种或多种组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1，例如，GASC1)活性的方法，其包括将所述生物样品与提供的化合物或含有所述化合物的组合物接触的步骤。

[0308] 根据另一个实施方案，本发明涉及一种抑制生物样品中的组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1，例如，GASC1)或其突变体活性的方法，其包括将所述生物样品与提供的化合物或含有所述化合物的组合物接触的步骤。

[0309] 如本文使用的，术语“生物样品”包括但不限于，细胞培养物或其提取物；获自哺乳动物的活检材料或其提取物；以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

[0310] 在生物样品中组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1，例如，GASC1)或其突变体的活性的抑制适用于本领域技术人员已知的各种目的。这些目的的实例包括但不限于，输血、器官移植、生物样品贮藏和生物测定。

[0311] 根据另一个实施方案，本发明涉及一种抑制患者中组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1，例如，GASC1)或其突变体的活性的方法，其包括向所述患者施用提供的化合物或含有所述化合物的组合物的步骤。在某些实施方案中，本发明涉及一种用于在有需要的患者中治疗由组蛋白脱甲基酶(例如，含有Jumonji结构域的蛋白质，例如，JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1，例如，GASC1)或其突变体介导的病症的方法，其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。这些病症在本文中详细描述。

[0312] 依据所治疗的具体病状或疾病，通常施用以治疗该病状的其他治疗剂也可存在于本发明的组合物中或作为剂量方案的一部分单独施用。如本文使用的，通常施用以治疗具

体疾病或病状的其他治疗剂被认为“适于所治疗的疾病或病状”。

[0313] 在一些实施方案中,所述其他治疗剂为表观遗传药物。如本文使用的,术语“表观遗传药物”是指靶向表观遗传调节剂的治疗剂。表观遗传调节剂的实例包括已经描述的组蛋白脱甲基酶(例如,含有Jumonji结构域的蛋白质,例如,JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1,例如GASC1)以及其他组蛋白脱甲基酶、组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱乙酰酶、组蛋白乙酰基转移酶、组蛋白甲基化酶以及DNA甲基转移酶。组蛋白脱乙酰酶包括但不限于,伏立诺他(vorinostat)。

#### [0314] 化合物和其他药剂的联合施用

[0315] 式(I)化合物或其盐可单独使用或与其他用于治疗药剂组合使用。例如,所述药物组合制剂或剂量方案的第二药剂可对式(I)化合物具有互补活性以使得它们彼此不产生不利影响。所述化合物可在单一药物组合中一起施用或单独施用。在一个实施方案中,化合物或药学上可接受的盐可与细胞毒性剂联合施用以治疗增殖性疾病和癌症。

[0316] 术语“联合施用”是指同时施用或以任意方式单独地连续施用式(I)化合物或其盐与一种或多种其他活性药物成分(包括细胞毒性剂和放射治疗)。如果不是同时施用,则所述化合物在彼此紧邻的相近时间内施用。此外,化合物是否以相同剂型施用并不重要,例如,一种化合物可局部施用并且另一种化合物可口服施用。

[0317] 那些其他药剂可作为多剂量方案的一部分与含有本发明化合物的组合物分开施用。可选地,那些药剂可为与在单一组合物中的本发明的化合物混合在一起的单一剂型的一部分。如果作为多剂量方案的一部分施用,则所述两种活性剂可同时、依次或彼此间隔一段时间,通常彼此间隔五小时递交。

[0318] 如本文使用的,术语“组合”、“组合的”以及相关的术语是指同时或依次施用根据本发明的治疗剂。例如,本发明的化合物可与另一种治疗剂同时或依次以单独的单元剂型或一起以单一单元剂型施用。因此,本发明提供了一种包含式I化合物、其他治疗剂以及药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂的单一单元剂型。

[0319] 本发明化合物和可与载体材料组合以产生单一剂型的其他治疗剂(在包含如上所述的其他治疗剂的那些组合物)二者的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。在某些实施方案中,本发明的组合物被配制为使得可施用剂量为0.01-100mg/kg体重/天的本发明化合物。

[0320] 典型地,可联合施用具有针对所治疗的疾病或病状的活性的任意药剂。这类药剂的实例可在V.T.Devita和S.Hellman(编者)的Cancer Principles and Practice of Oncology,第六版(2001年2月15日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers中找到。本领域普通技术人员能基于所涉及的药物和疾病的特性来辨别哪种药剂的组合是有用的。

[0321] 在一个实施方案中,治疗方法包括联合施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐与至少一种细胞毒性剂。如本文使用的,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于,放射性同位素(例如,At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化学治疗剂;生长抑制剂;酶及其片段如溶核酶;以及毒素如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶促活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0322] 示例性细胞毒性剂可选自:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构

酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促细胞凋亡剂、LDH-A的抑制剂；脂肪酸生物合成抑制剂；细胞周期信号抑制剂；HDMC抑制剂、蛋白酶体抑制剂；以及癌症代谢抑制剂。

[0323] “化学治疗剂”包括适用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的实例包括埃罗替尼(TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm)、双硫仑、没食子酸表没食子儿茶素酯、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG(格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶(LDH-A)、氟维司群(FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca)、舒尼替尼(SUTENT<sup>®</sup>, Pfizer/Sugen)、来曲唑(FEMARA<sup>®</sup>, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis)、finasunate(VATALANIB<sup>®</sup>, Novartis)、奥沙利铂(ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素(西罗莫司, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(NEXAVAR<sup>®</sup>, Bayer Labs)、吉非替尼(IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca)、AG1478、烷化剂如噻替派和CYTOXAN<sup>®</sup>环磷酰胺；烷基磺酸酯, 如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮杂环丙烷, 如苯并多巴、卡波醌、美妥多巴(meturedopa)和尿多巴(uredopa)；乙烯亚胺和甲基蜜胺, 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺以及三甲蜜胺；乙酰精宁(特别是布拉他辛和布拉他辛酮)；喜树碱(包括托泊替康和伊立替康)；苔藓抑素；海绵他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物)；念珠藻素(特别是念珠藻素1和念珠藻素8)；肾上腺皮质激素(包括泼尼松和泼尼松龙)；乙酸环丙孕酮；5 $\alpha$ 还原酶(包括非那雄胺和度他雄胺)；伏立诺他、罗米地辛、帕比司他、丙戊酸、莫西司他(mocetinostat)多拉司他汀；阿地白介素、滑石倍癌霉素(包括合成类似物、KW-2189和CB1-TM1)；艾榴塞洛素；水鬼蕉碱；葡枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海绵素；氮芥(nitrogen mustard), 如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥(mechlorethamine)、氧化氮芥盐酸盐、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺、尿嘧啶氮芥；亚硝基脲, 如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀；抗生素, 如烯二炔抗生素(例如, 加利车霉素, 尤其加利车霉素 $\gamma$  1I和加利车霉素 $\omega$  1I(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 199433:183-186)；达内霉素, 包括达内霉素A；二膦酸盐, 如氯膦酸盐；埃斯培拉霉素；以及新制癌菌素生色团和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团)、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素、重氮丝氨酸、博莱霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氨基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN<sup>®</sup>(多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、左柔比星；抗代谢药, 如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物, 如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物, 如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物, 如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双去氧尿苷、去

氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄激素，如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素药，如氨格鲁米特、米托坦、曲洛斯坦；叶酸补充剂，如甲酰四氢叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吡啶；阿莫司汀(bisantrene)；比生群；依达曲沙；地磷酰胺；秋水仙胺；地吡醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；埃坡西龙；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；美登醇，如美登素和安丝菌素；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌达醇；二胺硝吡啶；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；**PSK<sup>®</sup>**多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生；根霉素；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；单端孢霉烯(特别是T-2毒素、疣孢菌素A、杆孢菌素A和蛇形菌素)；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托星(gacytosine)；阿糖胞苷(“Ara-C”)；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷，例如TAXOL(紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、**ABRAXANE<sup>®</sup>**(无氢化蓖麻油)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)和**TAXOTERE<sup>®</sup>**(多西他赛、多西他奇；Sanofi-Aventis)；苯丁酸氮芥；**GEMZAR<sup>®</sup>**(吉西他滨)；6-硫代鸟嘌呤；巯嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，如顺铂和卡铂；长春碱；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；**NAVELBINE<sup>®</sup>**(长春瑞滨)；米托蒽醌；替尼泊苷；依达曲沙；道诺霉素；氨基蝶呤；卡培他滨(**XELODA<sup>®</sup>**)；伊班膦酸盐；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄醇，如视黄酸；以及上述任意的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0324] 化学治疗剂还包括：(i)起到调节或抑制对肿瘤的激素作用的抗激素剂，如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括**NOLVADEX<sup>®</sup>**；柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬(iodoxyfene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和**FARESTON<sup>®</sup>**(柠檬酸托米芬)；(ii)抑制在肾上腺中调节雌激素产生的芳香酶的芳香酶抑制剂，例如4(5)-咪唑、氨格鲁米特、**MEGASE<sup>®</sup>**(醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN<sup>®</sup>**(依西美坦；Pfizer)、福美坦、法倔唑、**RIVISOR<sup>®</sup>**(伏氯唑)、**FEMARA<sup>®</sup>**(来曲唑；Novartis)和**ARIMIDEX<sup>®</sup>**(阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；布舍瑞林、曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、普雷马林、氟甲睾酮、所有反式视黄酸、芬维A胺以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物)；(iv)蛋白激酶抑制剂；(v)脂质激酶抑制剂；(vi)反义寡核苷酸，特别是抑制在牵涉异常细胞增殖的信号传导途径中的基因表达的那些反义寡核苷酸，例如像PKC- $\alpha$ 、Raf和H-Ras；(vii)核糖酶如VEGF表达抑制剂(例如，**ANGIOZYME<sup>®</sup>**)和HER2表达抑制剂；(viii)疫苗，如基因治疗疫苗，例如，**ALLOVECTIN<sup>®</sup>**、**LEUVECTIN<sup>®</sup>**和**VAXID<sup>®</sup>**；**PROLEUKIN<sup>®</sup>**、rIL-2；拓扑异构酶1抑制剂，如**LURTOTECAN<sup>®</sup>**；**ABARELIX<sup>®</sup>**rmRH；以及(ix)上述任意的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0325] 化学治疗剂还包括抗体，如阿来组单抗(Campath)、贝伐珠单抗(**A VASTIN<sup>®</sup>**，

Genentech);西妥昔单抗(ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗(OMNITARG<sup>®</sup>, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixia)以及抗体药物缀合物吉妥珠单抗奥唑米星(MYLOTARG<sup>®</sup>, Wyeth)。作为具有治疗潜力的药剂与本发明的化合物组合的其他人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、阿丽珠单抗(atlizumab)、巴品珠单抗、贝伐珠单抗、莫坎妥珠单抗、西利珠单抗、赛妥珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、非维珠单抗、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗、奥唑米星、奥英妥珠单抗、伊匹单抗、拉贝珠单抗、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、pectuzumab、培克珠单抗、雷珠单抗、瑞丽珠单抗(reslivizumab)、瑞利珠单抗、resyvizumab、罗维珠单抗、鲁利单抗、西罗珠单抗、西利珠单抗、索土珠单抗、替他珠单抗、他度珠单抗、他利珠单抗、特非珠单抗、托珠单抗(tocilizumab)、toralizumab、tucotuzumab、celmoleukin、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗、优特克单抗、维西珠单抗以及抗白细胞介素-12(ABT-874/J695, Wyeth Research和Abbott Laboratories),所述抗白细胞介素-12为被基因修饰以识别白介素-12p40蛋白质的专有地重组的人类序列的全长IgG<sub>1</sub>λ抗体。

[0326] 化学治疗剂还包括“EGFR抑制剂,”其是指与EGFR结合或以其他方式直接与EGFR相互作用并防止或减少其信号传导活性的化合物,并且可选地称为“EGFR拮抗剂”。这种药剂的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的实例包括MAb 579(ATCC CRL HB 8506)、MAb 455(ATCC CRL HB8507)、MAb 225(ATCC CRL 8508)、MAb 528(ATCC CRL 8509)(参见,美国专利号4,943,533, Mendelsohn等)及其变体,如嵌合抗体225(C225或Cetuximab; ERBUTIX<sup>®</sup>)和重塑的人类抗体225(H225)(参见,WO 96/40210, Imclone Systems Inc.);完全的人EGFR靶向抗体IMC-11F8(Imclone);与EGFR II型突变体结合的抗体(美国专利号5,212,290);如美国专利号5,891,996中所述的与EGFR结合的人源化嵌合抗体;以及与EGFR结合的人源化抗体,如ABX-EGF或帕尼单抗(参见W098/50433, Abgenix/Amgen);EMD 55900(Stragliotto等Eur. J. Cancer 32A:636-640(1996));针对EGFR的、与用于EGFR结合的EGF和TGF-α竞争的人源化EGFR抗体EMD7200(马妥珠单抗),(EMD/Merck);人EGFR抗体HuMax-EGFR(GenMab);被称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3并在US 6,235,883中描述的完全人抗体;MDX-447(Medarex Inc);以及mAb 806或人源化mAb 806(Johns等, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384(2004))。所述抗EGFR可以与细胞毒性剂缀合,因此产生免疫缀合物(参见,例如,EP659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子,例如在美国专利号:5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498以及以下PCT出版物:W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037中所述的化合物。具体的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774(CP-358774, 埃罗替

尼, **TARCEVA**<sup>®</sup> Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805(CI 1033, 2-丙烯酰胺, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-, 二盐酸盐, Pfizer Inc.); ZD1839, 吉非替尼(**IRESSA**<sup>®</sup>) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, AstraZeneca); ZM 105180((6-氨基-4-(3-甲基苯基)-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382(N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺, Boehringer Ingelheim); PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚); (R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶); CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺); EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺)(Wyeth); AG1478(Pfizer); AG1571(SU 5271; Pfizer); 双EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂, 如拉帕替尼(**TYKERB**<sup>®</sup>、GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺)。

[0327] 化学治疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂,”其包括:在前面段落中所提到的EGFR靶向药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,如购自Takeda的TAK165;ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂CP-724,714(Pfizer和OSI);双-HER抑制剂,如EKB-569(购自Wyeth),其优选结合EGFR但同时抑制HER2和EGFR过度表达的细胞;拉帕替尼(GSK572016;购自Glaxo-SmithKline),其为口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(购自Novartis);泛-HER抑制剂,如卡奈替尼(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂,如购自ISIS Pharmaceuticals的反义试剂ISIS-5132,其抑制Raf-1信号传导;非HER靶向的TK抑制剂,如甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC**<sup>®</sup>, 购自Glaxo SmithKline);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,如舒尼替尼(**SUTENT**<sup>®</sup>, 购自Pfizer);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,如瓦塔拉尼(PTK787/ZK222584, 购自Novartis/Schering AG);MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040(购自Pharmacia);喹唑啉,如PD153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶类,4-(苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰基甲烷,4,5-双(4-氟代苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含有硝基噻吩部分的酪弗斯汀;PD-0183805(Warner-Lambert);反义分子(例如,与HER编码的核酸结合的那些反义分子);喹啉(美国专利号5,804,396);tryphostins(美国专利号5,804,396);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);泛-HER抑制剂,如CI-1033(Pfizer);Affinitac(ISIS 3521;Isis/Lilly);甲磺酸伊马替尼(**G LEEVEC**<sup>®</sup>);PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);Semaxinib(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone),雷帕霉素(西罗莫司,**RAPAMUNE**<sup>®</sup>);或如任意以下专利公布中所述:美国专利号5,804,396;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer, Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)以及WO 1996/33980(Zeneca)。

[0328] 化学治疗剂还包括:地塞米松、干扰素、秋水仙素、氯苯氨啉、环孢菌素、两性霉素、

甲硝唑、阿来组单抗、阿利维生素A酸、别嘌呤醇、氨磷汀、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活BCG、贝伐单抗、贝沙罗汀、克拉屈滨、氯法拉滨、阿法达贝泊汀、地尼白介素、右雷佐生、阿法依泊汀、埃洛替尼、非格司亭、醋酸组氨瑞林、替伊莫单抗、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、来那度胺、左旋咪唑、美司钠、甲氧沙林、诺龙、奈拉滨、诺非单抗、奥普瑞白介素、帕利夫明、帕米膦酸盐、培加酶(pegademase)、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、普卡霉素、吡吩姆钠、奎纳克林、拉布立酶、沙格司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、维甲酸、ATRA、戊柔比星、唑来膦酸盐和唑来膦酸及其药学上可接受的盐。

[0329] 化学治疗剂还包括：氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、新戊酸替可的松、曲安奈德、曲安西龙醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、肤轻松、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-戊酸酯、阿可罗米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、氟可龙己酸酯、氟可龙新戊酸酯和氟可龙醋酸酯；免疫选择性抗炎症肽(ImSAID)如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构体形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗风湿药如硫唑嘌呤、环孢素(环孢菌素A)、D-青霉胺、金盐、羟基氯喹、来氟米特米诺环素(leflunomideminocycline)、柳氮磺吡啶、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )阻滞剂如依那西普(Enbrel)、英夫利昔单抗(Remicade)、阿达木单抗(Humira)、赛妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(Simponi)、白细胞介素1(IL-1)阻滞剂如阿那白滞素(Kineret)、T细胞共刺激阻滞剂如阿巴西普(Orencia)、白细胞介素6(IL-6)阻滞剂如托珠单抗(**ACTEMERA®**)；白细胞介素13(IL-13)阻滞剂如来金珠单抗(lebrikizumab)；干扰素 $\alpha$ (IFN)阻滞剂如罗利珠单抗(Rontalizumab)； $\beta$ 7整联蛋白阻滞剂如rhuMAb $\beta$ 7；IgE通道阻滞剂如抗M1素；分泌同源三聚体LTa3和膜结合的异源三聚体LTa1/ $\beta$ 2阻滞剂如抗淋巴毒素 $\alpha$ (LTa)；放射性同位素(例如，At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>以及Lu的放射性同位素)；杂类研究性试剂如硫铂(thioplantin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH<sub>3</sub>或法呢基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832)；多元酚如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素、黄烷醇、原花青素、桦木酸及其衍生物；自噬抑制剂如氯喹； $\delta$ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚，**MARINOL®**)； $\beta$ -帕拉酮；拉帕醇；秋水仙碱；桦木酸；乙酰基喜树碱、莨菪亭和9-氨基喜树碱)；鬼臼毒素；替加氟(**UFTORAL®**)；萆萨罗丁(**TARGRETIN®**)；二膦酸盐如氯膦酸盐(例如，**BONEFOS®**或**OSTAC®**)、依替膦酸(**DIDROCAL®**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(**ZOMETA®**)、阿仑膦酸盐(**FOSAMAX®**)、帕米膦酸盐(**AREDIA®**)、替鲁膦酸盐(**SKELID®**)或利塞膦酸盐(**ACTONEL®**)；以及表皮生长因子受体(EGF-R)；疫苗如**THERATOPE®**疫苗；哌力福新、COX-2抑制剂(例如，塞来昔布或艾托考西)、蛋白体抑制剂(例如，PS341)；CCI-779；替比法尼(R11577)；索拉菲尼、ABT510；Bcl-2抑制剂如奥利莫森钠(**GENASENSE®**)；匹杉琼；法呢基转移酶抑制剂如洛那法尼(SCH 6636, SARASAR™)；以及上述任意的药学上可接受的盐、酸或衍生物；以及上述两种或更多种的组合，如CHOP，其为环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼龙的组合疗法的缩写；以及FOLFOX，其是将奥沙利铂(**ELOXATIN™**)与5-FU和甲酰四氢叶酸组合的治疗方案的缩写。

[0330] 治疗剂还包括具有镇痛、解热和抗炎作用的非甾体抗炎药。NSAID包括环加氧酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林、丙酸衍生物(如布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦和萘普生)、乙酸衍生物(如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、双氯芬酸)、烯醇酸衍生物(如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、朵昔康、氯诺昔康和伊索昔康)、灭酸衍生物(如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸)以及COX-2抑制剂(如塞来考昔、艾托考昔、罗美昔布、帕瑞昔布、罗非昔布、罗非考昔和伐地考昔)。NSAID可指示用于在症状上减轻病状,如类风湿关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、莱特氏综合征、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、手术后疼痛、由炎症和组织损伤引起的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻以及肾绞痛。

[0331] 在某些实施方案中,化学治疗剂包括但不限于,阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、干扰素、铂衍生物、紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛)、长春花生物碱(例如,长春花碱)、蒽环霉素(例如,阿霉素)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、顺铂、mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素)、氨甲蝶呤、放线菌素D、多拉司他汀10、秋水仙碱、三甲曲沙、氯苯氨啶、环孢菌素、柔红霉素、替尼泊苷、两性霉素、烷化剂(例如,苯丁酸氮芥)、5-氟尿嘧啶、喜树碱、顺铂、甲硝唑以及甲磺酸伊马替尼等。在其他实施方案中,本发明的化合物与生物药剂如贝伐珠单抗或帕尼单抗组合施用。

[0332] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的组合物与选自以下任意一种或多种的抗增殖剂或化学治疗剂组合施用:阿巴瑞克、阿地白介素、阿来组单抗、阿利维生素A酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿扎胞苷、活BCG、贝伐单抗、氟尿嘧啶、贝沙罗汀、博莱霉素、硼替佐米、白消安、卡普唑酮、卡培他滨、喜树碱、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、更生霉素、阿法达贝泊汀、柔红霉素、地尼白介素、右雷佐生、多西他赛、多柔比星(中性)、盐酸阿霉素、丙酸屈他雄酮、表柔比星、阿法依伯汀、厄洛替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、伊立替康、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、醋酸甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、6-MP、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、诺龙、奈拉滨、诺非单抗、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、吡吩姆钠、甲基苄肼、奎纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙格司亭、索拉非尼、链佐星、马来酸舒尼替尼、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、鞣内酯、硫鸟嘌呤、6-TG、塞替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、ATRA、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、唑来膦酸盐或唑来膦酸。

[0333] 可与本发明的抑制剂组合的其他药剂的实例包括但不限于:用于阿尔茨海默氏病的治疗剂,如盐酸多奈哌齐和利凡斯的明;用于帕金森氏病的治疗剂,如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴隐亭、培高利特、三己芬迪和金刚烷胺;用于治疗多发性硬化症(MS)的药剂,如 $\beta$ 干扰素(例如, Avonex<sup>®</sup>和 Rebif<sup>®</sup>)、醋酸格拉默和米托蒽醌;用于哮喘的治疗剂,如沙丁胺醇和孟鲁司特钠;用于治疗精神分裂症的药剂,如再普乐,维思通,思瑞康和氟哌啶醇;抗炎症药剂,如皮质类固醇、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和

柳氮磺吡啶；免疫调节剂和免疫抑制剂，如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂；用于治疗心血管疾病的药剂，如 $\beta$ -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯类、钙通道阻滞剂和他汀类；用于治疗肝脏疾病的药剂，如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液病症的药剂，如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；以及用于治疗免疫缺陷病症的药剂，如丙种球蛋白。

[0334] 在某些实施方案中、本发明的化合物或其药学上可接受的盐与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合施用。

[0335] 此外，化学治疗剂包括任意本文所述的化学治疗剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物以及其中两种或更多种的组合。

[0336] 在包含其他治疗剂的那些组合物中，该其他治疗剂和本发明的化合物可协同作用。因此，在这些组合物中其他治疗剂的量将少于在仅利用该治疗剂的单一疗法中所需的量。在某些实施方案中，在这些组合物中可以施用剂量为0.01-1,000 $\mu$ g/kg体重/天之间的其他治疗剂。

[0337] 存在于本发明的组合物中的其他治疗剂的量将不超过通常以包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物施用的量。在某些实施方案中，在目前公开的组合物中的其他治疗剂的量的范围为通常存在于包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%至100%。

[0338] 另一方面包括使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防患者的抗药性。例如，一种治疗或预防患者的抗药性癌症的方法包括向所述患者单独或与细胞毒性剂组合施用治疗有效量的式(I)化合物。在某些实施方案中，所述个体被选择为通过细胞毒性剂(例如，靶向治疗、化学治疗和/或放射治疗)进行治疗。在某些实施方案中，所述个体在用细胞毒性剂治疗之前开始治疗，所述治疗包括施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，所述个体同时接受包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及细胞毒性剂的治疗。在某些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐增加了癌症敏感的时间和/或延缓癌症抗药性的产生。

[0339] 特别地，本文提供了治疗个体的癌症的方法，其包括向个体施用(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)细胞毒性剂(例如，靶向治疗、化学治疗和/或放射治疗)。在某些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒性剂各自的量有效于增加癌症敏感的时间和/或延缓癌细胞对癌症治疗剂产生抗性。在某些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒性剂各自的量有效于增加包含癌症治疗剂的癌症治疗的功效。例如，在某些实施方案中，与包括施用没有(缺少)式(I)化合物或其药学上可接受的盐的有效量的癌症治疗剂的治疗(例如，标准护理型治疗)相比，式(I)化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒性剂各自的量能有效地增加功效。在某些实施方案中，与包括施用没有(缺少)式(I)化合物或其药学上可接受的盐的有效量的细胞毒性剂的治疗(例如，标准护理型治疗)相比，式(I)化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒性剂各自的量能有效地增加响应(例如，完全响应)。

[0340] 本文还提供了增加包括细胞毒性剂的癌症治疗在个体中的功效的方法，其包括向

所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0341] 本文提供了治疗个体的癌症的方法,其中癌症治疗包括向个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂,其中与包括施用没有(缺少)式(I)化合物或其药学上可接受的盐的有效量的细胞毒性剂的治疗(例如,标准护理型治疗)相比,所述癌症治疗具有增加的功效。

[0342] 此外,本文提供了在个体中延缓和/或预防癌症对癌症治疗剂产生抗药性的方法,其包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0343] 本文提供了治疗患有癌症的个体的方法,所述个体具有增加的对癌症治疗剂产生抗药性的可能性,所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0344] 本文还提供了在患有癌症的个体中增加对癌症治疗剂的敏感性的方法,其包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0345] 本文还提供了在患有癌症的个体中延长癌症治疗剂敏感性的时间的方法,其包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0346] 本文提供了在患有癌症的个体中延长对细胞毒性剂响应的持续时间的方法,其包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0347] 本文提供了一种用于医学治疗的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0348] 本文提供了一种用于防治性或治疗性治疗增殖性病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0349] 本文提供了一种用于抑制2-酮戊二酸依赖型酶或其突变体活性的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0350] 本文提供了一种用于治疗GASC1介导的病症式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0351] 本文提供了一种用于抑制JARID家族酶活性的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0352] 本文提供了一种用于治疗JARID介导的病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0353] 本文提供了一种用于增加含有细胞毒性剂的癌症治疗的功效的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0354] 本文提供了一种用于治疗患有癌症的个体的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,所述个体具有增加的对细胞毒性剂产生抗药性的可能性。

[0355] 本文提供了一种用于治疗癌症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0356] 本文提供了一种用于增加癌症治疗功效的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0357] 本文提供了一种用于延缓和/或防止癌症对细胞毒性剂产生抗药性的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 本文提供了一种用于增加对细胞毒性剂的敏感性的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0359] 本文提供了一种用于延长癌症治疗剂敏感性的时间的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0360] 本文提供了一种用于延长对癌症治疗的响应的持续时间的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0361] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于抑制2-酮戊二酸依赖型酶或其突变体的活性的药物中的用途。

[0362] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于治疗GASC1介导的病征的药物中的用途。

[0363] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于抑制JARID家族酶活性的药物中的用途。

[0364] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于治疗JARID介导的病征的药物中的用途。

[0365] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于增加含有细胞毒性剂的癌症治疗的药效的药物中的用途。

[0366] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于治疗患有癌症的个体的药物中的用途,所述个体具有增加的对细胞毒性剂产生抗药性的可能性。

[0367] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于治疗癌症的药物中的用途。

[0368] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于增加癌症治疗功效的药物中的用途。

[0369] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于延缓和/或防止癌症对细胞毒性剂产生抗药性的药物中的用途。

[0370] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于增加细胞毒性剂敏感性的药物中的用途。

[0371] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于延长癌症治疗剂敏感性时间的药物中的用途。

[0372] 本文提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备适用于延长对癌症治疗响应的持续时间的药物中的用途。

[0373] 在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为靶向治疗。在某些实施方案中,所述靶向治疗为EGFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂中的一种或多种。

[0374] 在任意方法的某些实施方案中,所述靶向治疗为EGFR拮抗剂。在任意方法的某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)咪唑-2-基)喹唑啉-4-胺,2,4-甲基苯磺酸酯或其药学上可接受的盐(例如,拉帕替尼)。

[0375] 在任意方法的某些实施方案中,所述靶向治疗为RAF抑制剂。在某些实施方案中,

所述RAF抑制剂为BRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为CRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述BRAF抑制剂为维罗非尼。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如,AZ628(CAS#878739-06-1))。

[0376] 在任意方法的某些实施方案中,所述靶向治疗为PI3K抑制剂。

[0377] 在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为化学治疗。在任意方法的某些实施方案中,所述化学治疗为紫杉烷类。在某些实施方案中,所述紫杉烷类为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷类为多西他赛。

[0378] 在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为铂类药剂。在某些实施方案中,所述铂类药剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂类药剂为顺铂。在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为紫杉烷类和铂类药剂。在某些实施方案中,所述紫杉烷类为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷类为多西他赛。在某些实施方案中,所述铂类药剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂类药剂为顺铂。

[0379] 在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为长春花生物碱。在某些实施方案中,所述长春花生物碱为长春瑞宾。在任意方法的某些实施方案中,所述化学治疗为核苷类似物。在某些实施方案中,所述核苷类似物为吉西他滨。

[0380] 在任意方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为放射治疗。

[0381] 在任意方法的某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐与所述细胞毒性剂(例如,靶向治疗、化学治疗和/或放射治疗)同时施用。在某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可在所述细胞毒性剂(例如,靶向治疗、化学治疗和/或放射治疗)之前和/或同时施用。

[0382] 在任意方法的某些实施方案中,所述癌症为肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和/或黑色素瘤。在某些实施方案中,所述癌症为肺癌。在某些实施方案中,所述肺癌为NSCLC。在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为黑色素瘤。

[0383] 本发明的化合物或其药物组合物可掺入到用于包衣可植入医疗装置的组合物中,所述医疗装置如假体、人造瓣膜、血管移植物、支架和导管。例如,血管支架已用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再狭窄)。然而,使用支架或其他可植入装置的患者会有血块形成和血小板活化的危险。可以通过用包含组蛋白脱甲基酶(例如,含有Jumonji结构域的蛋白质,例如,JMJD2、JMJD2B、JARID1A、JARID1B、PLU-1,例如,GASC1)抑制剂的药学上可接受的组合物预包衣所述装置,从而预防或减轻这些有害的作用。用本发明的化合物包衣的可植入装置为本发明的另一个实施方案。

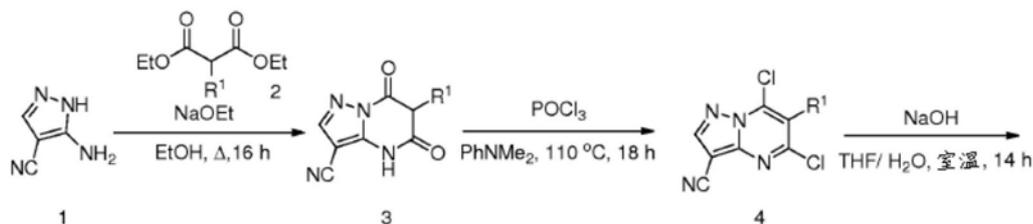
[0384] 例证

[0385] 如以下实施例中所描绘的,在某些示例性实施方案中,根据以下一般过程制备化合物。应理解,尽管一般方法描述了本发明的某些化合物的合成,但以下的一般方法和本领域普通技术人员已知的其他方法可应用于所有化合物和每一种本文所述的这些化合物的亚类和种类。

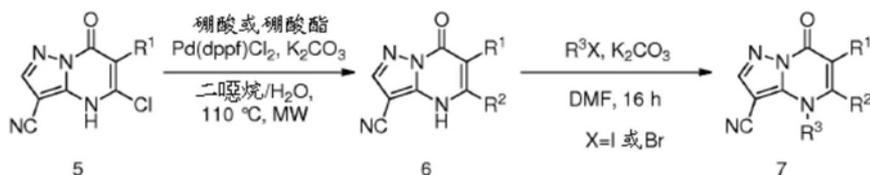
[0386] 方案1-4中阐明的一般合成方法和确认为LCMS方法A-LCMS方法F的一般LCMS分离程序用于制备如以下详细描述的实施例1-432的化合物。

[0387] 一般合成方法

## [0388] 方案1(方法A)



## [0389]



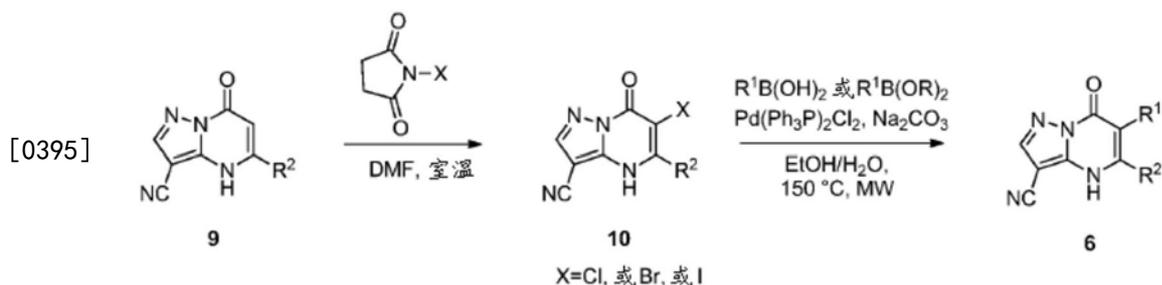
[0390] 化合物6和化合物7的一般合成示出在方案1中。在使用NaOEt作为碱的回流的EtOH中使5-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(1)与烷基丙二酸酯缩合从而得到中间体3。随后与氧氯化磷反应从而生成二氯中间体4,使用氢氧化钠选择性地水解以得到共同的氯中间体5。接着与硼酸或硼酸酯发生Suzuki交叉偶联反应从而得到化合物6,可将其用卤化物 $\text{R}^3\text{X}$ 进一步N-烷基化以得到化合物7。

## [0391] 方案2(方法B)



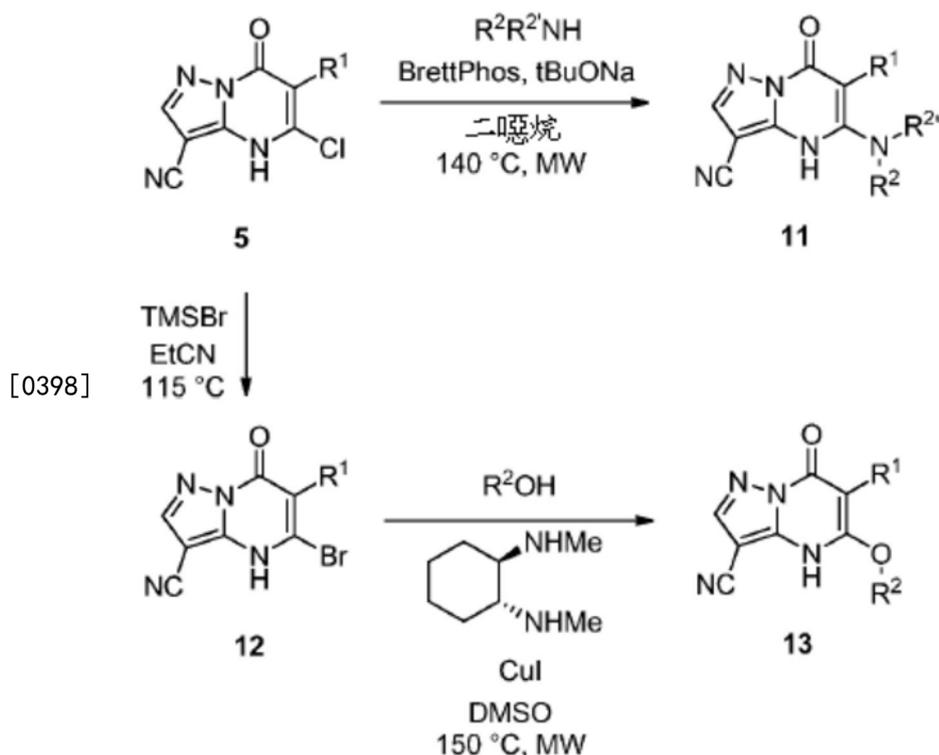
[0393] 化合物6的替代合成(方法B)示出在方案2中。使5-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(1)与酮酯8在乙酸或四氯化钛存在下缩合从而得到化合物6。

## [0394] 方案3(方法C)



[0396] 化合物6的替代合成(方法C)示出在方案3中。用DMF中的N-卤素琥珀酰胺处理化合物9以得到卤化物10。随后与硼酸或硼酸酯发生Suzuki交叉偶联反应也能得到化合物6。

## [0397] 方案4(方法D)



[0399] 在Pd催化条件下,氯化物5也能与胺偶联从而得到化合物11。化合物5中的氯化物可在TMSBr存在下进一步转化成溴化物12。接着溴化物12与乙醇发生偶联反应得到化合物13。

[0400] 一般LCMS程序

[0401] LCMS方法A(Agilent 10-80AB,ELSD,2分钟)

[0402] 在具有Agilent 6110MSD质谱仪的Agilent 1200HPLC(带有PDA检测器)上进行实验,使用ESI作为电离源,使用Xtimate C18,3 $\mu$ m,30 $\times$ 2.1mm和1.2mL/min流速。溶剂A为含有0.038%TFA的水,并且溶剂B为含有0.02%TFA的乙腈。梯度运行:以10%A和90%B开始,在0.9分钟内运行至20%A和80%B,然后在20%A和80%B下保持0.6分钟。总运行时间为2分钟。

[0403] LCMS方法B(Agilent 0-30AB,ELSD,2分钟)

[0404] 在具有Agilent 6110MSD质谱仪的Agilent 1200HPLC(含有PDA检测器)上进行实验,使用ESI作为电离源,使用Xtimate C18,3 $\mu$ m,30 $\times$ 2.1mm和1.2mL/min流速。溶剂A为含有0.038%TFA的水,并且溶剂B为含有0.02%TFA的乙腈。梯度运行:以100%A和90%B开始,在0.9分钟内运行至30%A和70%B,然后在30%A和70%B下保持0.6分钟。总运行时间为2分钟。

[0405] LCMS方法C(Agilent 0-60AB,ELSD,2分钟)

[0406] 在具有Agilent 6110MSD质谱仪的Agilent 1200HPLC(含有PDA检测器)上进行实验,使用ESI作为电离源,使用Xtimate C18,3 $\mu$ m,30 $\times$ 2.1mm和1.2mL/min流速。溶剂A为含有0.038%TFA的水,并且溶剂B为含有0.02%TFA的乙腈。梯度运行:以100%A开始,在0.9分钟内运行至40%A和60%B,然后在40%A和60%B下保持0.6分钟。总运行时间为2分钟。

[0407] LCMS方法D(Agilent 30-90AB,ELSD,2分钟)

[0408] 在具有Agilent 6110MSD质谱仪的Agilent 1200HPLC(含有PDA检测器)上进行实

验,使用ESI作为电离源,使用Xtimate C18,3 $\mu$ m,30 $\times$ 2.1mm和1.2mL/min流速。溶剂A为含有0.038%TFA的水,并且溶剂B为含有0.02%TFA的乙腈。梯度运行:以30%A和70%B开始在0.9分钟内运行至10%A和90%B,然后在10%A和90%B下保持0.6分钟。总运行时间为2分钟。

[0409] LCMS方法E(SHIMADZU,5-95AB,ELSD,1.5分钟)

[0410] 在具有SHIMADZU 2010EV MSD质谱仪的SHIMADZU 20A HPLC(含有PDA检测器)上进行实验,使用ESI作为电离源,使用Merk RP-18e 2 $\times$  25mm柱和1.5mL/min流速。溶剂A为含有0.038%TFA的水,并且溶剂B为含有0.02%TFA的乙腈。梯度运行:以95%A和5%B开始,在随后的0.7分钟内运行至5%A和95%B。将此溶剂比维持0.4分钟,之后在随后的0.4分钟内恢复到95%A和5%B。总运行时间为1.5分钟。

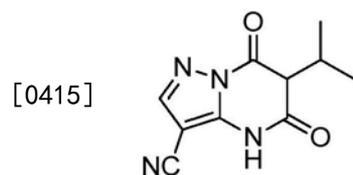
[0411] LCMS方法F(Agilent 5-95AB,ELSD,10分钟)

[0412] 在与具有在254nm处监控的UV检测器的HPLC Agilent 1200系统连接的Agilent 6140四极LC/MS系统上进行实验,并且质谱仪以ESI+电离模式扫描90-1300amu。该系统使用Agilent SB C18(1.8 $\mu$ m30 $\times$  2.1mm)柱,维持在25 $^{\circ}$ C下并且流速为0.4mL/min。溶剂A为含有0.05%TFA的水,并且溶剂B为含有0.05%TFA的乙腈。梯度运行:在最初的0.3分钟内以95%A和5%B开始,在随后的6.5分钟运行至5%A和95%B。将此溶剂比维持1.5分钟,之后在随后的0.1分钟内恢复到95%A和5%B。总运行时间为10分钟。

## 实施例

[0413] 实施例1(方法A)

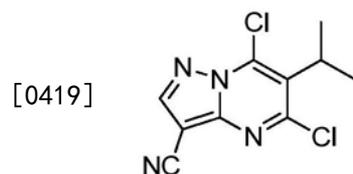
[0414] 步骤1



[0416] 6-异丙基-5,7-二氧代-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0417] 将钠(9.0g,391mmol)缓慢加入到EtOH(400mL)中,并在26 $^{\circ}$ C下将所述混合物搅拌1.5小时直到钠完全消耗。向所得NaOEt溶液中加入5-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(20g,185mmol),接着加入2-异丙基丙二酸二乙酯(37.5g,185mmol)。将反应混合物回流16小时。随后将反应混合物冷却至室温并用MTBE(200mL)稀释。通过过滤收集沉淀物并用水溶解。将所述溶液用浓HCL酸化至pH 2-3,从而得到灰白色沉淀物,将其过滤并减压干燥以得到所需要的白色固体产物(30g,74%产率)。 $^1$ H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.23(s,1H),3.23(q,J=6.8Hz,1H),1.20(d,J=6.8Hz,6H)。

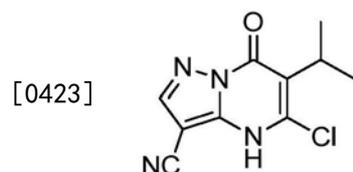
[0418] 步骤2



[0420] 5,7-二氯-6-异丙基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0421] 将6-异丙基-5,7-二氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(30g, 137mmol)分五批加入到POCl<sub>3</sub>(100mL)中,接着加入N,N-二甲基苯胺(17g,137mmol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌16小时。冷却至室温后,减压除去POCl<sub>3</sub>并将残余物用水(200mL)稀释,用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗残余物从EtOAc和己烷(1:5)中重结晶从而得到所需要的白色固体产物(25g,71%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.86(s,1H),3.73-3.68(m,1H),1.41(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z 255.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=1.12分钟(LCMS方法A)。

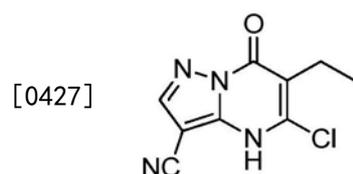
[0422] 步骤3



[0424] 5-氯-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0425] 向5,7-二氯-6-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(10g,39.2mmol)的THF(100mL)溶液中加入NaOH水溶液(100mL,2M)。当反应完全后,将混合物在26℃下搅拌16小时。在用1M HCl水溶液酸化至pH=1后,将混合物用EtOAc(500mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并通过旋转蒸发器浓缩。将粗残余物从EtOAc/己烷(1:5)中重结晶从而得到所需要的白色固体产物(6.8g,73%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.29(s,1H),3.30-3.23(m,1H),1.30(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z 237.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=1.11分钟(LCMS方法C)。

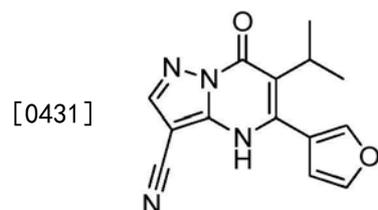
[0426] 实施例2



[0428] 5-氯-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0429] 在如实施例1中所示的类似程序中,由5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈和2-乙基丙二酸乙二酯以36%产率制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ8.09(s,1H),2.70(q,J=7.6Hz,2H),1.12(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/z 223.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=1.02分钟(LCMS方法C)。

[0430] 实施例3

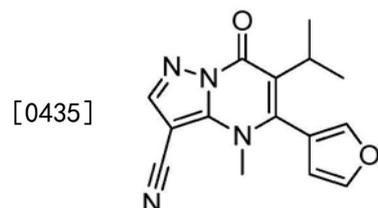


[0432] 5-(呋喃-3-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0433] 向5-氯-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg,0.845mmol)、呋喃-3-基硼酸(104mg,0.93mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(233mg,1.69mmol)的二噁烷:H<sub>2</sub>O(5:1,3mL)的溶液中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(70mg,0.085mmol)。将反应容器密封并在110℃的微波中

加热30分钟。在冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过使用含0-10%MeOH的DCM洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物以得到粗产物,再用制备型HPLC进一步纯化从而得到所需要的白色固体产物(40mg,18%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.26(s,1H),8.35(s,1H),8.09(s,1H),7.88(s,1H),6.74(s,1H),2.90-2.85(m,1H),1.26(d,J=6.4Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z 269.1[M+H] $^+$ ,RT=0.95分钟(LCMS方法A)。

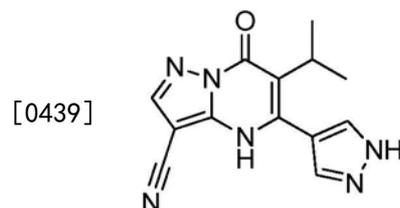
## [0434] 实施例4



[0436] 5-(呋喃-3-基)-6-异丙基-4-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0437] 向含5-(呋喃-3-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(320mg,1.19mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (330mg,2.39mmol)的DMF(3mL)溶液中加入MeI(0.12mL,1.79mmol)。在室温下搅拌6小时后,将混合物在EtOAc(30mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (30mL)之间分配并分离两层。将水层用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并浓缩,并且通过制备型HPLC纯化残余物从而得到所需要的白色固体产物(15mg,4%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47(s,1H),8.00(s,1H),7.98(s,1H),6.71(s,1H),3.60(s,1H),2.65-2.60(m,1H),1.22(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z 283.1[M+H] $^+$ ,RT=1.01分钟(LCMS方法A)。

## [0438] 实施例5

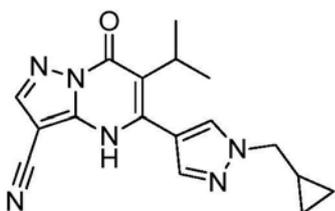


[0440] 6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0441] 在氮气气氛中,向含5-氯-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(10g,42.26mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(10.66mg,54.93mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (8.96g,84.51mmol)的DME: $\text{H}_2\text{O}$ (2:1,150mL)溶液中加入Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (3.1g,4.23mmol)。将反应混合物在110 $^\circ\text{C}$ 下加热16小时。在冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过使用含0-10%MeOH的DCM洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而得到所需要的棕色固体产物(7.0g,62%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.42(s,1H),13.09(s,1H),8.36(s,1H),8.17(s,1H),7.78(s,1H),2.97(m,1H),1.29(d,J=7.2Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z 269.2[M+H] $^+$ ,RT=1.02分钟(LCMS方法C)。

## [0442] 实施例6

[0443]



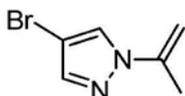
[0444] 5-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0445] 向含6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(100mg, 0.372mmol)和(溴甲基)环丙烷(50mg, 0.372mmol)在DMF(2mL)中的混合物中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(364mg, 1.12mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液通过制备型HPLC纯化从而得到所需要的灰白色固体产物(20mg, 17%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ8.20(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(s, 1H), 4.11(d, J=7.2Hz, 2H), 3.10-3.03(m, 1H), 1.37(d, J=7.2Hz, 6H), 1.37(m, 1H), 0.68-0.63(m, 2H), 0.47-0.43(m, 2H); LCMS(ESI)m/z269.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.73分钟(LCMS方法E)。

[0446] 实施例7

[0447] 步骤1

[0448]

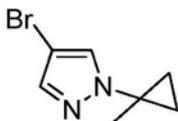


[0449] 4-溴-1-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑

[0450] 将含Cu(OAc)<sub>2</sub>(6.18g, 34.02mmol)和2,2'-联吡啶(5.31g, 68.04mmol)的DCE(30mL)溶液加热至70℃, 持续15分钟。然后将该混合物转移到4-溴-1H-吡唑(5g, 34.02mmol)、三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(10.07g, 68.04mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.21g, 68.04mmol)的DCE(20mL)悬浮液中。将所述混合物在70℃下搅拌8小时, 然后将其在EtOAc和1N HCl之间分配。将水层用EtOAc(20mL x 2)萃取并将合并的有机层用盐水洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩从而得到粗产物, 通过快速硅胶柱色谱法(己烷/EA=200/1)纯化所述粗产物从而得到所需要的无色油状产物(4.0g, 66%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.70(s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.28(d, J=4.4Hz, 1H), 4.72(s, 1H), 2.45(s, 3H)。

[0451] 步骤2

[0452]

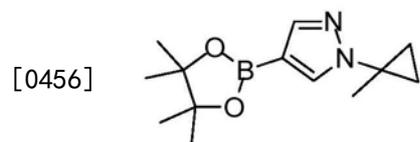


[0453] 4-溴-1-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑

[0454] 在N<sub>2</sub>气氛下, 在冰浴中将TFA(2.38mL, 32.08mmol)的DCM(10mL)溶液逐滴加入到Et<sub>2</sub>Zn(1M甲苯溶液, 32mmol)的DCM(30mL)中。20分钟后, 逐滴加入CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(8.5g, 32.08mmol)的DCM(10mL)溶液并再搅拌20分钟。然后加入4-溴-1-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑的DCM(5mL)溶液并除去冰浴。在室温下搅拌24小时后, 将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭并用DCM(20mL x 2)萃取。将合并的有机物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗产物, 通过快速硅胶柱色谱法(己烷/EA=100/1)纯化所述粗产物从而得到所需要的黄色油状产物(490mg, 15%产率)。

率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.50(s, 1H), 7.43(s, 1H), 1.59(s, 3H) 1.24(t, J=6.0Hz, 2H), 0.91(t, J=6.8Hz, 2H)。

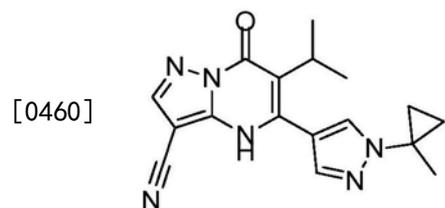
[0455] 步骤3



[0457] 1-(1-甲基环丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0458] 在氮气气氛下,将含4-溴-1-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑(650mg, 3.23mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(820mg, 3.23mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(210mg, 0.3mmol)和CH<sub>3</sub>COOK(792mg, 8.07mmol)的二噁烷(10mL)混合物在100℃下加热5小时。冷却至室温后,将混合物蒸发并通过使用含0-10%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而得到所需要的白色固体产物(160mg, 20%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.80(s, 1H), 7.77(s, 1H), 1.32(s, 12H), 1.27-1.23(m, 2H), 0.92-0.89(m, 2H)。

[0459] 步骤4

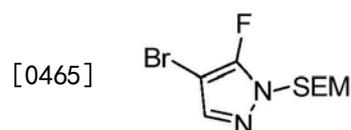


[0461] 6-异丙基-5-(1-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0462] 在氮气气氛下,向含5-氯-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(160mg, 0.64mmol)、1-(1-甲基环丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(151mg, 0.64mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(136mg, 1.28mmol)的DME/H<sub>2</sub>O(2/1, 3mL)的溶液中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(44mg, 0.06mmol)。在微波条件下,将反应混合物在110℃下加热30分钟。冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过使用含50-100%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而得到粗产物,再通过rpHPLC(Gemini C<sub>18</sub>150x 25mm x 10um, 35-65%MeCN/H<sub>2</sub>O)进一步纯化从而得到所需要的白色固体产物(62mg, 30%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.01(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.71(s, 1H), 2.98-2.92(m, 1H), 1.64(s, 6H), 1.29(d, J=7.2Hz, 6H), 1.26-1.24(m, 2H), 1.00-0.97(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z323.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.18分钟(LCMS方法C)。

[0463] 实施例8

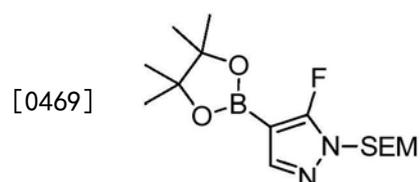
[0464] 步骤1



[0466] 4-溴-5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0467] 在N<sub>2</sub>下,在-78℃下向4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(5.0g,18.0mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴加入LDA(18.0mL,36.0mmol,2M于THF中)。在-78℃下搅拌30分钟后,将反应混合物冷却至-100℃并向反应混合物中逐滴加入N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(11.37g,36.0mmol,溶于50mL THF),并将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)淬灭反应并用甲基叔丁基醚(100mL)萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗产物,通过使用含0-2%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗产物,从而得到所需要的无色油状4-溴-5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(460mg,9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.42(d,J=2.4Hz,1H),5.37(s,2H),3.63(d,J=8.4Hz,2H),0.93(d,J=8.4Hz,2H),0.01(s,9H)。

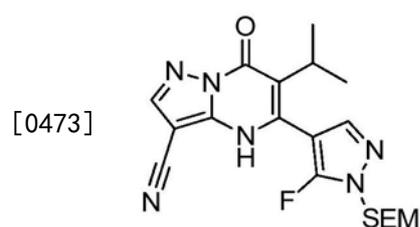
[0468] 步骤2



[0470] 5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0471] 在0℃下向含4-溴-5-氟-1-((2-三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(460mg,1.56mmol)的THF(10mL)溶液中加入*i*PrMgBr(4.67mL,4.67mmol,1M于THF中),并将反应物在室温下搅拌1小时。然后加入2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(985mg,6.23mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)淬灭反应并用甲基叔丁基醚(50mL)萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗目标物,通过使用含0-3%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗目标物,从而得到所需要的无色油状产物(360mg,68%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.63(d,J=3.2Hz,1H),5.35(s,2H),3.62(d,J=8.0Hz,2H),1.33(s,12H),0.91(d,J=8.0Hz,2H),0.02(s,9H)。

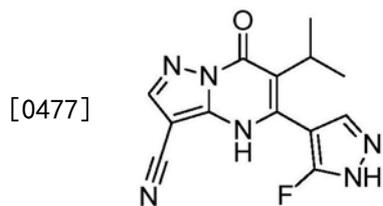
[0472] 步骤3



[0474] 5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0475] 在氮气气氛下,向含5-氯-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(144mg,0.61mmol)、5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(260mg,0.76mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(161mg,1.52mmol)的DME:H<sub>2</sub>O(2:1,3mL)溶液中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(56mg,0.076mmol)。在微波条件下,将反应混合物在110℃下加热30分钟。冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过使用含0-3%MeOH的DCM洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而得到所需要的棕色固体产物(220mg粗产物)。LCMS m/z 417.0[M+H]<sup>+</sup>。

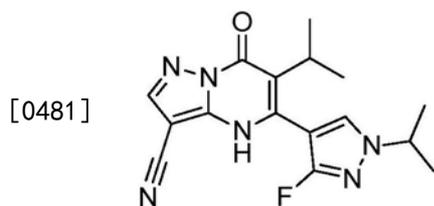
[0476] 步骤4



[0478] 5-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0479] 向含5-(5-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(220mg粗产物)的无水DCM(4mL)溶液中加入TFA(2mL)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物浓缩并将残余物再溶解于HCl/二噁烷(20mL)中。将反应混合物在室温下搅拌16小时并浓缩从而得到可直接用于下一步骤的粗产物(150mg)。LCMS  $m/z$  286.9[M+H]<sup>+</sup>。

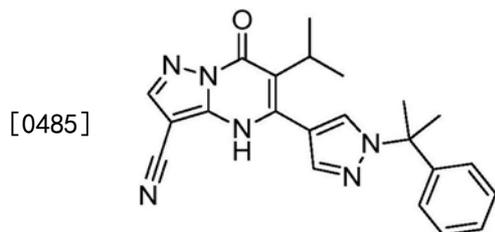
[0480] 步骤5



[0482] 5-(3-氟-1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0483] 向含5-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(150mg粗产物, 0.53mmol)和2-碘丙烷(71mg, 0.42mmol)的DMF(3mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(345mg, 1.06mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物过滤并通过rpHPLC(Gemini C<sub>18</sub>150x 25mm x 10um, 33-63%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化所述混合物从而得到白色固体的标题化合物(25mg, 18%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.24(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.14(s, 1H), 4.54-4.73(m, 1H), 2.84-2.77(m, 1H), 1.44(d, J=6.4Hz, 6H), 1.28(d, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(ESI):  $m/z$  329.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.23分钟(LCMS方法C)。

[0484] 实施例9



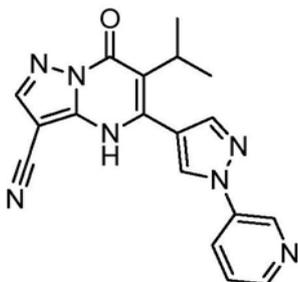
[0486] 6-异丙基-7-氧代-5-(1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡啶-3-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0487] 向6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡啶-3-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg, 0.75mmol)和2-苯基丙-2-醇(2mL)的混合物中加入浓硫酸(41 $\mu$ L, 0.75mmol)。在微波辐射下,将反应加热至100℃并持续20分钟。用饱和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)淬灭反应并用乙酸乙酯

(20mL)萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过rpHPLC(Gemini C<sub>18</sub>150x 25mm x 10um, 50-80%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化残余物从而得到所需要的白色固体产物(140mg, 49%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.06(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.08(d, J=7.2Hz, 2H), 3.02-2.95(m, 1H), 1.99(s, 6H), 1.30(d, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(ESI):m/z 387.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.12分钟(LCMS方法A)。

[0488] 实施例10

[0489]

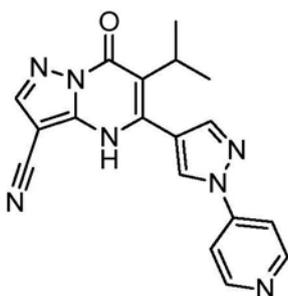


[0490] 6-异丙基-7-氧代-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0491] 在氮气气氛下,将含6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg, 0.75mmol)、3-碘吡啶(306mg, 1.49mmol)、CuI(7mg, 0.04mmol)、L-脯氨酸(9mg, 0.075mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(103mg, 0.75mmol)的DMSO(5mL)混合物在120℃下加热16小时。冷却后过滤混合物并蒸发滤液。通过rpHPLC(ASB C<sub>18</sub>150\*25mm, 40%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化残余物从而得到所需要的白色固体HCl盐产物(25mg, 10%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.33(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.54(d, J=8.4Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 3.01-2.95(m, 1H), 1.32(d, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(ESI):m/z 346.0[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.08分钟(LCMS方法C)。

[0492] 实施例11

[0493]

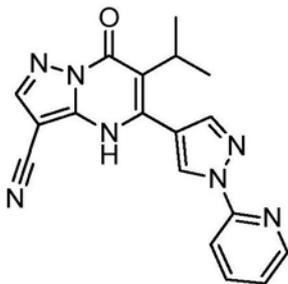


[0494] 6-异丙基-7-氧代-5-(1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0495] 该化合物是按照如实施例10中所示的类似的操作,由4-碘吡啶以10%的产率制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 9.36(s, 1H), 9.01(brs, 2H), 8.45-8.43(m, 3H), 8.33(s, 1H), 2.94-2.90(m, 1H), 1.32(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI):m/z 346.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.95分钟(LCMS方法C)。

[0496] 实施例12

[0497]



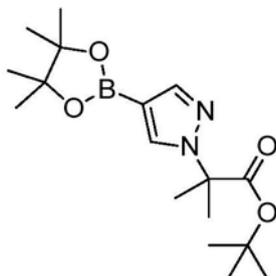
[0498] 6-异丙基-7-氧代-5-(1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)-4,7-二氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0499] 在0℃在N<sub>2</sub>下,向含6-异丙基-7-氧代-5-(1H-咪唑-4-基)-4,7-二氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg,0.75mmol)的DMF(5mL)溶液中加入含NaH(60%矿物油悬浮液,90mg,2.25mmol)的DMF(5mL)。在0℃下搅拌30分钟后,分批加入2-氟吡啶(109mg,1.12mmol)。加入后,将所得混合物在70℃下加热5小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过rpHPLC(ASB C<sub>18</sub>150x 25mm,40%-70%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化残余物从而得到所需要的白色固体产物(35mg,14%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ13.29(s,1H),9.01(s,1H),8.55(d,J=4.4Hz,2H),8.41(s,1H),8.11-8.07(m,2H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.44(m,1H),3.01-2.94(m,1H),1.32(d,J=7.2Hz,6H);LCMS(ESI):m/z 346.0[M+H]<sup>+</sup>,RT=1.24分钟(LCMS方法C)。

[0500] 实施例13

[0501] 步骤1

[0502]

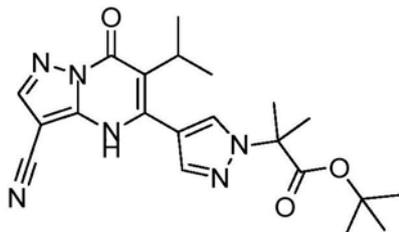


[0503] 2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)丙酸叔丁基酯

[0504] 向含4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑(5.0g,25.8mmol)和2-溴-2-甲基丙酸叔丁基酯(6.32g,28.3mmol)的DMF(50mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.59g,38.65mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。将混合物过滤并在叔丁基醚(100mL)和H<sub>2</sub>O(100mL)之间分配。将合并的有机层分离、用盐水洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩从而得到粗产物,通过使用含0-10%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗产物,从而得到所需要的白色固体产物(7.0g,81%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.87(s,1H),7.84(s,1H),1.81(s,6H),1.39(s,9H),1.37(s,12H)。

[0505] 步骤2

[0506]

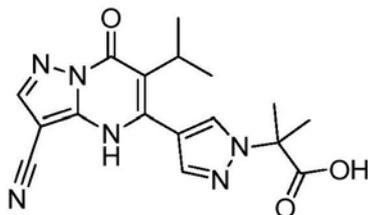


[0507] 2-(4-(3-氰基-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酸叔丁酯

[0508] 在氮气气氛下,向含5-氯-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(1.0g,4.2mmol)、2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸叔丁酯(2.12g,6.3mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (890mg,8.4mmol)的DME:H<sub>2</sub>O(2/1,30mL)的溶液中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(307mg,0.042mmol)。将反应混合物在110℃下加热16小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩并通过使用含0-3%MeOH的DCM洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物从而得到粗产物,将所述粗产物从TBME/MeOH(5/1,20mL)中重结晶从而得到所需要的棕色固体产物(760mg,44%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.16(brs,1H),8.35(s,1H),8.23(s,1H),7.77(s,1H),2.99-2.96(m,1H),1.79(s,6H),1.34(s,9H),1.29(d,J=6.8Hz,2H)。

[0509] 步骤3

[0510]

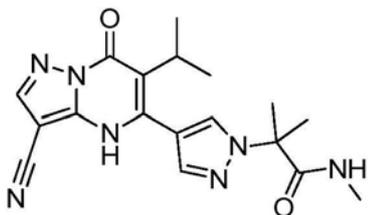


[0511] 2-(4-(3-氰基-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酸

[0512] 将2-(4-(3-氰基-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酸叔丁基酯(500mg,1.22mmol)的HCl/二噁烷(20mL)混合物在室温下搅拌16小时。将混合物蒸发从而得到可直接用于下一步骤的棕色固体粗产物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.13(brs,1H),8.37(s,1H),8.28(s,1H),7.77(s,1H),3.01-2.94(m,1H),1.81(s,6H),1.30(d,J=7.2Hz,2H)。

[0513] 步骤4

[0514]



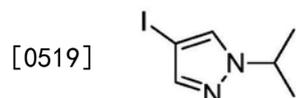
[0515] 2-(4-(3-氰基-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-N,2-二甲基丙酰胺

[0516] 向含2-(4-(3-氰基-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酸(100mg,0.24mmol)和甲胺盐酸盐(32mg,0.48mmol)的DMF(2mL)溶液

中加入HATU(137mg, 0.36mmol)和DIPEA(124mg, 0.96mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过rpHPLC(Gemini C<sub>18</sub>150x 25mm x 10um, 6-36%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化反应混合物从而得到所需要的白色固体产物(28mg, 32%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.02(brs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(d, J=4.0Hz, 1H), 3.03-3.00(m, 1H), 2.61(d, J=4.8Hz, 3H), 1.77(s, 6H), 1.31(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 368.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.08分钟(LCMS方法C)。

[0517] 实施例14

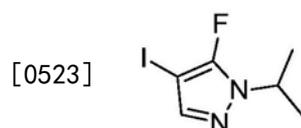
[0518] 步骤1



[0520] 4-碘-1-异丙基-1H-吡唑

[0521] 向含4-碘-1H-吡唑(5g, 25.8mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25.2g, 77.3mmol)的DMF(50mL)搅拌溶液中加入2-碘丙烷(5.26g, 30.9mmol)。将混合物在10℃下搅拌16小时。通过过滤除去Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释滤液并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(20mL x 6)洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩从而得到所需要的无色油状产物(5.2g, 85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 7.75(s, 1H), 7.47(s, 1H), 4.55-4.48(m, 1H), 1.45(d, J=6.8Hz, 6H)。

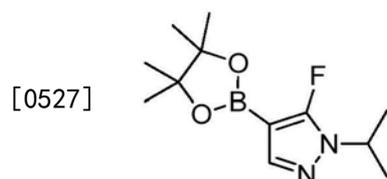
[0522] 步骤2



[0524] 5-氟-4-碘-1-异丙基-1H-吡唑

[0525] 将含4-碘-1-异丙基-1H-吡唑(2.0g, 8.47mmol)的THF(20mL)溶液冷却至-78℃。在-78℃下将LDA(8.47mL, 16.94mmol, 2M于THF中)逐滴加入至所述溶液中, 并然后在-78℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至-100℃并向所述反应混合物中逐滴加入N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(10.7g, 33.89mmol, 溶解于20mL THF中)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)淬灭反应并然后用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗目标物, 通过使用含0-2%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗目标物, 从而得到所需要的无色油状粗产物。

[0526] 步骤3

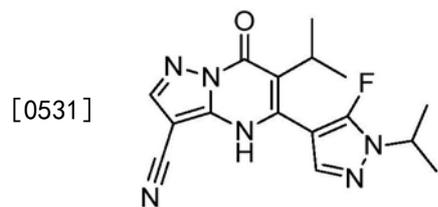


[0528] 5-氟-1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[0529] 在0℃下向含5-氟-4-碘-1-异丙基-1H-吡唑(400mg, 1.58mmol)的THF(5mL)溶液中加入含1M iPrMgBr(4.7mL, 4.7mmol)的THF, 并将反应物搅拌1小时。然后加入2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1g, 6.32mmol), 并将混合物在10℃下搅拌2小时。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)以淬灭反应。然后在真空下除去有机溶剂。用DCM(10mL x 3)萃取剩

下的水层。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗目标物,通过使用含0-3%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗目标物,从而得到所需要的无色油状粗产物。

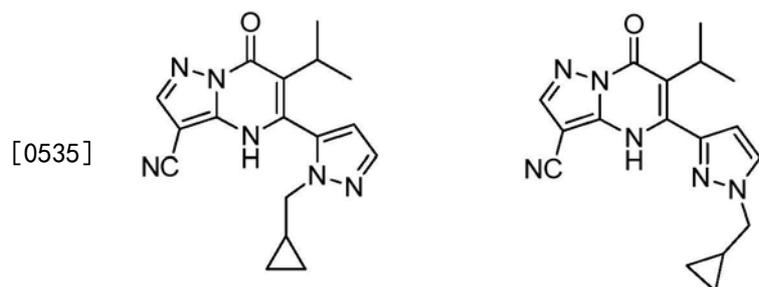
[0530] 步骤4



[0532] 5-(5-氟-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0533] 在如实施例3中所示的类似程序中,由6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈和5-氟-1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑以14%产率制备灰白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ:8.09(s, 1H), 7.55(d, J=3.2Hz, 1H), 4.69-4.55(m, 1H), 2.99-2.93(m, 1H), 1.51(d, J=6.8Hz, 6H), 1.36(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI):m/z 329.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.01分钟(LCMS方法C)。

[0534] 实施例15和实施例16



[0536] 5-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈和5-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0537] 将6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡唑-3-基)-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.224mmol, 60mg)、(碘甲基)环丙烷(0.671mmol, 126mg)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.671mmol, 219mg)的DMF(2mL)混合物在室温下搅拌7小时。将反应混合物过滤并将滤液通过制备型HPLC纯化从而得到所需要的白色固体产物。

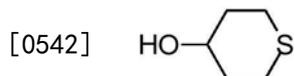
[0538] 第一洗脱峰:5-[2-(环丙基甲基)吡唑-3-基]-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈, 5.6mg, 7.8%产率。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:13.63(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.67-7.60(m, 1H), 6.59-6.47(m, 1H), 3.93(d, J=7.0Hz, 2H), 1.37-1.09(m, 8H), 0.51-0.38(m, 2H), 0.33-0.18(m, 2H)。LCMS(ESI):m/z 323.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.52分钟(LCMS方法F)。

[0539] 第二洗脱峰:5-[1-(环丙基甲基)吡唑-3-基]-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈, 11.6mg, 16.1%产率。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:13.21(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.00(d, J=2.3Hz, 1H), 6.62(d, J=2.3Hz, 1H), 4.10(d, J=7.1Hz, 2H), 3.13(p, J=6.9Hz, 1H), 1.36-1.29(m, 1H), 1.28(d, J=7.0Hz, 6H), 0.62-0.53(m, 2H), 0.45-0.38(m, 2H)。LCMS

(ESI): $m/z$  323.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.83分钟(LCMS方法F)。

[0540] 实施例17

[0541] 步骤1



[0543] 四氢-2H-噻喃-4-醇

[0544] 在0℃下,向含二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮(2.0g,16.92mmol)的MeOH(20mL)反应混合物中加入NaBH<sub>4</sub>(1.95g,51.64mmol)。在10℃下搅拌反应混合物1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)淬灭反应,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到所需要的无色油状粗产物。

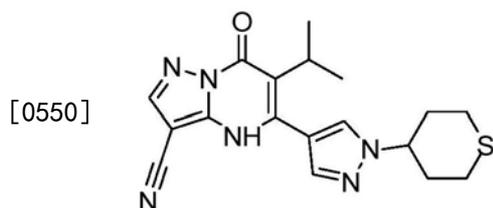
[0545] 步骤2



[0547] 甲磺酸四氢-2H-噻喃-4-基酯

[0548] 在0℃下,向含四氢-2H-噻喃-4-醇(2.0g,16.92mmol)和Et<sub>3</sub>N(3.42g,33.84mmol)的DCM(20mL)反应混合物中加入MsCl(2.91g,25.38mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌2小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤反应混合物,用EtOAc(20mL x 3)萃取所述反应混合物。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到所需要的白色固体粗产物。

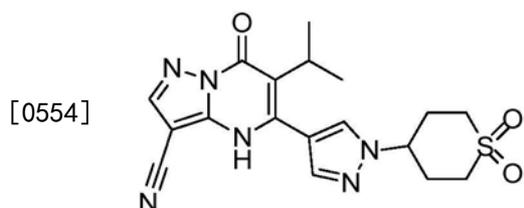
[0549] 步骤3



[0551] 6-异丙基-7-氧代-5-(1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0552] 在如实施例6中所示的类似程序中,以12%产率制备灰白色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.09(s,1H),7.95(s,1H),7.68(s,1H),4.29-4.24(m,1H),3.16-3.09(m,1H),2.96-2.85(m,2H),2.82-2.71(m,2H),2.48-2.35(m,2H),2.26-2.10(m,2H),1.37(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(ESI) $m/z$  369.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=1.01分钟(LCMS方法C)。

[0553] 实施例18



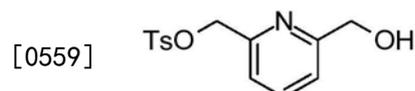
[0555] 5-(1-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0556] 在0℃下,向含6-异丙基-7-氧代-5-(1-(四氢-2H-噻喃-4-基)-1H吡唑-4-基)-4,

7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(65mg, 0.176mmol)的MeOH(6mL)溶液中逐滴加入含过硫酸氢钾(271mg, 0.441mmol)的水(6mL)溶液, 并将反应混合物在10°C下搅拌16小时。在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物从而得到所需要的灰白色固体产物(20mg, 29%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.12(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.73(s, 1H), 4.70-4.24(m, 1H), 3.39-3.36(m, 4H), 3.13-3.09(m, 1H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.52-2.48(m, 2H), 1.37(d, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 401.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.85分钟(LCMS方法C)。

[0557] 实施例19

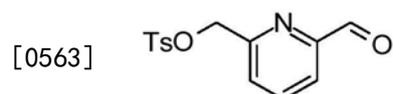
[0558] 步骤1



[0560] 4-甲基苯磺酸(6-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基酯

[0561] 向含吡啶-2,6-二基二甲醇(1g, 7.19mmol)的DCM(20mL)溶液中加入Ag<sub>2</sub>O(2.5g, 10.78mmol)和KI(119mg, 0.72mmol)。将所得混合物冷却至-20°C, 并加入含TsCl(1.51g, 7.19mmol)的DCM(10mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩并通过快速硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化从而得到所需要的白色固体产物(800mg, 40%产率)。

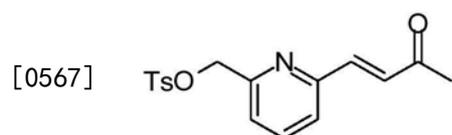
[0562] 步骤2



[0564] 4-甲基苯磺酸(6-甲酰基吡啶-2-基)甲基酯

[0565] 向含4-甲基苯磺酸(6-(羟甲基)吡啶-2-基)甲基酯(800mg, 2.73mmol)的DCM(10mL)溶液中加入MnO<sub>2</sub>(2.37g, 27.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌24小时。通过过滤除去固体并将滤液浓缩至干燥从而得到所需要的白色固体产物(500mg, 63%产率)。

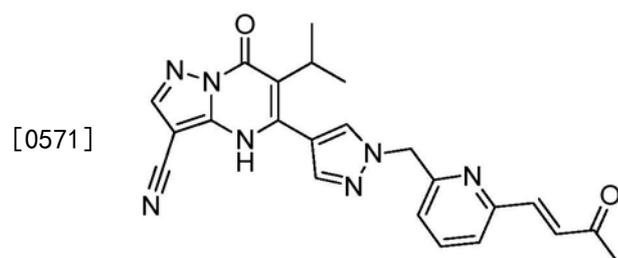
[0566] 步骤3



[0568] 4-甲基苯磺酸(E)-(6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基酯

[0569] 向含4-甲基苯磺酸(6-甲酰基吡啶-2-基)甲基酯(500mg, 1.72mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入1-(三苯基正膦基)丙-2-酮(525mg, 1.65mmol)。在110°C在N<sub>2</sub>下, 将所得混合物搅拌16小时, 将反应混合物浓缩并通过快速硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=3/1)纯化从而得到所需要的白色固体产物(400mg, 71%产率)。

[0570] 步骤4

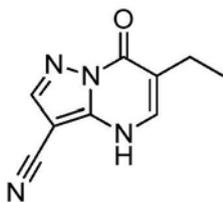


[0572] (E)-6-异丙基-7-氧代-5-(1-((6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0573] 向含6-异丙基-7-氧代-5-(1H-吡啶-4-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(100mg, 0.3mmol)的DMF(5mL)溶液中加入4-甲基苯磺酸(E)-(6-(3-氧代丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)甲基酯(99mg, 0.3mmol)、KI(5mg, 0.03mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(292mg, 0.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时并通过制备型HPLC纯化从而得到所需要的黄色固体产物(29mg, 23%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ13.12(s, 1H), 8.36(2s, 2H), 7.91(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.71-7.59(m, 2H), 7.21(m, 1H), 7.05(m, 1H), 5.60(s, 2H), 2.99-2.95(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.30(s, 6H)。LCMS(ESI):m/z 428.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.78分钟(LCMS方法E)。

[0574] 实施例20(方法B)

[0575]



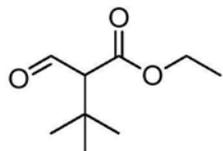
[0576] 6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0577] 将含2-甲酰基丁酸甲酯(3.2g, 24.6mmol)和5-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(1.3g, 12mmol)的乙酸(8mL)混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并用甲基叔丁基醚(20mL)研磨残余物从而得到所需要的白色固体产物(1.4g, 63%产率);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ13.36(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.85(s, 1H), 2.42-2.48(q, J=7.6Hz, 2H), 1.13(t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS(ESI):m/z 189.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.86分钟(LCMS方法C)。

[0578] 实施例21

[0579] 步骤1

[0580]

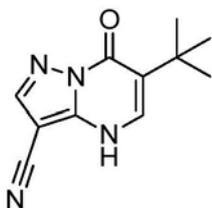


[0581] 2-甲酰基-3,3-二甲基丁酸乙酯

[0582] 在氮气气氛中,在-78℃下向含2-叔丁基丙二酸二乙酯(500mg, 2.31mmol)的无水DCM(5mL)溶液中逐滴加入DIBAL-H(1.0M的甲苯溶液, 4.62mL, 4.62mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌3小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭反应混合物。除去冷却浴。依次加入HCl水溶液(1.0M, 10mL)和D,L-酒石酸(560mg),并在剧烈搅拌下使混合物升温至室温。然后将两相混合物在HCl水溶液(1.0M, 20mL)与DCM(20mL)之间分配。将有机层分离、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到可用于下一步骤而不需要进一步纯化的粗产物。

[0583] 步骤2

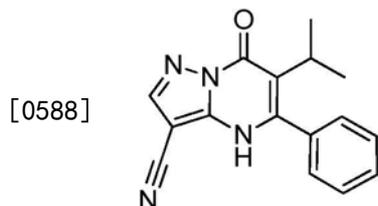
[0584]



[0585] 6-(叔丁基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0586] 向含2-甲酰基-3,3-二甲基丁酸乙酯(2.0g粗产物,2.31mmol)的乙酸(3.0mL)溶液中加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(77mg,0.7mmol)。将所得混合物在90℃下加热16小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩,接着通过与甲苯(10mL x 2)共沸除去乙酸残余物。将所得残余物用甲基叔丁基醚(10mL x 2)洗涤从而得到所需要的白色固体产物(60mg,两步产率12%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.36(s, 1H), 7.63(s, 1H), 1.33(s, 9H)。LCMS(ESI): m/z 217.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.06分钟(LCMS方法A)。

[0587] 实施例22

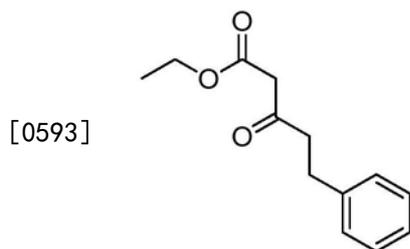


[0589] 6-异丙基-7-氧代-5-苯基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0590] 向含2-苯甲酰基-3-甲基丁酸乙酯(325mg, 1.39mmol, 1.5当量)和5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(100mg, 0.93mmol)的2-甲基四氢呋喃(2mL)溶液中加入四氯化钛(0.1mL, 0.87mmol)。将反应物在室温下搅拌20分钟,并然后在80℃下加热16小时。将反应物冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>(5mL)水溶液稀释。将反应混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过使用含0-30%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化粗残余物,从而得到所需要的棕色固体产物(107mg, 42%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ13.46(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.59-7.58(m, 3H), 7.53-7.52(m, 2H), 2.63-2.59(m, 1H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 278.9[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.15分钟(LCMS方法A)。

[0591] 实施例23

[0592] 步骤1

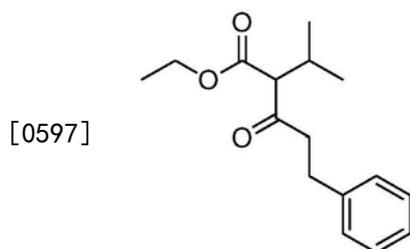


[0594] 3-氧代-5-苯基戊酸乙酯

[0595] 在0℃下,向含3-氧代丁酸乙酯(8g, 61.5mmol)的THF(80mL)溶液中分批加入NaH(60%油悬浮液, 3g, 73.8mmol),并然后搅拌30分钟。然后通过注射器加入n-BuLi(29.6mL, 73.8mmol)。冷却至-25℃后,加入(溴甲基)苯(11g, 64.31mmol),并将混合物升温至室温并搅拌2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(200mL)水溶液淬灭混合物并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩从而得到粗产物,通过使用含0-3%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化所述粗产物,从而得到所需要的黄色油状产物(9.7g, 72%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.25-7.29(m, 2H), 7.16-7.20(m, 3H), 4.16(q, J=7.2Hz, 2H), 3.41(s,

2H), 2.85-2.94(m, 4H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

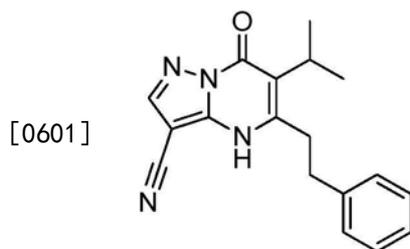
[0596] 步骤2



[0598] 2-异丙基-3-氧代-5-苯基戊酸乙酯

[0599] 将含3-氧代-5-苯基戊酸乙酯(3g, 13.62mmol)、2-碘丙烷(2.32g, 13.62mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(376g, 27.24mmol)的DMF(30mL)混合物放置于高压釜中并加热至80℃持续16小时。将混合物过滤、浓缩并通过使用含0-2%EtOAc的己烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而得到所需要的无色液体产物(400mg, 11%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.15-7.27(m, 5H), 4.11(q, J=6.8Hz, 2H), 3.18(d, J=9.6Hz, 1H), 2.78-3.19(m, 4H), 2.40-2.78(m, 1H), 1.21(t, J=6.8Hz, 3H), 0.93(d, J=6.8Hz, 3H), 0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z 263.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.27分钟(LCMS方法A)。

[0600] 步骤3

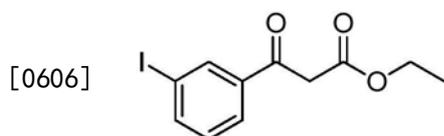


[0602] 6-异丙基-7-氧代-5-苯乙基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0603] 在N<sub>2</sub>气氛下,通过注射器向含2-异丙基-3-氧代-5-苯基戊酸乙酯(700mg, 2.67mmol)和3-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(433mg, 4mmol)的甲苯(7mL)溶液中加入四氯化钛(0.2mL, 1.6mmol),并然后加热至80℃,持续16小时。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>(15mL)水溶液淬灭并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物从而得到所需要的白色固体产物(15mg, 2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ8.10(s, 1H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.10(s, 1H), 3.01(q, J=6.8Hz, 1H), 2.85-2.90(m, 4H), 1.25(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 307.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.11分钟(LCMS方法A)。

[0604] 实施例24

[0605] 步骤1

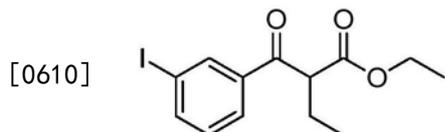


[0607] 3-(3-碘苯基)-3-氧代丙酸乙酯。

[0608] 在氮气气氛中,在0℃下向含碳酸二乙酯(12.0g, 101.6mmol)的无水甲苯(100mL)

溶液中分批加入NaH(60%矿物油悬浮液, 3.25g, 81.3mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 将混合物升温至室温并在10分钟内逐滴加入1-(3-碘苯基)乙酮(5.0g, 20.3mmol)。将所得混合物在110℃下加热16小时。将反应物冷却至0℃并用CH<sub>3</sub>COOH(10mL)淬灭。加入H<sub>2</sub>O(50mL)并用EtOAc(100mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)水溶液洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(0-5%EtOAc/PE)纯化残余物从而得到所需要的红色油状产物(4.0g, 62%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.28(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.90(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 3.95(s, 1H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z 318.8[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.93分钟(LCMS方法E)。

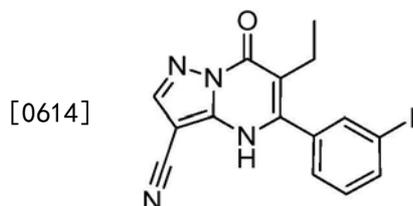
[0609] 步骤2



[0611] 2-(3-碘苯甲酰基)丁酸乙酯

[0612] 向在小瓶内含3-(3-碘苯基)-3-氧代丙酸乙酯(2.0g, 6.29mmol)的丙酮(20mL)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.47g, 25.16mmol)、2-碘丙烷(981mg, 6.29mmol)。将小瓶密封并在70℃下加热1天。将反应物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并将通过快速硅胶柱色谱法(0-5%EtOAc/PE)纯化残余物从而得到所需要的黄色油状产物(1.6g, 73%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.32(s, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27-7.21(m, 1H), 4.19-4.13(m, 3H), 2.03(d, J=7.2Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 1.00(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z 346.7[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.06分钟(LCMS方法E)。

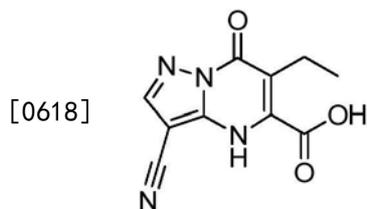
[0613] 步骤3



[0615] 6-乙基-5-(3-碘苯基)-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0616] 在氮气气氛下, 向含2-(3-碘苯甲酰基)丁酸乙酯(500mg, 1.44mmol)和5-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(234mg, 2.17mmol)的无水甲苯(10mL)溶液中加入TiCl<sub>4</sub>(0.1mL, 0.87mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟, 并然后在90℃下加热16小时。将反应物冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)稀释。将反应混合物用EtOAc(50mL x 2)萃取并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过HPLC(ASB C<sub>18</sub>150x 25mm, 50%MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化粗残余物从而得到所需要的白色固体标题化合物(33mg, 6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.05(s, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 2.52(q, J=7.2Hz, 2H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z 390.9[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.09分钟(LCMS方法A)。

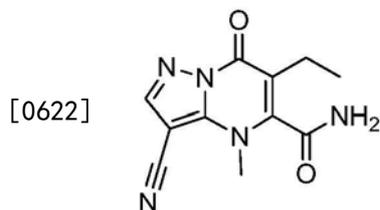
[0617] 实施例25



[0619] 3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸

[0620] 向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(0.38425mmol, 100mg)的THF(1mL)悬浮液中加入LiOH溶液(3M, 0.76M)。将混合物在室温下搅拌4小时。将所述混合物用水稀释、用EtOAc萃取。将水层用1N HCl酸化至pH 3,用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤、浓缩并干燥从而得到白色固体的标题化合物(47mg, 52.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.40(s, 1H), 2.67(q, J=7.33Hz, 2H), 1.09(t, J=7.31Hz, 3H)。LCMS(ESI):m/z 233.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=0.37分钟(LCMS方法F)。

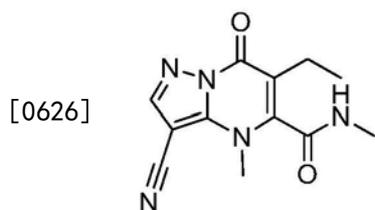
[0621] 实施例26



[0623] 3-氰基-6-乙基-4-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺

[0624] 将含3-氰基-6-乙基-4-甲基-7-氧代-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(55mg, 0.20mmol)的NH<sub>4</sub>OH(28%水溶液, 10mL)混合物在室温下搅拌48小时。将混合物通过旋转蒸发仪浓缩至干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物从而得到白色固体的标题化合物(24.2mg, 49.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.50(s, 1H), 8.41(d, J=23.40Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.45(q, J=7.43Hz, 2H), 1.10(t, J=7.37Hz, 3H)。LCMS(ESI):m/z 246.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.31分钟(LCMS方法F)。

[0625] 实施例27

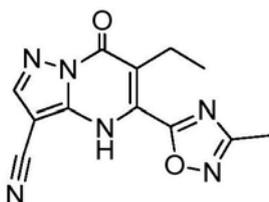


[0627] 3-氰基-6-乙基-N,4-二甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺

[0628] 将含3-氰基-6-乙基-4-甲基-7-氧代-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(60mg, 0.244mmol)、盐酸甲胺(49mg, 0.731mmol)、HATU(189mg, 0.487mmol)和DIPEA(157mg, 1.22mmol)的DMF(1mL)混合物在室温下搅拌18小时。通过制备型HPLC(含有0.1%NH<sub>4</sub>OH的5-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物从而得到白色固体的标题化合物(6.7mg, 10.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.51(s, 1H), 3.78(s, 3H), 2.85(d, J=4.70Hz, 3H), 2.80(d, J=4.88Hz, 2H), 1.07(t, J=7.37Hz, 3H)。LCMS(ESI):m/z 260.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.98分钟(LCMS方法F)。

[0629] 实施例28

[0630]

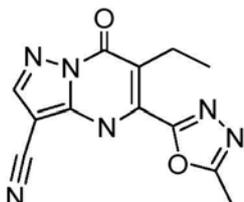


[0631] 6-乙基-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0632] 用NaH(60%矿物油悬浮液,34mg,0.845mmol)和4 Å分子筛(0.7g)处理含N-羟基乙脒(60mg,0.807mmol)的THF(1mL)溶液,并在50°C下加热1小时。然后加入含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(100mg,0.384mmol)的THF(2mL)溶液。将混合物在50°C下加热4小时。将混合物过滤以除去分子筛并然后浓缩至干燥。通过制备型HPLC纯化粗产物从而得到白色固体的标题化合物(67mg,64%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 8.35(s,1H),2.74(q,J=7.30Hz,2H),1.09(t,J=7.31Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z271.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=3.87分钟(LCMS方法F)。

[0633] 实施例29

[0634]



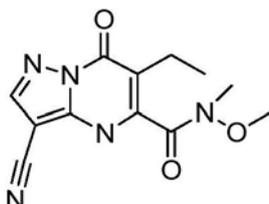
[0635] 6-乙基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0636] 向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(60mg,0.258mmol)和乙酰肼(19mg,0.258mmol)的二氯甲烷(1mL)混合物中加入2-氯-1,3-二甲基咪唑氯化物(90mg,0.517mmol),接着逐滴加入DIPEA(133mg,1.03mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。然后将混合物浓缩,并然后通过制备型HPLC(含有0.1%甲酸的5%-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化,从而得到灰白色固体的标题化合物(5.6mg,7.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.30(s,1H),2.77(q,J=7.30Hz,2H),2.64(s,3H),1.10(t,J=7.26Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z271.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=3.29分钟(LCMS方法F)。

[0637] 实施例30

[0638] 步骤1

[0639]

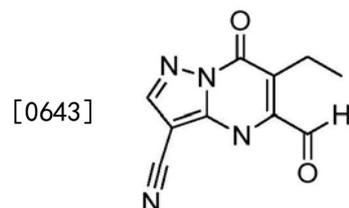


[0640] 3-氰基-6-乙基-N-甲氧基-N-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺

[0641] 将含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(200mg,

0.861mmol)、N-甲氧基甲胺盐酸盐(92mg,0.947mmol)、DIPEA(267mg,2.0672mmol)和HATU(401mg,4.03mmol)的DMF(4mL)混合物在室温下搅拌18小时。通过制备型HPLC(含有0.1%甲酸的5%-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物从而得到白色固体的标题化合物(171mg,72%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.07(s,1H),3.71(s,3H),3.40(s,3H),2.58(d,J=7.31Hz,2H),1.23(t,J=7.38Hz,3H)。LCMS(ESI)m/z 276[M+H]<sup>+</sup>。

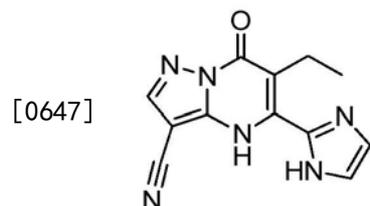
[0642] 步骤2



[0644] 6-乙基-5-甲酰基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0645] 在-78℃下,向含3-氰基-6-乙基-N-甲氧基-N-甲基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺(170mg,0.618mmol)的THF(3mL)溶液中逐滴加入氢化锂铝(1M THF溶液,0.678M)。将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后升温至0℃并在此温度下保持2小时。用25%酒石酸钠、酒石酸钾水溶液淬灭反应。用EtOAc(6x)萃取混合物。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。通过使用20%MeOH/DCM洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化粗产物,从而得到黄色固体标题化合物(54mg,40.4%产率)。LCMS(ESI)m/z 217[M+H]<sup>+</sup>。

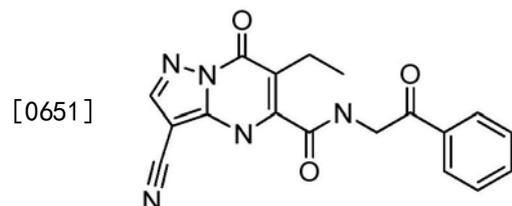
[0646] 步骤3



[0648] 6-乙基-5-(1H-咪唑-2-基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0649] 向含6-乙基-5-甲酰基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲腈(54mg,0.25mmol)、NH<sub>4</sub>OH(28%水溶液,228mg,3.75mmol)和水(0.25mL)的悬浮液中加入乙二醇(40%水溶液,181mg,1.25mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物浓缩至干燥,并且通过制备型HPLC(含有0.1%甲酸的5-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化所得的粗产物从而得到黄色固体的标题化合物(36mg,56.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.24(s,1H),7.68(s,2H),2.54(q,J=7.36Hz,2H),0.94(t,J=7.33Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z 255.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=0.62分钟(LCMS方法F)。

[0650] 实施例31



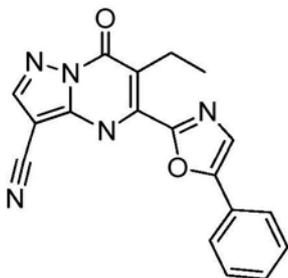
[0652] 3-氰基-6-乙基-7-氧代-N-(2-氧代-2-苯基乙基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-

## 5-甲酰胺

[0653] 向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(200mg,0.861mmol)和三乙胺(218mg,2.15mmol)的THF(2mL)溶液中加入氯甲酸异丁酯(0.1463mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后加入2-氨基苯乙酮盐酸盐(163mg,0.947mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物经硅藻土过滤、用EtOAc洗涤并浓缩。通过制备型HPLC(含有0.1%甲酸的5%-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物从而得到标题化合物(108mg,35.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.22(s,1H),8.40(s,1H),8.10-8.03(m,2H),7.74-7.66(m,1H),7.58(dd,J=7.12,8.32Hz,2H),4.86(d,J=5.61Hz,2H),2.61(q,J=7.26Hz,2H),1.10(t,J=7.30Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z 350.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=4.98分钟(LCMS方法F)。

## [0654] 实施例32

[0655]

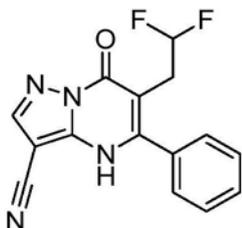


[0656] 6-乙基-7-氧代-5-(5-苯基噁唑-2-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0657] 向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-N-苯甲酰甲基-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺(180mg,0.515mmol)的THF(5mL)溶液中加入Burgess试剂(211mg,0.859mmol)。将混合物在120℃的微波中加热45分钟。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化从而得到浅黄色固体的标题化合物(25mg,15%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.42(s,1H),8.12(s,1H),7.94-7.87(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.51-7.44(m,1H),2.91(q,J=7.27Hz,2H),1.20(t,J=7.29Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z 332.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=6.10分钟(LCMS方法F)。

## [0658] 实施例33

[0659]



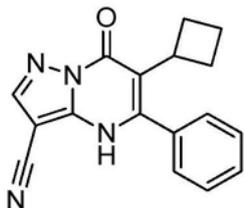
[0660] G02854848

[0661] 6-(2,2-二氟乙基)-7-氧代-5-苯基-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0662] 向在冰浴中冷却的含3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(0.20g,1.04mmol)的2-甲基THF(5mL)溶液中加入氢化钠(60%矿物油悬浮液,0.05g,1.2mmol),并将混合物搅拌20分钟。向所得溶液中加入三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(0.24g,1.15mmol)。然后将混合物升温至室温并搅拌72小时。将反应混合物用HCl(1N)淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥,浓缩。将粗产物转化为如实施例22所述的所需产物(18mg,两步产率5.8%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.43(s,1H),7.55(dq,J=22.2,3.2Hz,5H),6.34-5.95(m,1H),2.97-2.79(m,2H)。LCMS(ESI):m/z 301.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=4.21分钟(LCMS方法F)。

## [0663] 实施例34

[0664]

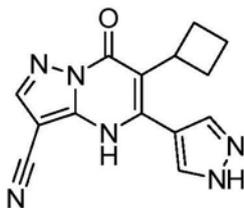


[0665] 6-环丁基-7-氧代-5-苯基-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0666] 向含3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(1.00g, 5.2mmol)和环丁酮(0.44g, 6.2mmol)的2-MeTHF(50mL)溶液中加入氯化钛(IV)(11.0mL, 1M DCM溶液, 11mmol),接着加入吡啶(2.1mL, 26mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌20小时。通过过滤除去固体并且将滤液用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(0-50%EtOAc/庚烷)纯化后获得的残余物在Pd-C(0.20g, 在活性炭上的10%w/w)存在下,在环境温度下在乙酸乙酯中氢化20小时。通过过滤除去催化剂并浓缩滤液从而得到2-环丁基-3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(0.05g, 两步产率3.9%)。用如实施例22中所述的3-氨基-1H-吡啶-4-甲腈处理酮酯从而获得所需要的产物(3mg, 5.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.96(s, 1H), 7.60-7.49(m, 3H), 7.47-7.38(m, 2H), 3.50-3.31(m, 1H), 2.62-2.46(m, 2H), 1.99-1.74(m, 4H)。LCMS(ESI):m/z 291.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.91分钟(LCMS方法F)。

## [0667] 实施例35

[0668]

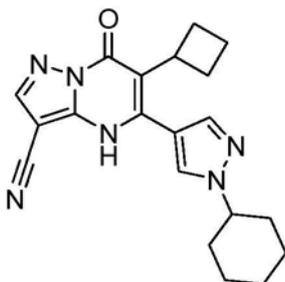


[0669] 6-环丁基-7-氧代-5-(1H-吡啶-4-基)-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0670] 按照实施例34中所示的类似方法制备此化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.36(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(s, 1H), 3.65-3.49(m, 1H), 2.74-2.55(m, 2H), 2.08-1.89(m, 2H), 1.90-1.69(m, 2H)。LCMS(ESI):m/z 281.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.88分钟(LCMS方法F)。

## [0671] 实施例36

[0672]

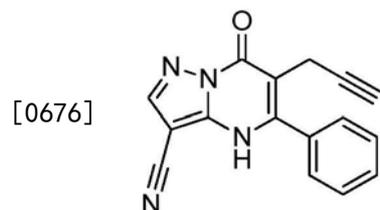


[0673] 6-环丁基-5-(1-环己基吡啶-4-基)-7-氧代-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0674] 向6-环丁基-7-氧代-5-(1H-吡啶-4-基)-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(40mg, 0.14mmol)和溴代环己烷(46mg, 0.28mmol)的混合物中加入NaH(60%矿物油悬浮液, 11mg, 0.27mmol),并将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应混合物冷却,用HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过使用0-100%EtOAc/庚烷洗脱

的快速硅胶柱色谱法纯化粗产物,从而得到所需要的产物(5mg,10%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.96(s,1H),7.77(d,J=0.8Hz,1H),7.74(d,J=0.7Hz,1H),4.27-4.12(m,1H),3.72-3.58(m,1H),2.80-2.64(m,2H),2.23(d,J=12.3Hz,2H),2.14-2.02(m,2H),1.99-1.90(m,3H),1.81-1.71(m,3H),1.49-1.42(m,2H),1.35-1.15(m,2H)。LCMS(ESI):m/z 363.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=5.30分钟(LCMS方法F)。

[0675] 实施例37

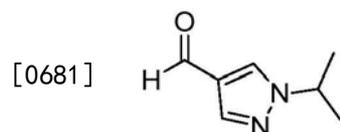


[0677] 7-氧代-5-苯基-6-(丙-2-炔-1-基)-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0678] 向含3-氨基-1H-吡啶-4-甲腈(0.20g,1.8mmol)和2-苯甲酰基戊-4-炔酸乙酯(0.63g,2.7mmol)的无水2-Me THF(20mL)溶液中加入四氯化钛(3mL 1M甲苯溶液,3mmol),并将所得深橙色溶液在80℃下加热2小时。将所得反应混合物冷却,将其倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离、用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(20%-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,接着用乙酸乙酯/庚烷研磨残余物从而得到所需要的产物(0.11g,21.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ13.70(s,1H),8.43(s,1H),7.70-7.47(m,5H),3.17(d,J=2.7Hz,2H),2.82(t,J=2.6Hz,1H)。LCMS(ESI):m/z 275.2[M+H]<sup>+</sup>,RT=4.09分钟(LCMS方法F)。

[0679] 实施例38

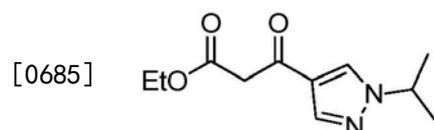
[0680] 步骤1



[0682] 1-异丙基-1H-吡啶-4-甲腈

[0683] 向含1H-吡啶-4-甲腈(2.0g,21mmol)和2-碘丙烷(5.32g,31.5mmol)的DMF(10mL)溶液中一次性加入氢化钠(60%矿物油悬浮液,0.83g,20.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过使用0-50%EtOAc/庚烷洗脱的快速硅胶柱色谱法纯化残余物,从而获得1-异丙基吡啶-4-甲腈(1.2g,42%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ9.86(s,1H),7.97(s,2H),4.54(p,J=6.7Hz,1H),1.55(d,J=6.7Hz,6H)。

[0684] 步骤2

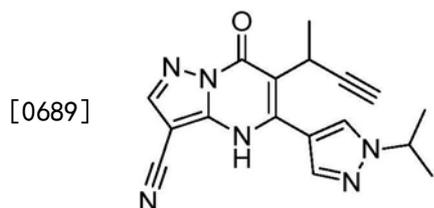


[0686] 3-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯

[0687] 向冷却至-78℃的乙酸乙酯(1.28g,14.5mmol)溶液中加入LDA(7.24mL,2M THF/庚烷/乙苯溶液,14.4mmol),并将混合物在-78℃下搅拌20分钟。向该混合物中加入含1-异丙

基吡唑-4-甲醛(1.00g, 7.24mmol)的THF(3mL)溶液并将混合物再搅拌20分钟。用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物并将混合物升温至室温。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。用DCM(100mL)溶解残余物并一次性加入MnO<sub>2</sub>(5.0g)。将混合物在室温下搅拌20小时。通过硅藻土垫过滤除去MnO<sub>2</sub>并将滤液浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化粗产物从而得到所需要的产物(0.70g, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.99(d, J=0.6Hz, 1H), 7.93(d, J=0.7Hz, 1H), 4.52(p, J=6.7Hz, 1H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 1.53(d, J=6.7Hz, 6H), 1.26(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0688] 步骤3

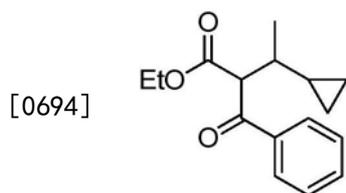


[0690] 5-(1-异丙基吡唑-4-基)-6-(1-甲基丙-2-炔基)-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0691] 将3-(1-异丙基吡唑-4-基)-3-氧代-丙酸乙酯(0.20g, 0.89mmol)、3-溴丁-1-炔(0.13g, 0.98mmol)和碳酸钾(0.18g, 1.33mmol)在丙酮(30mL)中的混合物在50℃下加热20小时。将反应混合物冷却并通过过滤除去固体。将所得滤液浓缩并将粗产物溶解于乙酸乙酯中,依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶解于2-Me THF(10mL)中并加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(0.050g, 0.5mmol),接着加入四氯化钛(2.6mL, 1M甲苯溶液)。将混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却,用水和乙酸乙酯稀释。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化,接着用乙酸乙酯研磨残余物从而得到所需要的产物(35mg, 两步产率12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.07(d, J=19.6Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.69(s, 1H), 4.58(p, J=6.7Hz, 1H), 4.06(d, J=8.0Hz, 1H), 2.74(d, J=2.6Hz, 1H), 1.51(d, J=7.1Hz, 3H), 1.47(d, J=6.7Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 321.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.00分钟(LCMS方法F)。

[0692] 实施例39

[0693] 步骤1

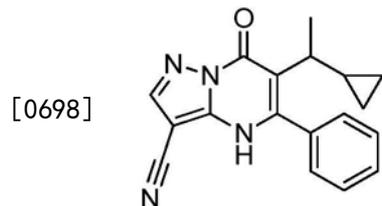


[0695] 2-苯甲酰基-3-环丙基丁酸乙酯

[0696] 向在冰浴中冷却的含CuCl(20mg)的THF(2mL)悬浮液中加入环丙基溴化镁(15mL, 0.5M THF溶液),并将悬浮液搅拌10分钟。逐滴加入含2-苯甲酰基丁-2-烯酸乙酯(0.50g, 2.3mmol)的5mL THF溶液,并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物用HCl水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离、用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法纯化(0-50%EtOAc/庚烷)从而得到所需要的产物(0.45g, 75%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.09-7.96(m, 2H), 7.62-7.51(m, 1H), 7.54-7.38(m, 2H), 4.43-4.28(m,

1H), 4.22-4.05(m, 2H), 1.86-1.69(m, 1H), 1.19(t, J=7.1Hz, 3H), 1.09(dd, J=36.8, 6.7Hz, 3H), 0.80-0.03(m, 4H)。

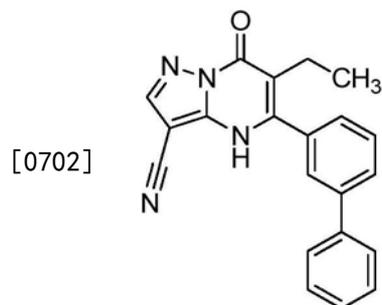
[0697] 步骤2



[0699] 6-(1-环丙基乙基)-7-氧代-5-苯基-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0700] 使用实施例37中所示的类似程序合成此化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.47(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.64-7.39(m, 5H), 1.54-1.44(m, 2H), 1.35-1.31(m, 3H), 0.43-0.35(m, 1H), 0.26-0.24(m, 1H), 0.18-0.15(m, 1H)。LCMS(ESI): m/z 305.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.99分钟(LCMS方法F)。

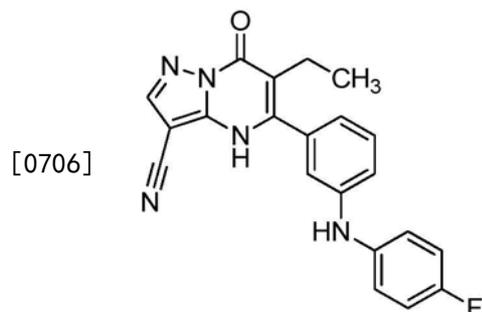
[0701] 实施例40



[0703] 5-([1,1'-联苯基]-3-基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0704] 将5-(3-溴苯基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.060g, 0.19mmol)、苯基硼酸(0.030g, 0.23mmol)、二氯双(三苯膦)钯(II)(0.02g)和碳酸钠(0.10g, mmol)在二噁烷/水(2mL/0.5mL)中的混合物在110℃的微波反应器中加热20分钟。将反应混合物用HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(20%-100%EtOAc/庚烷)纯化,并且用乙酸乙酯/庚烷研磨残余物从而得到所需要的产物(0.01g, 4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.26(t, J=1.8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.03(dt, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.77-7.65(m, 3H), 7.59-7.46(m, 3H), 7.47-7.37(m, 1H), 6.29(s, 1H)。LCMS(ESI): m/z 313.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.35分钟(LCMS方法F)。

[0705] 实施例41

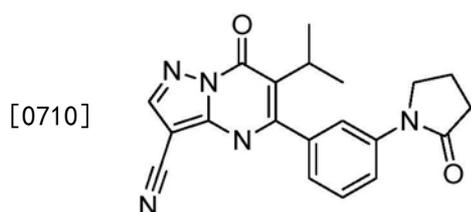


[0707] 6-乙基-5-(3-((4-氟苯基)氨基)苯基)-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-

甲腈

[0708] 将5-(3-溴苯基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.10g, 0.29mmol)、4-氟苯胺(0.065mg, 0.50mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(20mg)和叔-BuX-Phos(20mg)、碳酸铯(0.29g, 0.87mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在110℃下加热5小时。仅观察到微量的所需产物。因此,然后向该混合物中加入(氯{[BrettPhos][2-(2-氨基乙基苯基)-钯(II)]}/[BrettPhos]混合物(摩尔PdP/P=1:1(40mg)并在110℃下再加热15小时。将反应混合物用HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(0-100%DCM/EtOAc)纯化,并且用乙酸乙酯/庚烷研磨残余物从而得到所需要的产物(20mg, 18.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 13.44(s, 1H), 8.38(d, J=3.3Hz, 2H), 7.39(t, J=7.9Hz, 1H), 7.19-7.07(m, 5H), 6.95-6.85(m, 1H), 2.34(q, J=7.3Hz, 2H), 1.01(t, J=7.3Hz, 3H)。LC/MS(ESI): m/z=374.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.16分钟(LCMS方法F)。

[0709] 实施例42

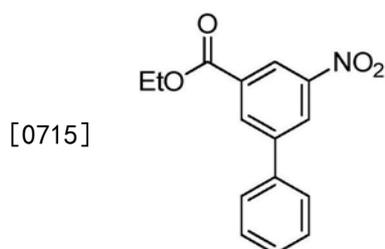


[0711] 6-异丙基-7-氧代-5-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0712] 将微波管内含5-(3-溴苯基)-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.168mmol, 60mg)、2-吡咯烷酮(0.588mmol, 50mg)、BrettPhos(0.0168mmol, 9.2mg)、BrettPhos预催化剂(0.0168mmol, 13.7mg)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.336mmol, 109mg)的1,4-二噁烷(2mL)混合物用N<sub>2</sub>吹扫2分钟,然后将管密封并在140℃的微波中加热40分钟。将混合物通过硅藻土过滤、用EtOAc洗涤、浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物从而得到所需要的白色固体产物(29mg, 47%产率)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 13.43(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.88-7.78(m, 2H), 7.56(t, J=7.9Hz, 1H), 7.25(d, J=7.5Hz, 1H), 3.88(t, J=7.0Hz, 2H), 2.65(p, J=6.9Hz, 1H), 2.57-2.52(m, 2H), 2.16-2.03(m, 2H), 1.24(d, J=6.9Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 362.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.27分钟(LCMS方法F)。

[0713] 实施例43

[0714] 步骤1

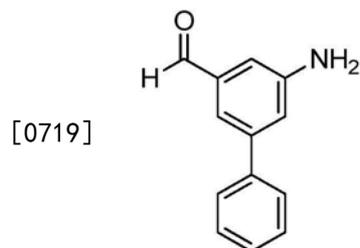


[0716] 5-硝基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸乙酯

[0717] 将含5-溴-3-硝基苯甲酸乙酯(5.0g, 18mmol)、苯基硼酸(2.7g, 21mmol)、双(三苯膦)钯(II)二氯化物(0.63g, 0.89mmol)和碳酸钠(7.6g, 72mmol)在二噁烷/水(50:10mL)中

的混合物在90℃下加热20小时。将反应混合物冷却、用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化粗产物从而得到所需要的产物(4.1g,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.82(dd,J=2.2,1.4Hz,1H),8.67-8.53(m,2H),7.76-7.62(m,2H),7.60-7.41(m,3H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),1.46(t,J=7.1Hz,3H)。

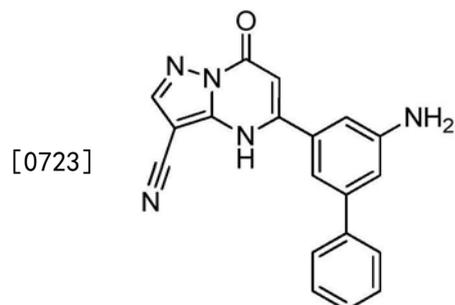
[0718] 步骤2



[0720] 5-氨基-[1,1'-联苯基]-3-甲醛

[0721] 向在0℃下冷却的含3-硝基-5-苯基-苯甲酸乙酯(1.0g,2.1mmol)的2-Me THF(20mL)溶液中加入LAH(2.9mL 1M THF溶液,2.9mmol),并将混合物在20分钟内升温至室温。用饱和氯化铵淬灭反应混合物。通过硅藻土垫过滤除去固体并且将滤液经硫酸钠干燥并浓缩。用DCM(50mL)溶解残余物并一次性加入MnO<sub>2</sub>(2.0g)。将混合物在环境温度下搅拌72小时。使反应混合物通过硅藻土垫并浓缩滤液从而得到灰白色固体(0.30g,34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ10.04(s,1H),7.91(t,J=1.9Hz,1H),7.87(s,1H),7.79(t,J=1.6Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.49-7.44(m,2H),7.42-7.36(m,1H),6.70(s,1H),1.56(s,9H)。

[0722] 步骤3

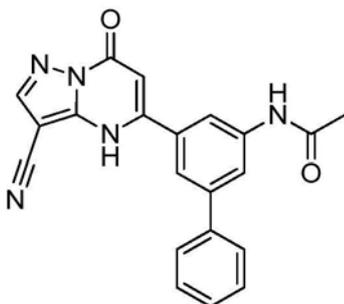


[0724] 5-(3-氨基-5-苯基-苯基)-7-氧代-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0725] 使用实施例20中所示的程序制备所述化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.43(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.56-7.45(m,2H),7.44-7.35(m,2H),7.23(s,1H),7.12(s,1H),6.25(s,1H)。LCMS(ESI):m/z 328.1[M+H]<sup>+</sup>,RT=4.19分钟(LCMS方法F)。

[0726] 实施例44

[0727]



[0728] N-[3-(3-氰基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-5-苯基-苯基]乙酰胺

[0729] 向含5-(3-氨基-5-苯基-苯基)-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(100mg, 0.30mmol)的DCM(5mL)和DIPEA(0.11mL, 0.61mmol)的溶液中加入乙酰氯(48mg, 0.61mmol)。将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用DCM稀释并用HCl洗涤,接着依次用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过rpHPLC纯化所得残余物从而得到所需要的产物(15mg, 13%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 10.28(s, 1H), 8.35(d, J=17.1Hz, 1H), 8.15-8.08(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.79-7.68(m, 3H), 7.56-7.46(m, 2H), 7.46-7.39(m, 1H), 6.26(s, 1H), 2.12(s, 3H)。LCMS(ESI):m/z 370.4[M+H]<sup>+</sup>, RT=4.44分钟(LCMS方法F)。

[0730] 实施例45(方法C)

[0731]

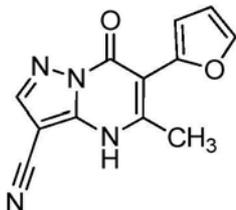


[0732] 6-溴-7-氧代-5-苯基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0733] 向含7-氧代-5-苯基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(1.00g, 4.2mmol)的DMF(5mL)悬浮液中加入NBS(0.75g, 4.2mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并然后用水稀释。通过过滤收集沉淀物,将其用水洗涤并在50℃的真空烘箱中干燥20小时从而得到所需要的产物(0.70g, 52%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.44(s, 1H), 7.67-7.51(m, 5H)。LCMS(ESI):m/z 317.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.48分钟(LCMS方法F)。

[0734] 实施例46

[0735]

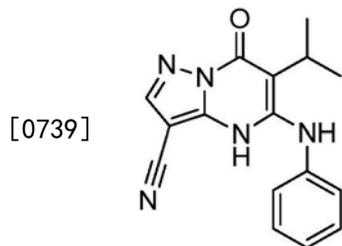


[0736] 6-(2-呋喃基)-5-甲基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0737] 将含6-溴-5-甲基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.10g, 0.39mmol)、2-呋喃基硼酸(0.05g, 0.47mmol)、二氯双(三苯膦)钯(II)(0.014g)和碳酸钠(0.16g, 1.6mmol)在乙醇/水(2mL/0.5mL)混合物中的混合物在微波反应器中加热至150℃,持续20分钟。将反应混合物用HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离、用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(20-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化并用乙酸乙酯/庚烷研磨

残余物从而得到所需要的产物(0.01g, 11.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.30(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.68-7.61(m, 1H), 6.60-6.48(m, 2H), 2.30(s, 3H)。LC/MS(ESI): m/z = 241.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.21分钟(LCMS方法F)。

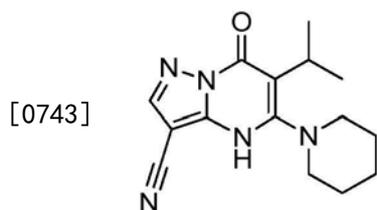
[0738] 实施例47(方法D)



[0740] 6-异丙基-7-氧代-5-(苯基氨基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0741] 将含5-氯-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(60mg, 0.253mmol)、苯胺(71mg, 0.76mmol)、BrettPhos(14mg, 0.025mmol)、BrettPhos预催化剂(20mg, 0.025mmol)和tBuONa(75mg, 0.76mmol)的1,4-二噁烷(2mL)混合物用N<sub>2</sub>吹扫2分钟,然后在140℃的微波反应器中加热20分钟。将混合物过滤以除去固体。用EtOAc洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物从而得到白色固体的标题化合物(8.2mg, 11%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.93(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.30(t, J=7.76Hz, 2H), 7.09(d, J=14.17Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 3.18-3.00(m, 1H), 1.29(d, J=6.87Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z 294.1[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.3分钟(LCMS方法F)。

[0742] 实施例48

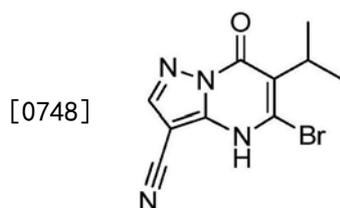


[0744] 6-异丙基-7-氧代-5-(哌啶-1-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0745] 将含5-氯-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(160mg, 0.676mmol, 20mg)、哌啶(173mg, 2.03mmol)、RuPhos(32mg, 0.0676mmol)、RuPhos预催化剂(52mg, 0.0676mmol)和tBuONa(200mg, 2.03mmol)的THF(5mL)混合物用N<sub>2</sub>吹扫2分钟,然后在140℃的微波反应器中加热15分钟。将混合物过滤以除去固体。用EtOAc洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩。通过制备型HPLC纯化所得的粗产物从而得到灰白色固体的标题化合物(10.1mg, 5.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.10(s, 1H), 4.22-4.09(m, 1H), 3.94(d, J=3.29Hz, 1H), 3.63(m, 2H), 3.54-3.42(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.73-1.48(m, 4H), 1.15(d, J=6.78Hz, 3H), 0.66(d, J=6.84Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z 286.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.76分钟(LCMS方法F)。

[0746] 实施例49

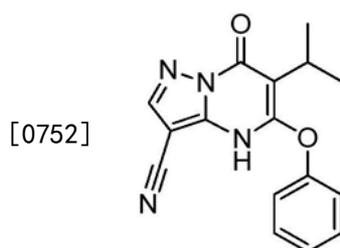
[0747] 步骤1



[0749] 5-溴-6-异丙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0750] 向含5-溴-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg, 0.845mmol)的EtCN(4mL)悬浮液中逐滴加入TMSBr(1.29g, 8.45mmol)。然后将混合物在115℃下加热17小时。用冰水淬灭反应,用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。通过快速硅胶柱色谱法(含有1%甲酸的0-10%MeOH/DCM)纯化粗产物从而得到灰白色固体的标题化合物(129mg, 54.3%产率)。LCMS(ESI)m/z 283.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0751] 步骤2

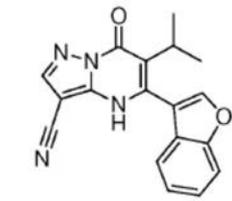
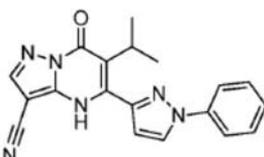
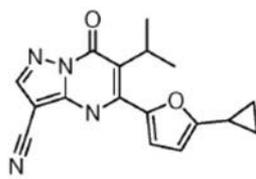


[0753] 6-异丙基-7-氧代-5-苯氧基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

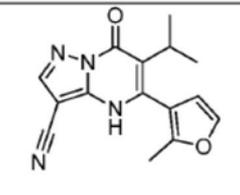
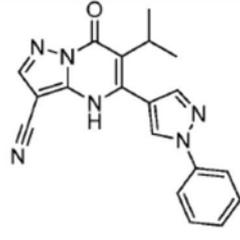
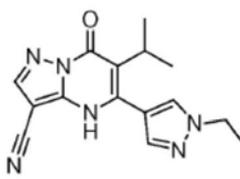
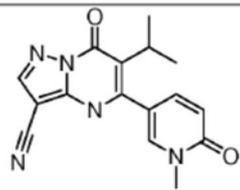
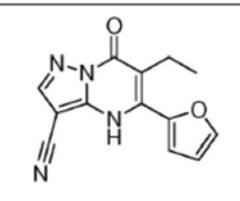
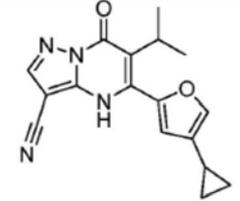
[0754] 将含5-溴-6-异丙基-7-氧代-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(80mg, 0.28mmol)、苯酚(81mg, 0.85mmol)、CuI(5mg, 0.028mmol)、反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(8mg, 0.056mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(187mg, 0.85mmol)的DMSO(2mL)混合物用N<sub>2</sub>吹扫2分钟,然后在150℃微波反应器中加热20分钟。将混合物过滤。用EtOAc洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩。通过制备型HPLC(含有0.1%NH<sub>4</sub>OH的5%-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物从而得到灰白色固体的标题化合物(14mg, 17%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.97(s, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.10-7.06(m, 2H), 7.02-6.97(m, 2H), 3.35-3.31(m, 1H), 1.24(d, J=6.81Hz, 6H)。LCMS(ESI):m/z 295.2[M+H]<sup>+</sup>, RT=5.73分钟(LCMS方法F)。

[0755] 也使用所示的一般合成方法(Syn.Met.)和一般LCMS方法制备以下式I化合物。

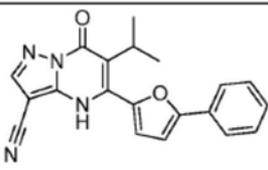
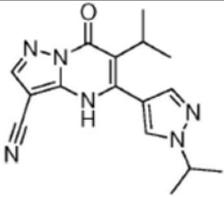
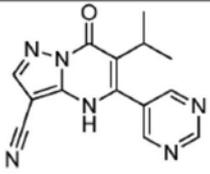
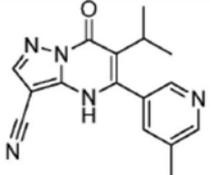
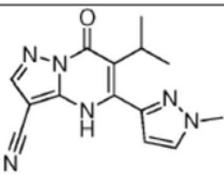
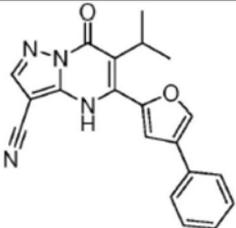
[0756]

实施例	结构	Syn. Met.	LCMS (ESI) $m/z$	LCMS 方法	$R_T$ (分钟)	NMR
50		A	319.0	A	1.08	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.28 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.90-2.84 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H).
51		A	345.1	C	1.34	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13.4 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 2.47-2.45 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H).
52		A	309.1	A	1.10	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13.12 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 3.12 - 3.07 (m, 1 H), 2.16 - 2.05 (m, 1 H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.05 - 0.97 (m, 2 H), 0.90 - 0.83 (m, 2 H).

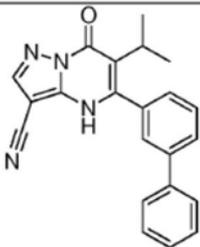
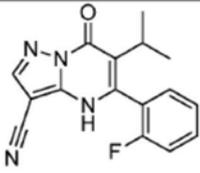
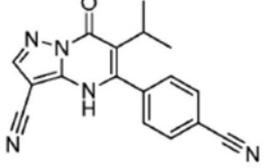
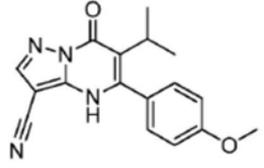
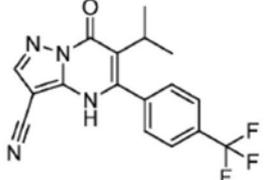
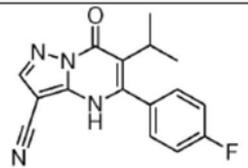
[0757]

53		A	283.1	C	1.20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
54		A	345.1	A	1.08	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
55		A	296.9	E	0.69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
56		A	309.9	E	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
57		A	255.0	C	1.07	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
58		A	309.1	A	1.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 2H).

[0758]

59		A	345.0	C	1.41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
60		A	310.9	E	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 4.62 - 4.56 (m, 1 H), 2.98 - 2.92 (m, 1 H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
61		A	280.8	E	0.64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.40 (s, 1 H), 9.03 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
62		A	294.1	A	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.55 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 2.63 - 2.56 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
63		A	283.1	E	0.70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
64		A	244.8	A	1.12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (s, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.41 (m, 2 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.20 (m, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

[0759]

65		A	355.1	C	1.20	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (brs, 1 H), 8.36 (brs, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.77 (brs., 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 7.66 - 7.58 (m, 1 H), 7.51 - 7.43 (m, 3 H), 7.41 - 7.35 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H)
66		A	297.1	E	0.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.18 (s, 1 H), 7.55-7.44 (m 1 H), 7.42-7.33 (m 1 H), 7.30-7.25 (m, 2 H), 2.66-2.59 (m, 1 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
67		A	304.1	C	1.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4, 2 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
68		A	309.2	C	1.28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.31 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.66-2.62 (m, 1 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H),
69		A	347.10	A	1.15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
70		A	296.8	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.38 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz, 2 H), 7.42 - 7.36 (m, 2 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H)

[0760]

71		A	344.8	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.09 (s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 5 H), 5.44 (s, 2 H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).
72		A	358.8	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.38 - 7.32 (m, 5 H), 5.42 (s, 2 H), 2.98 - 2.91 (m, 1 H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
73		A	314.1	C	1.19	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.71 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 2.72-2.65 (m, 1 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6 H).
74		A	298.1	C	1.13	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
75		A	243.1	C	1.16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.16 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 5.44(s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 2.89-2.82 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
76		A	229.1	C	1.10	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.6, 17.2 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

[0761]

77		A	282.9	E	0.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.53 - 2.48 (m, 1 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
78		A	299.1	C	1.08	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.26-3.20 (m, 1 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
79		A	303.8	E	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1 H), 8.00 - 7.96 (m, 2 H), 7.80 - 7.68 (m, 2 H), 2.55 - 2.50 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
80		A	269.1	C	1.03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
81		A	269.1	A	0.97	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.34 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.6 Hz, 1 H), 3.12 - 3.04 (m, 1 H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
82		A	271.1	C	1.07	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 4.77 (s, 4 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H)
83		A	285.1	C	1.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.16 (s, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 3.00 - 2.85 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).

[0762]

84		A	285.1	C	1.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.11 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 - 7.09 (m, 1 H), 3.24 - 3.17 (m, 1 H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
85		A	283.1	C	1.06	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
86		A	283.1	C	1.26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.16-3.12 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
87		A	298.8	C	0.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.17-3.10 (m, 1 H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
88		A	347.1	C	1.37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.94 - 7.88 (m, 2 H), 7.84 - 7.80 (m, 2 H), 2.49 - 2.44 (m, 1 H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
89		A	309.2	C	1.27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (s, 1 H), 7.44 - 7.38 (m, 1 H), 7.10 - 6.98 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.70 - 2.62 (m, 1 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
90		A	296.8	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.09 (s, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 1 H), 7.21 - 7.11 (m, 3 H), 2.79 - 2.72 (m, 1 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
91		A	280.1	A	0.99	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.8, Hz, 1 H), 2.64-2.56 (m, 1 H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0763]

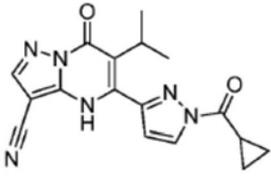
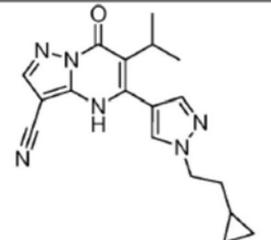
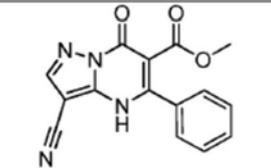
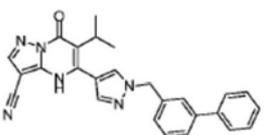
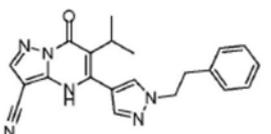
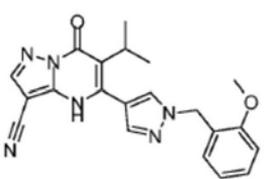
92		A	255.1	C	0.93	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1 H), 8.10-7.98 (m, 2 H), 2.66 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).
93		D	346.9	E	0.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.30 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.90 - 2.76 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
94		D	337.0	A	1.05	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1 H), 3.00 - 2.94 (m, 1 H), 2.20 - 2.07 (m, 2 H), 2.03 - 1.92 (m, 2 H), 1.90 - 1.78 (m, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 2 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
95		D	364.9	A	1.02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 3.00 - 2.93 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
96		A	426.0	E	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 3.70 - 3.60 (m, 4 H), 3.60 - 3.52 (m, 2 H), 3.25 - 3.15 (m, 2 H), 2.54 - 2.52 (m, 1 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
97		A	424.0	E	0.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.50 (s, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 4.27 - 4.16 (m, 1 H), 2.58 - 2.55 (m, 1 H), 1.90 - 1.82 (m, 2 H), 1.72-1.66 (m, 2 H), 1.60 - 1.49 (m, 4 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0764]

98		A	341.1	A	0.90	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.18 - 3.08 (m, 1 H), 1.65 (s, 6 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
99		A	388.9	E	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.12 (br s, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.34 - 7.23 (m, 1 H), 6.90 - 6.89 (m, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.02 - 2.95 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
100		A	360.1	E	0.60	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.23 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 3.08 - 2.89 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
101		A	392.9	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.12 (br. s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.43 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 (br. s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.03 - 2.92 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
102		A	451.0	E	0.85	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.07 (br. s., 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 - 7.35 (m, 3 H), 7.16 - 7.13 (m, 1 H), 7.08 - 6.96 (m, 4 H), 6.93 - 6.91 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.17 - 2.97 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
103		A	450.9	E	0.85	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.17 (br. s, 2 H), 7.68 (br. s, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 4 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 7.01 - 6.99 (m, 4 H), 5.38 (s, 2 H), 3.11 - 2.98 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

[0765]

104		A	350.9	A	1.10	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.29 - 4.23 (m, 1 H), 3.08 - 3.03 (m, 1 H), 2.18 - 2.15 (m, 2 H), 1.96 - 1.92 (m, 2 H), 1.86 - 1.78 (m, 3 H), 1.56 - 1.46 (m, 2 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 1.35 - 1.28 (m, 1 H).
105		A	372.9	E	0.83	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.08 (br. s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 - 7.28 (m, 5 H), 5.76 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 3.00 - 2.93 (m, 1 H), 1.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
106		A	323.0	A	1.00	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.00 - 4.90 (m, 1 H), 3.10 - 3.04 (m, 1 H), 2.71 - 2.59 (m, 2 H), 2.59 - 2.49 (m, 2 H), 2.00 - 1.90 (m, 2 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
107		A	324.9	A	1.01	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.47 - 4.33 (m, 1 H), 3.11 - 3.05 (m, 1 H), 2.05 - 1.82 (m, 2 H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H)
108		A	393.9	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.71 - 7.57 (m, 2 H), 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 2.69 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 2.03 - 1.91 (m, 4 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
109		A	372.9	E	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 13.34 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 2.85-2.78 (m, 1 H), 1.38-1.36 (m, 2 H), 1.31-1.29 (m, 8 H).

110		A	336.9	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.32 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 3.15-3.11 (m, 1 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 1.31 - 1.26 (m, 8 H), 1.21 - 1.20 (m, 2 H).
111		A	337.1	C	1.26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1 H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.22 -3.15 (m, 1 H), 1.83-1.78 (m, 2 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.73-0.71 (m, 1 H), 0.49-0.45 (m, 2 H), 0.07-0.05 (m, 2 H).
112		B	295.0	C	1.02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (s, 1 H), 7.59 - 7.54 (m, 5 H), 3.52 (s, 3 H).
113		A	435.2	A	1.18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.12 (s., 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4 H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 5.52 (s., 1 H), 3.02 - 2.95 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
114		A	373.2	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.08 (s., 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 7.29-7.22 (m, 3 H), 7.17-7.15 (m, 2 H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
115		A	389.2	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.09 (s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 6.94 - 6.92 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.98 - 2.92 (m, 1 H), 1.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0766]

[0767]

116		A	389.2	E	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.06 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
117		A	325.2	A	1.02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 3.02-2.95 (m, 1 H), 1.60 (s, 9 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
118		A	307.2	A	1.13	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 2.67-2.63 (m, 1 H), 2.31 (s, 6 H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
119		A	357.2	A	1.15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.44-7.42 (m, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.24-4.19 (m, 2 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
120		A	323.1	A	1.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.31 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.72-2.66 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
121		A	350.1	E	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
122		A	451.2	A	1.19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.08 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.39-7.35 (m, 3 H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 6.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 1.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0768]

123		A	409.1	E	0.82	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.29 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15-8.09 (m, 2 H), 7.89-7.85 (m, 1 H), 7.77-7.73 (m, 2 H), 2.72-2.67 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H).
124		A	373.1	E	0.82	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.39 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.92-2.89 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H).
125		A	435.2	A	1.19	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.05 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 8 H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 2.96-2.85 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H).
126		A	435.2	A	1.18	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.05 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.47-7.40 (m, 7 H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 2.93 - 2.87 (m, 1 H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H).
127		A	365.0	E	0.82	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.06 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.00 - 2.95 (m, 1 H), 1.86 - 1.81 (m, 1 H), 1.70 - 1.54 (m, 5 H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.18 - 1.12 (m, 3 H), 0.99 - 0.96 (m, 2 H).
128		A	359.9	E	0.65	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.08 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 7.78 - 7.74 (m, 2 H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1 H), 5.5 (s, 2 H), 3.00 - 2.94 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H).

[0769]

129		C	262.9	E	0.75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.13 (s, 1 H), 7.46 - 7.39 (m, 5 H), 6.35 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.2 Hz, 1 H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.90 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.0 Hz, 1 H).
130		A	318.1	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
131		A	304.1	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 7.32 - 7.45 (m, 5 H), 3.32 - 3.38 (m, 1 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
132		A	296.1	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 1.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3 H).
133		A	326.15	E	0.69	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
134		A	408.17	E	0.86	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (s, 1 H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.90-7.95 (m, 3 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 3 H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 2.90-2.97 (m, 1 H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

[0770]

135		A	434.19	E	0.89	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.60-7.65 (m, 4 H), 7.43-7.46 (m, 4 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
136		A	370.14	E	0.89	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
137		A	302.12	E	0.85	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.67 (m, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H)
138		A	345.9	E	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1 H), 7.76-7.79 (m, 2 H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 2.66-2.73 (m, 1 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
139		A	342.7	E	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
140		A	322.9	E	0.84	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.77-2.84 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0771]

141		D	365.8	E	0.73	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.02 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.02 - 3.31 (m, 1 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
142		A	318.9	E	0.71	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz, 1 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
143		A	338.8	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 7.06-7.14 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.80 - 2.87 (m, 1 H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6 H)
144		A	336.9	E	0.86	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1 H), 7.17 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 2.36 (s, 6 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H)
145		A	325.1	E	0.61	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 5.66-5.77 (m, 1 H), 5.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4 H), 3.03-3.10 (m, 1 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H)
146		A	439.9	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.40-7.18 (m, 4 H), 5.48 (s, 2 H), 2.95-2.95 (m, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

[0772]

147		A	440.0	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.22-7.18 (m, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 2.98 - 2.90 (m, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
148		A	403.9	E	0.72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.20 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.16(s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.70 - 2.92 (m, 1 H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
149		A	340.1	E	0.60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 4.48 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.08 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
150		A	317.9	C	1.25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.40 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3 H), 2.39-2.50 (m, 1 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8Hz, 6 H).
151		A	323.0	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1 H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2 H), 2.68-2.48 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
152		A	320.9	E	0.81	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.27 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H) 2.72-2.65 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

153		A	269.1	E	0.73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 4.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H), 1.37 (m, 1 H), 0.68-0.63 (m, 2 H), 0.47-0.43 (m, 2 H).
154		A	398.9	E	0.77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.40 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.07 - 3.00 (m, 1 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
155		A	364.9	E	0.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.19 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 4.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 4.8, 3.2 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 3.06-2.99 (m, 1 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
156		A	350.9	A	0.96	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 5.12 (q, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 3.06 - 2.98 (m, 1 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
157		A	392.8	E	0.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.38 - 7.25 (m, 4 H), 5.45 (s, 2 H), 3.08 - 2.98 (m, 1 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
158		A	325.0	A	1.02	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.12 - 3.04 (m, 1 H), 2.31 - 2.24 (m, 1 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 0.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0773]

[0774]

159		A	365.0	A	1.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.54 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.06 - 3.02 (m, 1 H), 2.92 - 2.84 (m, 2 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
160		A	319.0	A	0.92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.50 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.62 (t, <i>J</i> = 60.0 Hz, 1 H), 2.98 - 2.90 (m, 1 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
161		A	322.0	A	0.83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.06 - 3.03 (m, 1 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
162		A	269.1	A	0.92	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.30 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H).
163		A	311.1	C	1.33	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 7.49 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
164		A	360.8	E	0.86	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.93 - 7.85 (m, 2 H), 7.83 - 7.80 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.24 - 2.16 (m, 1 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
165		A	322.8	E	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (s, 1 H), 7.58 - 7.52 (m, 1 H), 7.18 - 7.14 (m, 1 H), 7.05 - 6.98 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 2.40 - 2.32 (m, 1 H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

[0775]

166		A	318.3	E	0.78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1 H), 8.13 – 8.09 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.89 – 7.80 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.25 – 2.17 (m, 1 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
167		A	296.8	E	0.70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 2.68 – 2.59 (m, 1 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
168		A	299.1	A	1.08	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.39 – 7.27 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
169		A	299.0	A	1.07	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 2.47 – 2.37 (m, 1 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
170		A	284.9	E	0.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 4.91 – 4.56 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 2.86-2.79 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
171		A	283.2	C	1.07	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.62-2.55 (m, 1 H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H)
172		A	361.12	E	0.88	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.24-2.17 (m, 1 H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

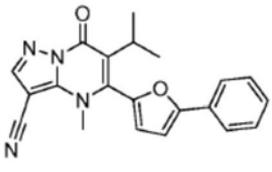
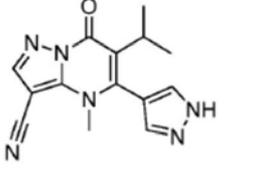
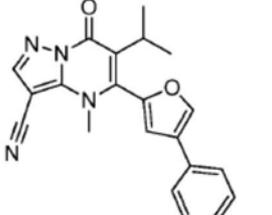
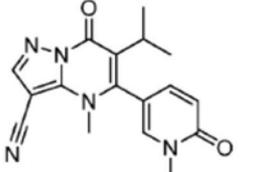
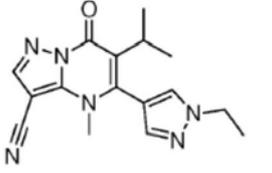
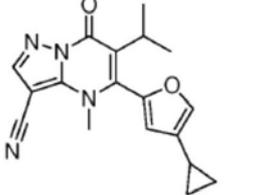
173		A	323.1	C	1.34	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.37-2.32 (m, 1 H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H),
174		A	311.1	E	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1 H), 7.74-7.70 (m, 1 H), 7.55-7.49 (m, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 2.34-2.27 (m, 1 H), 1.17, 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
175		A	369.2	A	1.25	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.75 - 7.65 (m, 4 H), 7.53 - 7.45 (m, 2 H), 7.44 - 7.35 (m, 2 H), 2.58-2.48 (m, 1 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
176		A	355.1	A	1.20	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.78 - 7.69 (m, 3 H), 7.56 - 7.38 (m, 4 H), 3.55 (s, 3 H), 2.20 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H)
177		A	269.2	A	0.94	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (s, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 3.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.44 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H).
178		A	282.8	E	0.80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.51 (s, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 2.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 1 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).

[0776]

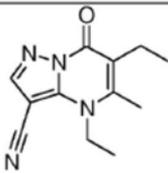
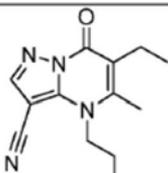
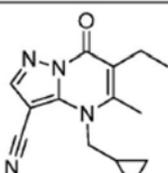
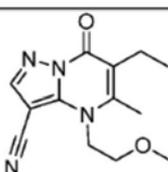
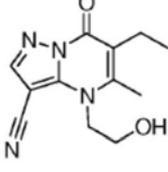
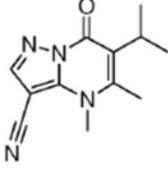
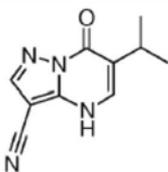
[0777]

179		A	243.2	A	0.92	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1 H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 17.2, 12.0 Hz, 1 H), 6.00 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 5.70 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.24-3.17 (m, 1 H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
180		A	257.1	C	1.23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.13 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.86-2.48 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.21-1.29 (m, 6 H).
181		A	372.9	E	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.44 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 2 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 1 H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).
182		A	358.9	E	0.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.40 - 7.33 (m, 2 H), 7.32 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 - 7.19 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 2.25 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).
183		A	310.9	E	0.84	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
184		A	318.1	C	1.25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1 H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.14-2.17 (m, 1 H), 1.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H),

[0778]

185		A	359.1	C	1.47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 1 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
186		A	283.1	A	0.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
187		A	359.0	A	1.18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.81 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
188		A	323.1	E	0.61	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 1H), 1.32 (2 d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
189		A	310.9	E	0.71	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.66-2.74 (m, 1H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
190		A	323.1	A	1.15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.64 - 0.58 (m, 2H).

[0779]

191		A	231.1	F	3.12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (s, 1H), 4.33 (q, <i>J</i> = 7.22 Hz, 2H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.42 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H).
192		A	245.2	F	3.87	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 2.70 (q, <i>J</i> = 7.42 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 6H).
193		A	257.2	F	3.94	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 6.55 Hz, 2H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.42 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H), 0.76 - 0.71 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H).
194		A	261.2	F	3.56	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 4.70 Hz, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 4.70 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.42 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H).
195		A	247.2	F	2.70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 5.12 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (q, <i>J</i> = 7.49 Hz, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.40 Hz, 3H)
196		A	231.1	F	3.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.01 Hz, 6H).
197		A	203.1	F	4.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 0.74 Hz, 1H), 3.01 (p, <i>J</i> = 6.92 Hz, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 6H).

[0780]

198		A	217.1	F	2.58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 0.66 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00 (pd, <i>J</i> = 0.75, 6.86 Hz, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.88 Hz, 6H).
199		A	275.1	F	4.85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.50 (s, 1H), 4.53 (q, <i>J</i> = 7.14 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (q, <i>J</i> = 7.38 Hz, 2H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.12 Hz, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.34 Hz, 3H)
200		A	247.1	F	0.74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (q, <i>J</i> = 7.31 Hz, 2H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.33 Hz, 3H).
201		A	232.2	F	1.31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.28 (brs, 2H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.25 Hz, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.25 Hz, 3H).
202		A	254.1	F	4.42	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.09 (q, <i>J</i> = 1.92 Hz, 1H), 6.76 (q, <i>J</i> = 2.43 Hz, 1H), 6.43 (td, <i>J</i> = 1.52, 2.62 Hz, 1H), 2.66 (q, <i>J</i> = 7.24 Hz, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 3H).
203		A	268.2	F	3.95	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (t, <i>J</i> = 2.31 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 6H).
204		A	359.2	F	5.32	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 2.02, 3.57 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.21 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 2.60 (p, <i>J</i> = 6.94 Hz, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H).

[0781]

205		A	340.2	F	3.73	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 10.65$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.55, 7.89$ Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.94$ Hz, 6H).
206		A	375.2	F	4.21	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.40 (s, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 10.34$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.15$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.90$ Hz, 6H).
207		A	397.0	F	5.85	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.11, 8.40$ Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.93$ Hz, 6H).
208		A	340.1	F	4.90	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.12$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H).
209		A	339.1	F	5.18	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.35, 8.41$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.45$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (p, $J = 6.92$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.92$ Hz, 6H).
210		A	346.1	F	5.41	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 2.72$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 1.66, 3.18$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.98 (p, $J = 6.95$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H).

[0782]

211		A	282.1	F	5.53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 6H).
212		A	318.2	F	5.01	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.55 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.98 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 0.99, 8.26 Hz, 1H), 7.22 (q, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.91 Hz, 6H).
213		D	286.1	F	4.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.98 (p, <i>J</i> = 6.89 Hz, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 6H), 0.88 (dd, <i>J</i> = 4.49, 6.54 Hz, 4H).
214		D	322.1	F	5.18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.53 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 6H).
215		B	315.0	F	3.98	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H).
216		C	271.0	F	3.50	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 5

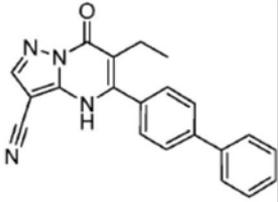
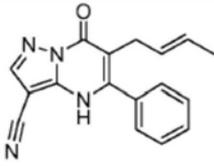
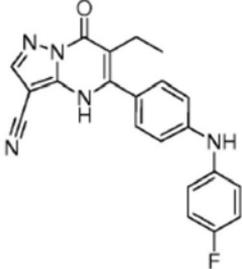
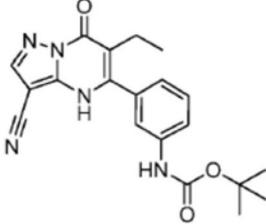
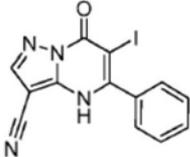
[0783]

217		C	251.2	F	3.59	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
218		C	329.0	F	4.18	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 3.57 (s, 3H).
219		C	285.1	F	3.92	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 3.57 (s, 3H).
220		C	317.0	F	4.06	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.60 – 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 6.93 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).
221		C	265.2	F	3.78	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.49 (s, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
222		B	283.0	F	3.99	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 5H), 4.49 (dt, $J$ = 47.3, 6.6 Hz, 2H), 2.70 (dt, $J$ = 19.9, 6.7 Hz, 2H).
223		B	277.2	F	4.27	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 5H), 5.82 (ddt, $J$ = 17.2, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 5.03 – 4.77 (m, 2H), 3.04 (dt, $J$ = 5.8, 1.7 Hz, 2H).

[0784]

224		C	277.1	F	5.15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.21 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 1.90 (s, 3H).
225		B	289.2	F	4.35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 5H), 3.12 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 2.5 Hz, 3H).
226		B	291.1	F	4.28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 4.48 (s, 3H), 1.78 (tt, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 0.84 – 0.73 (m, 2H), 0.40 – 0.33 (m, 2H).
227		B	345.1	F	5.19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 – 7.47 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
228		B	373.2	F	4.63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.54 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.50 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
229		C	328.2	F	2.87	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.45 – 8.28 (m, 2H), 7.49 – 7.27 (m, 4H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).

[0785]

230		B	341.1	F	6.15	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.05 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 4H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 2.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
231		B	291.1	F	5.75	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 5.49 – 5.34 (m, 1H), 5.31 – 5.17 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 3H).
232		B	374.1	F	6.37	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.28 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 6H), 2.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
233		B	380.2	F	5.75	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.44 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48 (d, J = 65.0 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H), 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
234		C	363.0	F	4.97	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.14 (s, 1H), 7.59 – 7.32 (m, 5H).

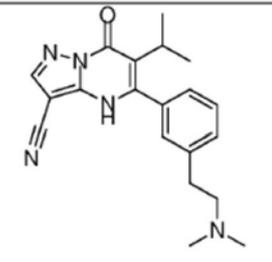
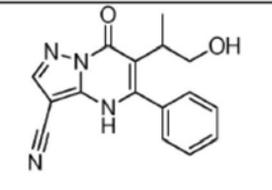
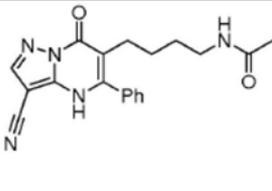
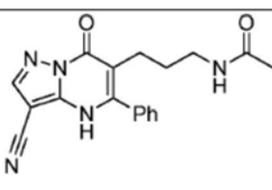
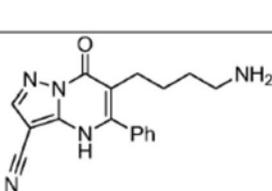
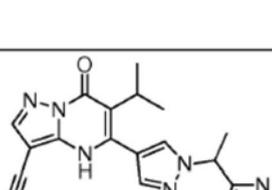
[0786]

235		B	289.2	F	4.23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 5H), 3.47 (qd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
236		B	293.1	F	5.71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 5H), 2.30 (dq, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 1.91 (ddq, J = 13.3, 9.1, 7.4 Hz, 1H), 1.48 (tt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.65 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
237		A	326.1	C	1.046	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.74 - 3.85 (m, 2H), 2.88 - 2.98 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.17 (2s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
238		A	339.1	E	0.732	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.76 - 3.88 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.38 - 2.56 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.13 - 1.22 (m, 3H).
239		A	338.1	E	1.085	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 6.74 - 6.92 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.06 (m Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
240		A	298.2	C	1.544	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.90 (2s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
241		A	380.1	E	0.759	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0787]

242		A	354.1	E	0.658	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
243		A	349.1	A	1.171	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
244		A	375.2	C	1.161	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.98(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.44 - 2.43 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (2q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
245		A	339.1	C	1.284	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
246		A	330.9	C	1.342	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (m 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
247		A	392.2	C	0.982	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

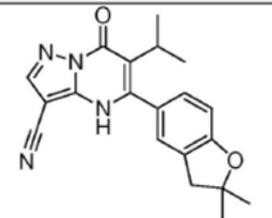
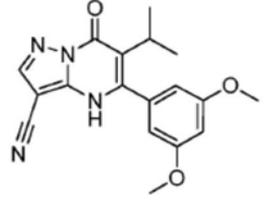
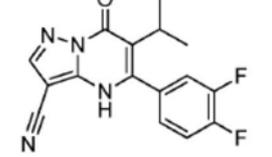
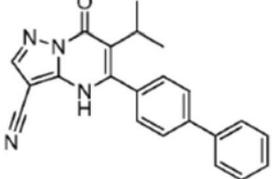
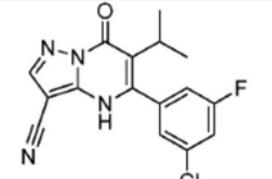
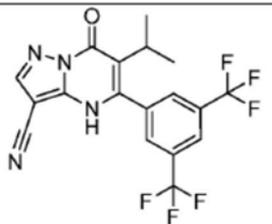
[0788]

248		A	350.1	C	0.980	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.03 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 3.02 - 2.98 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
249		B	295.0	C	1.030	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.59 (m, 5H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
250		B	350.1	C	1.041	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 5H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H).
251		B	336.1	C	0.992	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 5H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.89 - 1.62 (m, 2H).
252		B	308.1	C	1.390	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (s, 3H), 7.59 - 7.54 (m, 5H), 2.65 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.28 (m, 4H).
253		A	380.0	C	1.152	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.06 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.93 - 5.88 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

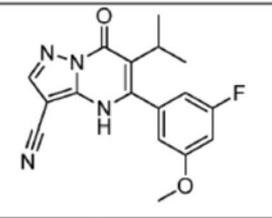
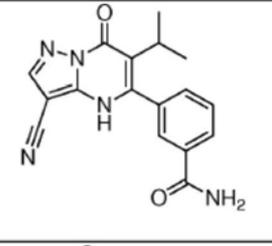
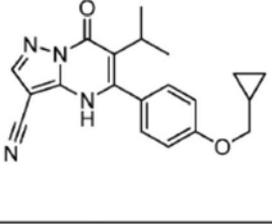
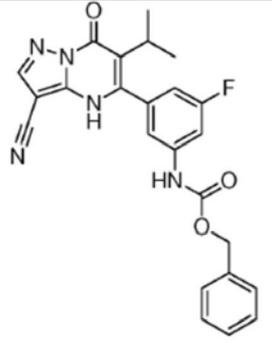
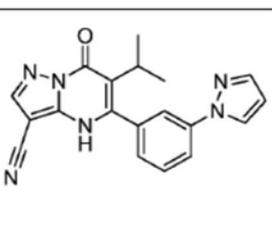
[0789]

254		A	353.1	E	0.648	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 4.08 - 4.11 (m, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 3.44 - 3.80 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 4H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
255		A	376.9	E	0.873	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.65 - 2.72 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
256		A	370.8	E	0.814	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.64 - 2.70 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
257		A	362.9	E	0.866	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.74 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
258		A	376.9	E	0.897	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 3H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
259		A	386.9	E	0.964	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 1H), 2.28 - 2.31 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.18 - 1.16 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).

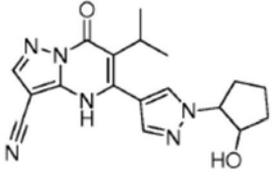
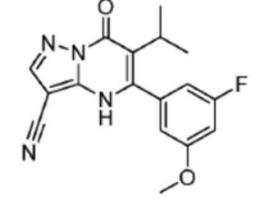
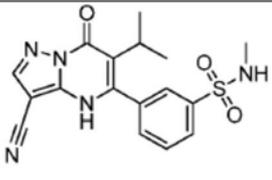
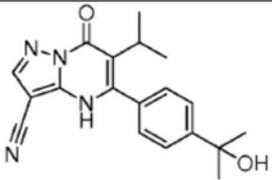
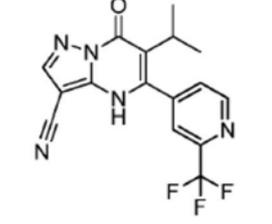
[0790]

260		A	348.9	E	0.892	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.83 - 2.90 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
261		A	338.9	E	0.855	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 6.66 (m, 3H), 3.85 (s, 6H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
262		A	5	E	0.729	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.36 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
263		A	354.9	E	0.940	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 2.80 - 2.87 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
264		A	330.8	E	0.917	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.69 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
265		A	415.0	E	0.818	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

[0791]

266		A	327.0	E	0.749	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.70 - 2.75 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
267		A	321.9	E	0.564	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
268		A	348.9	E	0.746	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.66 (m, 2 H), 0.41 (m, 2 H).
269		A	446.0	E	0.762	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 7H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.78 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
270		A	344.9	E	0.675	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.0, 1 H), 2.75 - 3.31 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

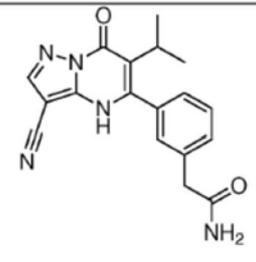
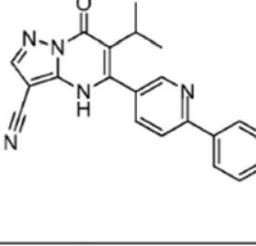
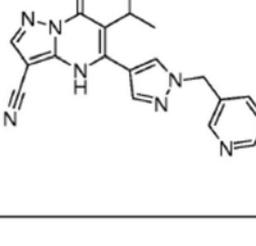
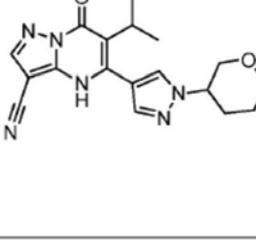
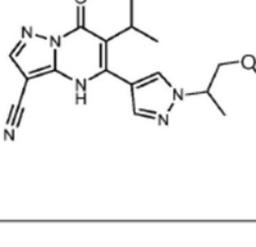
[0792]

271		A	352.9	E	0.601	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.40 - 4.53 (m, 1H), 3.12 - 3.17 (m, 1H), 2.30 - 2.32 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 2H), 1.92 - 1.94 (m, 2H), 1.72 - 1.74 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
272		A	327.0	E	0.749	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.70 - 2.75 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
273		A	371.9	E	0.610	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
274		A	337.1	E	0.982	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.79 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
275		A	348.1	E	0.807	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.64 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

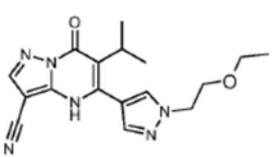
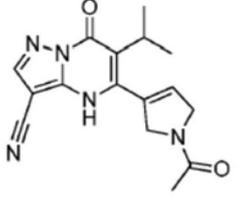
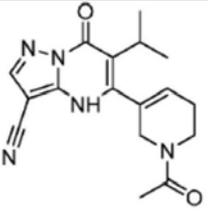
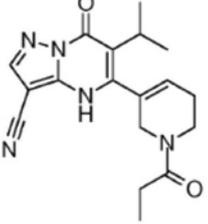
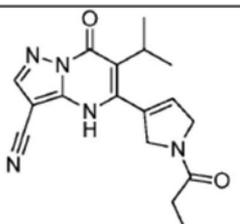
[0793]

276		A	372.0	E	0.866	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.13 - 7.48 (m, 6H), 2.46 - 2.48 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).
277		A	310.2	E	0.782	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.63 - 2.70 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).
278		A	375.8	E	0.771	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.27 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.52 - 7.54 (m, 3H), 2.78 - 2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).
279		A	318.9	E	0.765	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.24 (s, 1H), 6.98 - 7.10 (m, 3H), 2.70 - 2.76 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).
280		A	339.0	E	0.726	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.14 - 5.17 (m, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 3H), 3.93 - 3.96 (m, 1H), 3.04 - 3.08 (m, 1H), 2.53 - 2.56 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).
281		A	349.9	E	1.077	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.25 (s, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 3.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0794]

282		A	335.9	E	1.024	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.73 - 2.80 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
283		A	356.0	E	1.214	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 2.70 - 2.77 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
284		A	360.0	E	0.854	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53 - 8.58 (m, 2H), 8.21 (s, m, 2H), 7.81 - 7.87 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.01 - 3.12 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
285		A	352.9	E	1.079	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.13 - 4.34 (m, 1H), 4.09 - 4.10 (m, 1H), 3.79 - 3.90 (m, 2H), 3.59 - 3.61 (m, 1H), 3.07 - 3.09 (m, 1H), 2.22 - 3.17 (m, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
286		A	340.9	E	1.068	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.64 - 4.68 (m, 1H), 3.72 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.69 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 - 3.13 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0795]

287		A	341.0	E	1.069	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
288		A	312.1	E	0.684	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.38 (m, 6H).
289		A	326.0	E	0.709	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.17 (2s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
290		A	340.1	E	0.753	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
291		A	325.9	E	0.731	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.44 - 4.46 (m, 4H), 2.93 - 3.02 (m, 1H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.17 (m, 3H).

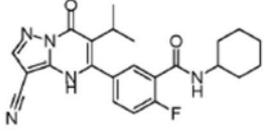
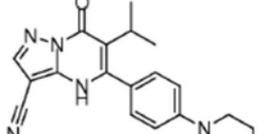
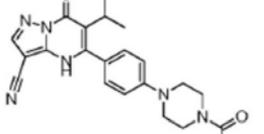
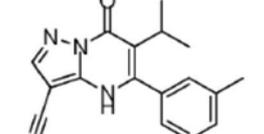
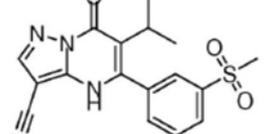
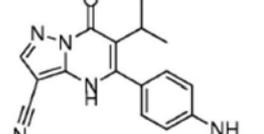
[0796]

292		A	325.9	E	0.731	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ, 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.50 - 4.56 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.06 - 3.08 (m, 1H), 2.90 - 2.92 (m, 2H), 2.50 - 2.53 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
293		A	269.9	E	0.621	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.15 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
294		A	283.9	E	0.652	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.01 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.04 - 3.09 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
295		A	298.0	E	0.650	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 - 3.25 (m, 2H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.40 - 2.42 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
296		A	338.1	E	0.730	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 6.74 - 6.90 (m, 1H), 6.19 - 6.30 (m, 2H), 5.79 - 5.84 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
297		A	324.1	E	0.712	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 6.30 - 6.60 (m, 1H), 6.28 - 6.39 (m, 2H), 5.83 - 5.85 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

[0797]

298		A	341.1	A	1.215	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
299		A	318.1	E	0.797	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
300		A	333.1	E	0.760	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
301		A	415.1	E	0.905	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
302		A	361.1	A	1.183	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
303		A	415.1	A	1.109	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.13 (s, 1H), 8.36 (2s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H).

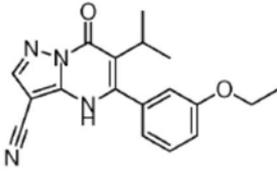
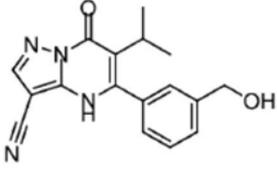
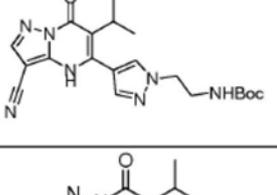
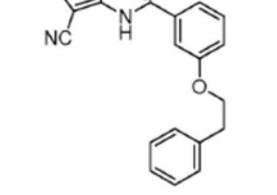
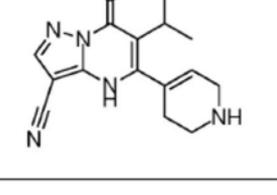
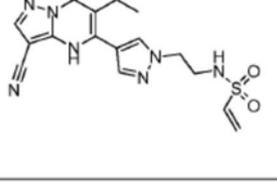
[0798]

304		A	422.2	A	1.132	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.29 (m, 4H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.16 (m, 1H).
305		GNT_E	364.2	A	1.031	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.19 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.82-2.79 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
306		A	463.2	A	1.206	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.99 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.15 (m, 8H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
307		A	327.1	A	1.154	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
308		A	357.40	E	0.751	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
309		A	372.41	A	0.926	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

[0799]

310		A	378.44	A	1.014	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 2.75 (m, 5H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
311		A	364.41	A	1.015	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.23 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
312		A	371.40	A	1.190	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.24 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
313		A	366.16	E	0.687	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 2H), 5.57 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
314		A	312.15	E	0.351	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.09 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
315		A	333.2	A	1.176	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.05 - 1.03 (m, 2H), 0.71 - 0.70 (m, 2H).

[0800]

316		A	323.14	A	1.084	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz 2H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 1.44 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
317		A	309.1	A	0.888	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
318		A	412.20	E	0.790	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.12 (s, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 15H).
319		A	399.2	A	1.223	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
320		A	284.1	0-30CD	1.355	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.11 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
321		A	402.1	E	0.718	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 16.4 Hz, 10 Hz, 1H), 6.02 - 5.92 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.28 (m, 2H) 2.99 - 2.96 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0801]

322		A	370.2	E	0.884	<sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.21 - 7.19 (m, 4H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.97 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
323		A	283.2	A	0.790	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
324		A	385.3	A	1.208	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 8H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
325		A	315.1	A	1.068	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
326		A	365.1	E	0.875	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
327		A	371.2	A	0.954	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

[0802]

328		A	363.1	A	0.876	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
329		A	366.1	A	0.879	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
330		A	293.0	C	1.313	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.06 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
331		A	319.2	C	1.380	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.36 (s, 1 H), 8.35 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.04 - 1.01 (m, 2H), 0.78 - 0.75 (m, 2H).
332		A	371.1	C	1.152	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
333		A	386.1	C	1.198	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 17.2, 11.2 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.50 (dd, <i>J</i> = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

[0803]

334		A	386.1	E	0.912	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
335		A	313.9	E	0.841	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.404 - 4.327 (m, 4H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
336		A	388.8	E	0.767	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 5.78 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 6H).
337		A	398.1	C	1.267	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 13.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 6H).
338		A	320.1	C	1.120	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.04 - 0.99 (m, 4H).
339		A	334.0	C	1.244	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)

[0804]

340		A	377.0	C	1.364	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
341		A	313.0	C	1.328	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
342		A	394.9	E	0.822	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
343		A	361.1	E	0.908	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 - 2.48 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
344		A	376.1	E	0.763	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
345		A	364.1	E	0.764	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

[0805]

346		A	377.1	E	0.688	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
347		A	338.0	E	0.824	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02, 8.04 (2s, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
348		A	386.1	C	1.133	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
349		A	345.1	C	1.185	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 6H).
350		A	357.1	C	1.106	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
351		A	362.1	E	0.762	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.58-0.57 (m, 2H), 0.57-0.56 (m, 2H).

[0806]

352		A	315.1	C	1.072	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.88 - 4.74 (dt, <i>J</i> = 51.6, 4.4 Hz, 2H), 4.57 - 4.49 (dt, <i>J</i> = 28.0, 4.4 Hz, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
353		A	355.1	C	1.424	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 5H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
354		A	387.1	E	0.926	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.16 - 2.17 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 1.07 - 0.85 (m, 2H).
355		A	349.1	E	0.878	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 0.60 - 0.56 (m, 2H), 0.35 - 0.31 (m, 2H).
356		A	385.1	E	0.903	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 - 7.05 (m, 9H), 5.15 (s, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
357		A	378.1	E	0.640	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 - 7.60 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0807]

358		A	385.1	E	0.905	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 - 6.92 (m, 9H) 5.18 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
359		A	363.1	C	1.324	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
360		A	269.1	C	1.242	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.68 - 0.65 (m, 2H).
361		A	348.1	C	1.242	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.49 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
362		A	363.1	C	1.303	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
363		A	314.0	C	1.145	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

[0808]

364		A	311.0	E	0.774	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H) 2.99 - 2.96 (m, 1H), 1.81 - 1.82 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
365		A	324.9	E	0.812	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 8H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
366		A	388.1	C	1.235	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.59 - 6.53 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
367		A	322.0	E	1.036	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
368		A	336.1	E	1.080	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
369		A	354.1	E	0.737	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0809]

370		A	388.1	C	0.947	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 4H), 4.71 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
371		A	402.1	C	0.958	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 4H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
372		A	394.1	C	1.057	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
373		A	242.8	E	0.753	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
374		A	336.1	E	0.740	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
375		A	372.0	E	0.737	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0810]

376		A	392.1	A	1.063	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 4H), 3.81 – 3.76 (m, 4H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
377		A	405.2	A	0.975	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.93 – 3.89 (m, 4H), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
378		A	332.9	A	1.049	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.28 (tt, <i>J</i> = 55.2 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.70 (td, <i>J</i> = 14 Hz, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
379		A	311.1	E	0.882	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
380		A	373.1	A	1.024	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0811]

381		A	353.1	A	0.875	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
382		A	353.1	A	0.855	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.07 – 5.01 (m, 1H), 4.55 – 4.52 (m, 1H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 3H), 2.09 – 2.06 (m, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
383		A	345.1	A	0.962	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
384		A	347.0	A	1.049	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.19 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.16 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
385		A	370.1	A	1.146	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.16 (m, 3H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

[0812]

386		A	300.0	A	0.908	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
387		A	379.1	A	1.245	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
388		A	383.1	A	1.240	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 4H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
389		A	355.1	A	1.005	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.34 (2m, <i>J</i> = 54 Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 4H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
390		A	355.1	A	1.005	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

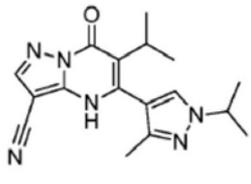
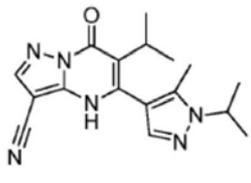
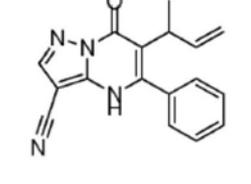
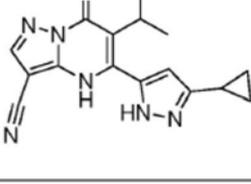
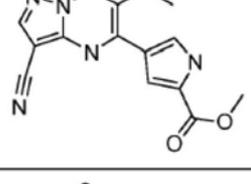
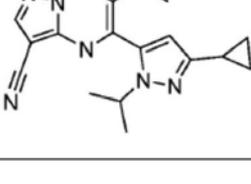
[0813]

391		A	378.1	A	0.864	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.45–6.32 (m, 2H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.48–5.42 (m, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.76–4.72 (m, 1H), 4.63–4.58 (m, 1H), 4.50–4.46 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
392		A	380.2	A	0.874	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.44–5.37 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.66–4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.41–4.36 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 1H), 2.27 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
393		A	296.0	A	0.637	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.95–2.87 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
394		A	381.1	D	1.007	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.64–7.25 (m, 11H), 2.87–2.80 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
395		A	363.1	C	0.950	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.28 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.53–3.50 (m, 4H), 3.25–3.20 (m, 4H), 2.74–2.67 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

[0814]

396		A	343.2	A	0.960	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
397		A	337.2	A	0.950	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
398		A	307.0	A	1.147	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
399		A	428.2	A	1.007	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.03 ((t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
400		A	405.3	C	0.937	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.30 (brs, 4H), 2.89 - 2.73 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
401		A	337.2	A	0.990	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

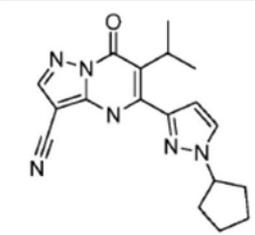
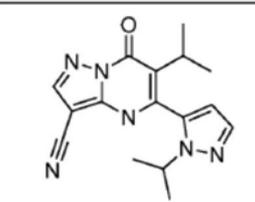
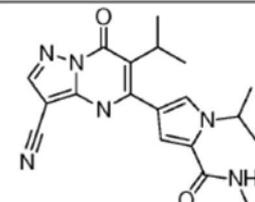
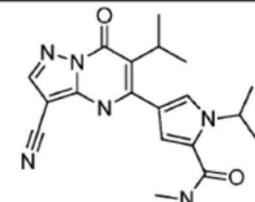
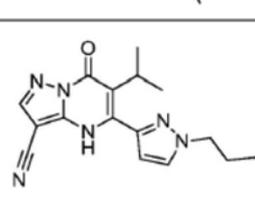
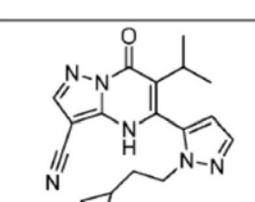
[0815]

402		A	325.1	A	0.960	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
403		A	325.1	A	0.974	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
404		B	291.0	A	1.019	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.52 - 7.51 (m, 2H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.93 - 4.79 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
405		A	309.2	F	4.20	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.17 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H)
406		A	326.2	F	4.11	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.01 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
407		A	351.2	F	4.85	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.28 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.12 (m, 12H), 0.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 0.74 - 0.60 (m, 2H)

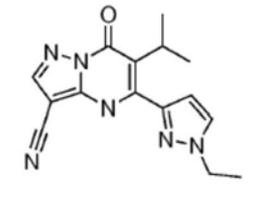
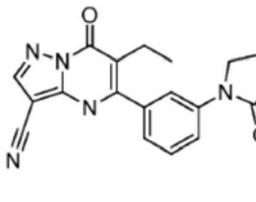
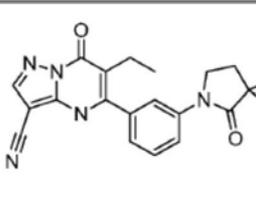
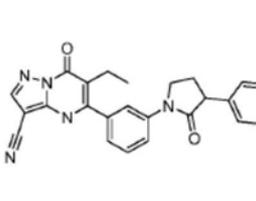
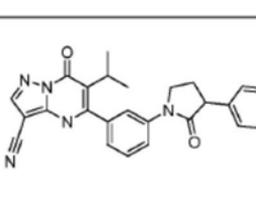
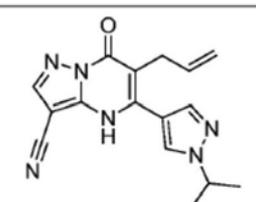
[0816]

408		A	351.2	F	5.20	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.01 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.32 – 6.18 (m, 1H), 4.86 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.75 – 0.67 (m, 2H)
409		A	368.2	F	4.98	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 0H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.39 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.02 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
410		A	351.1	F	4.83	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H)
411		A	311.2	F	4.45	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.14 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
412		A	377.2	F	5.73	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.75 – 0.66 (m, 2H)
413		A	377.2	F	5.42	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.59 – 4.36 (m, 1H), 2.08 – 1.68 (m, 8H), 1.64 – 1.42 (m, 2H), 1.36 – 1.12 (m, 6H), 0.99 – 0.78 (m, 2H), 0.77 – 0.57 (m, 2H)

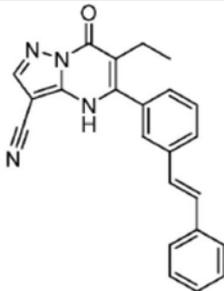
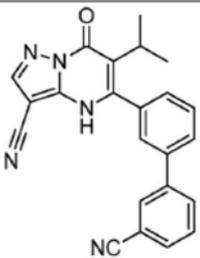
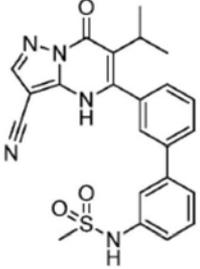
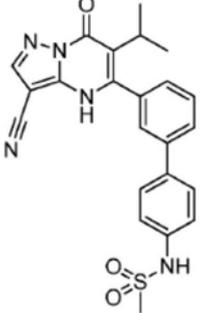
[0817]

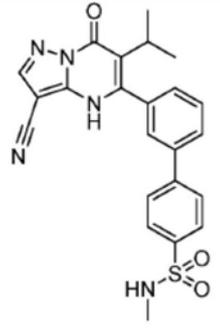
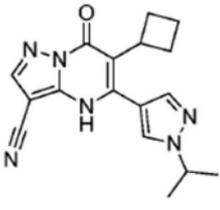
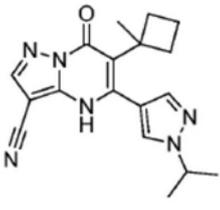
414		A	337.2	F	4.99	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 1H), 4.81 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 6H)
415		A	311.2	F	4.19	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.41 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 1.48 – 1.30 (m, 6H), 1.30 – 1.14 (m, 6H)
416		A	367.2	F	4.55	<sup>1</sup> H NMR (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.71 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
417		A	381.2	F	4.61	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.72 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
418		A	337.2	F	5.11	<sup>1</sup> H NMR (DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20 – 3.02 (m, 1H), 1.74 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.74 – 0.59 (m, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 2H), 0.06 – 0.01 (m, 2H)
419		A	337.2	F	4.81	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.49 (s, 1H) 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 – 1.49 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.68 – 0.50 (m, 1H), 0.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), -0.03 – -0.13 (m, 2H)

[0818]

420		A	297.2	F	4.30	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 7.0, 6H)
421		A	348.2	F	3.97	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.32 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
422		A	376.2	F	4.56	<sup>1</sup> H NMR (Chloroform- <i>d</i> ) δ: 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 3.82 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
423		A	424.18	F	4.84	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.23 (dq, J = 12.5, 8.6 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
424		A	438.2	F	5.27	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 13.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 6H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 1.24 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 6H)
425		B	309.1	F	4.95	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.05 – 5.88 (m, 1H), 5.04 – 4.87 (m, 2H), 4.58 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

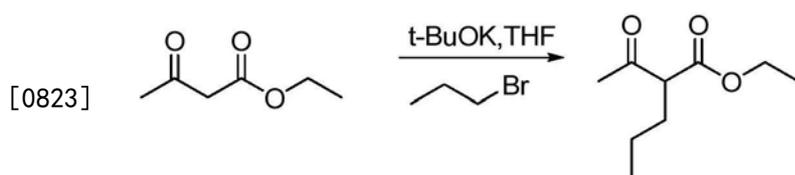
[0819]

426		B	367.2	F	6.94	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.70 – 7.51 (m, 3H), 7.46 – 7.22 (m, 6H), 2.35 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).
427		B	380.2	F	5.42	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (t, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.16 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.88 (dt, $J$ = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 2.67 (p, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 1.26
428		B	448.2	F	4.90	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.47 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 – 7.64 (m, 3H), 7.58 – 7.44 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (p, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 1.26 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H).
429		B	448.2	F	4.85	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.46 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 5H), 7.46 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (p, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 1.26 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H).

430		B	448.2	F	4.88	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 – 7.82 (m, 5H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.46 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 6H).
[0820] 431		B	323.2	F	4.38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.62 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.59 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
432		B	337.2	F	4.23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.59 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

[0821] 实施例433

[0822] 2-乙酰基戊酸乙酯的合成



[0824] 根据Beddow等,Org.Biomol.Chem.5:2812-2825(2007)合成2-乙酰基戊酸乙酯。在0℃下向含t-BuOK(11.8g,0.11mol)的THF(150mL)溶液中逐滴加入3-氧代丁酸乙酯(13g,0.1mol),搅拌30分钟后,逐滴加入1-溴丙烷(12.3g,0.1mmol)并将混合物回流16小时。将反应混合物用水淬灭、用EtOAc(100mL X 2)萃取,将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、蒸发、通过柱色谱法纯化从而得到无色油状的预期化合物2-乙酰基戊酸乙酯(8.5g,49%)。m/z (ESI)173[M+H]<sup>+</sup>。

[0825] 实施例434

[0826] 通过与实施例433中类似的方法,使用合适的起始材料制备表2中的化合物。

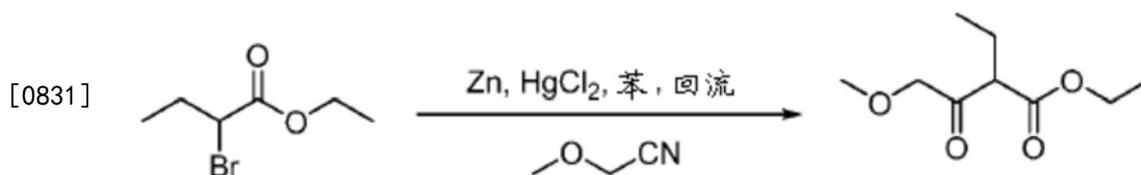
[0827] 表2.

化合物名称	结构	数据
2-乙酰基-4-甲基戊酸乙酯		$m/z$ (ESI) 187 [M+H] <sup>+</sup>
2-乙酰基戊-4-烯酸乙酯		$m/z$ (ESI) 171 [M+H] <sup>+</sup>
2-乙酰基-4-甲氧基丁酸乙酯		$m/z$ (ESI) 189 [M+H] <sup>+</sup>
2-乙酰基戊-4-炔酸乙酯		$m/z$ (ESI) 169 [M+H] <sup>+</sup>
2-乙基-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯		$m/z$ (ESI) 213 [M+H] <sup>+</sup>
4-乙氧基-2-乙基-3-氧代丁酸乙酯		$m/z$ (ESI) 203 [M+H] <sup>+</sup>
2-(2-甲氧基乙酰基)戊-4-烯酸乙酯		$m/z$ (ESI) 201 [M+H] <sup>+</sup>
2-苯甲酰基丁酸乙酯		$m/z$ (ESI) 221 [M+H] <sup>+</sup>
2-(呋喃-2-羰基)丁酸乙酯		$m/z$ (ESI) 211 [M+H] <sup>+</sup>
3-乙基戊烷-2,4-二酮		$m/z$ (ESI) 129 [M+H] <sup>+</sup>

[0828]

[0829] 实施例435

[0830] 2-乙基-4-甲氧基-3-氧代丁酸乙酯的合成

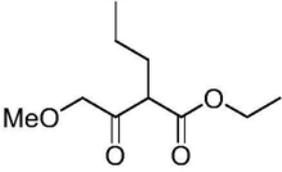
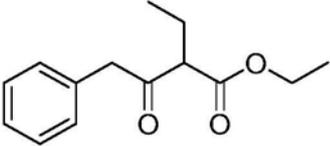


[0832] 根据W0 98/43968制备2-乙基-4-甲氧基-3-氧代丁酸乙酯。将含锌(2g, 30mmol)、甲氧基乙腈(1.42g, 20mmol)和催化量的氯化汞的甲苯(50mL)加热至回流。逐滴加入2-溴丁酸乙酯(5.85g, 30mmol), 然后继续回流1小时并冷却至室温。加入10%硫酸水溶液(16.5mL), 并将有机层分离。用乙酸乙酯萃取进一步水层并用水和饱和碳酸氢钠洗涤合并的有机层, 然后经无水硫酸镁干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化残余物从而得到黄色油状产物(1.7g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 4.07(d, J=3.6Hz, 2H), 3.45(t, J=7.2Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 1.85(m, 2H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H), 0.90(t, J=7.5Hz, 3H); m/z(ESI)189[M+H]<sup>+</sup>。

[0833] 实施例436

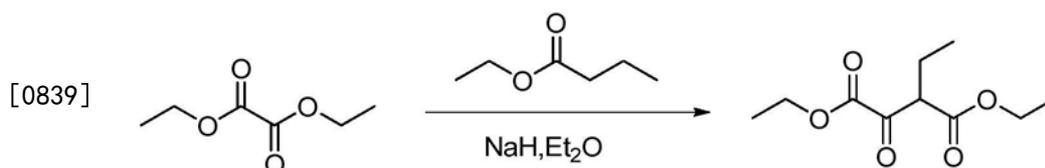
[0834] 通过与实施例435类似的方法, 使用合适的起始材料制备并分离表3中的化合物。

[0835] 表3.

化合物名称	结构	数据
[0836] 2-(2-甲氧基乙酰基)戊酸乙酯		m/z (ESI) 225 [M+Na] <sup>+</sup>
2-乙基-3-氧代-4-苯基丁酸乙酯		m/z (ESI) 257 [M+Na] <sup>+</sup>

[0837] 实施例437

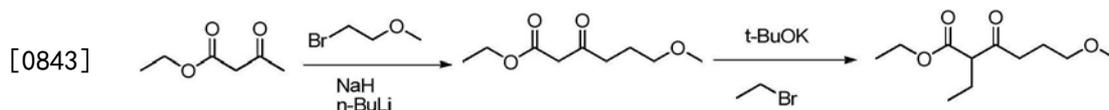
[0838] 2-乙基-3-氧代琥珀酸二乙酯的合成



[0840] 根据Soloway等, J.Org.Chem. 69:2677-2678(1947)制备2-乙基-3-氧代琥珀酸二乙酯。向含NaH(60%, 12g, 300mmol)和草酸二乙酯(43.8g, 300mmol)的醚(100mL)混合物中加入丁酸乙酯(18g, 150mmol)。将反应混合物回流过夜。在冷却至室温后, 加入水, 将混合物用EtOAc萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空蒸发。通过柱色谱法纯化残余物从而得到轻质油2-乙基-3-氧代琥珀酸二乙酯(8g, 24%)。m/z(ESI)217[M+H]<sup>+</sup>。

[0841] 实施例438

[0842] 2-乙基-6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯的合成



[0844] 根据W02006124490制备2-乙基-6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯。

[0845] 6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯的合成

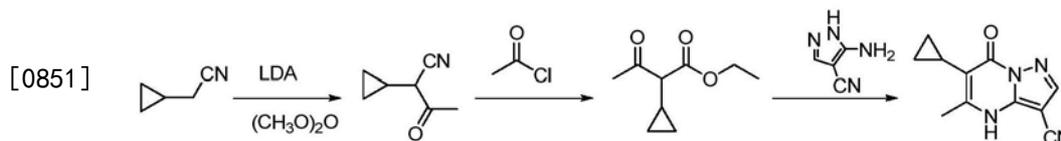
[0846] 在0℃下,向含3-氧代丁酸乙酯(1.3g,10mmol)的THF(50mL)溶液中加入NaH(60%,480mg,12mmol)。在N<sub>2</sub>下在0℃下搅拌0.5小时后,在0℃下加入n-BuLi(4mL,10mmol)并然后将混合物溶液冷却至-25℃。加入1-溴-2-甲氧基乙烷(1.39g,10mmol)后,将混合物溶液在室温下搅拌过夜。将混合物真空蒸发,通过柱色谱法纯化从而得到6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯(0.65g,34.5%)。m/z(ESI)211[M+Na]<sup>+</sup>。

[0847] 2-乙基-6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯的合成

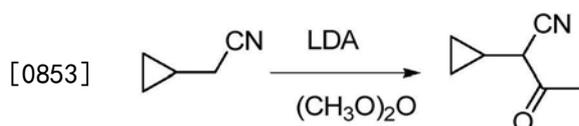
[0848] 在0℃下向含6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯(650mg,3.45mmol)的THF(50mL)溶液中加入<sup>t</sup>BuOK(406mg,3.63mmol),并然后将混合物溶液在0℃下搅拌30分钟,接着回流过夜。将混合物真空蒸发,通过柱色谱法纯化从而得到2-乙基-6-甲氧基-3-氧代己酸乙酯(400mg,53.6%)。m/z(ESI)217[M+H]<sup>+</sup>。

[0849] 实施例439

[0850] 6-环丙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成

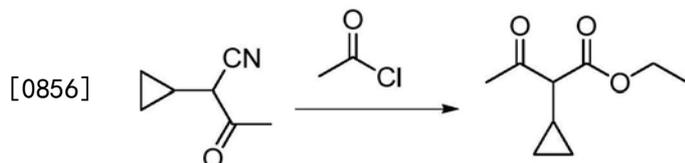


[0852] 2-环丙基-3-氧代丁腈的合成



[0854] 在N<sub>2</sub>下在-78℃下,向含2-环丙基乙腈(1.17g,14.4mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴加入LDA(8.7mL,17.3mmol)。搅拌60分钟后,在-78℃下逐滴加入(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>O(1.12g,14.4mmol)并将混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用HCl(2N)水溶液淬灭,用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取,将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发,通过柱色谱法纯化从而得到黄色油状的2-环丙基-3-氧代丁腈。m/z(ESI)124[M+H]<sup>+</sup>。

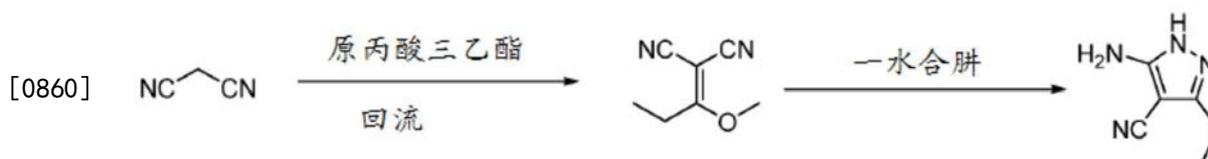
[0855] 2-环丙基-3-氧代丁酸乙酯的合成



[0857] 在0℃下,向含2-环丙基-3-氧代丁腈(600mg,5mmol)的EtOH(10mL)溶液中逐滴加入乙酰氯(3mL)。搅拌16小时后,除去EtOH,向混合物中加入浓HCl(1mL)和EtOH(10mL)并在40℃下搅拌4小时。将混合物用水淬灭并用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取,将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发,通过柱色谱法纯化从而得到黄色油状的2-环丙基-3-氧代丁酸乙酯(30mg,10%)。m/z(ESI)171[M+H]<sup>+</sup>。

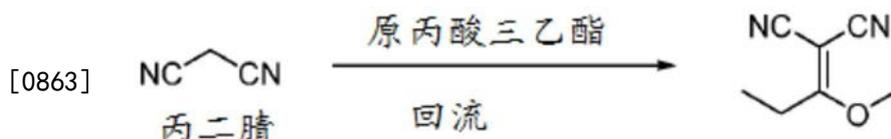
[0858] 实施例440

[0859] 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-4-甲腈的合成



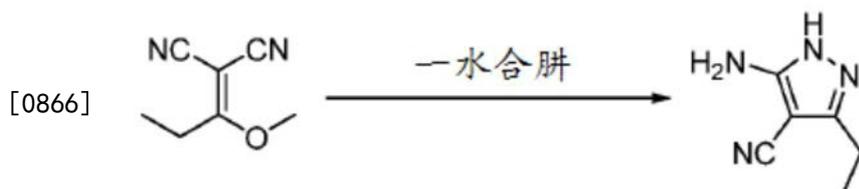
[0861] 以基本上与W02005070916和US2006135526中所述类似的方式来制备5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-4-甲腈。

[0862] 2-(1-甲氧基亚丙基)丙二腈的合成



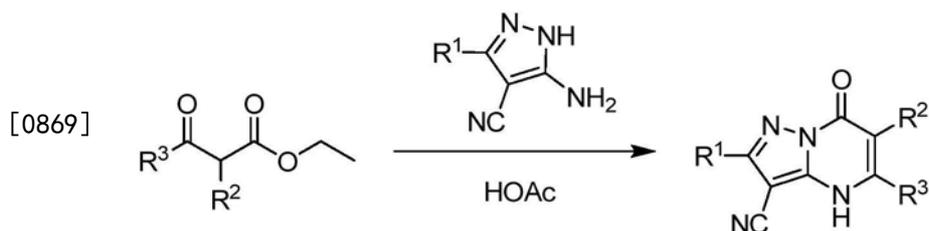
[0864] 将丙二腈(180g, 1.02mol)和原丙酸三乙酯(66g, 1mol)的混合物回流3小时。将反应混合物在真空下蒸馏从而得到浅黄色油状的预期化合物12-1-a(60g, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.46(q, J=6.9Hz, 2H), 2.65(q, J=7.5Hz, 2H), 1.45(t, J=6.9Hz, 3H), 1.26(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0865] 5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-4-甲腈的合成



[0867] 在0℃下,将含2-(1-甲氧基亚丙基)丙二腈(10g, 0.067mol)的EtOH(50mL)溶液逐滴加入至含一水合肼(6.8ml, 0.134mol)的EtOH(100mL)溶液中,持续30分钟。在90℃下搅拌3小时后,将混合物浓缩并通过柱色谱法纯化从而得到黄色固体的预期化合物5-氨基-3-乙基-1H-吡唑-4-甲腈(5g, 60%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.40(s, 2H), 2.69(q, J=7.5Hz, 2H), 1.29(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0868] 实施例441

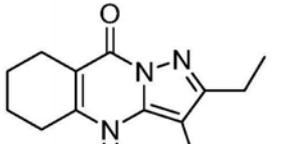
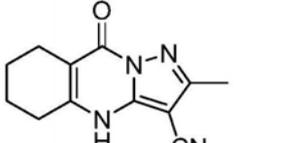
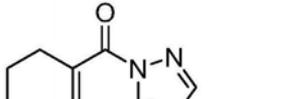
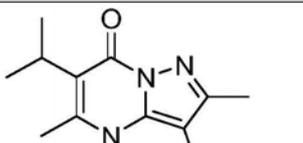
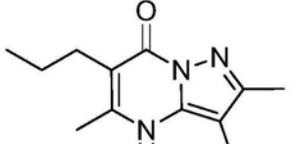
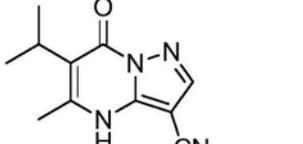
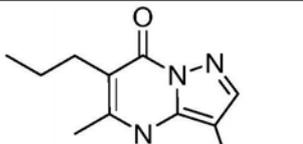
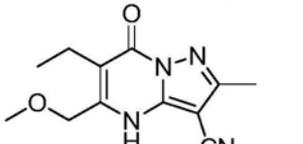
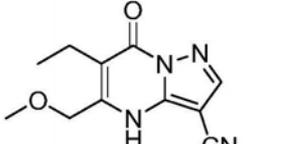


[0870] 一般程序

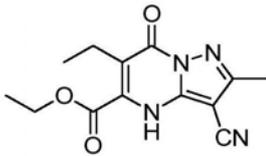
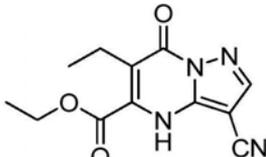
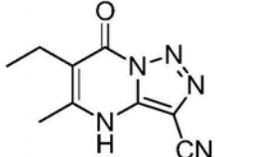
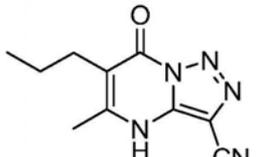
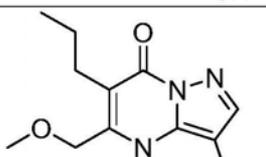
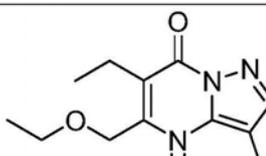
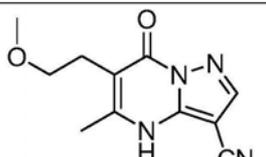
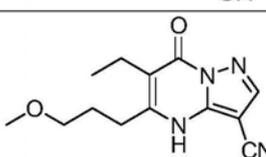
[0871] 将氰基吡唑(0.86mmol)、β-酮酯(293mg, 1.72mmol)和乙酸(3mL)的混合物在80℃下搅拌1.5小时。将混合物冷却至室温。在真空下除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化残余物从而得到所需要的化合物。

[0872] 使用上述实施例441中的一般程序和合适的起始材料制备表4中的化合物。

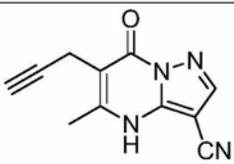
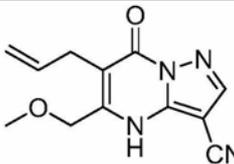
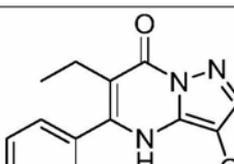
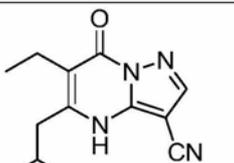
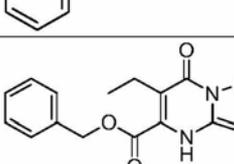
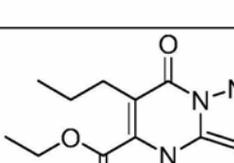
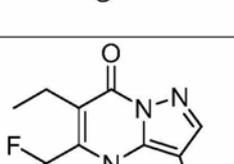
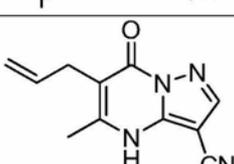
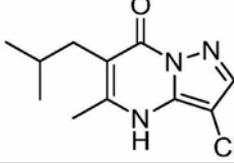
[0873] 表4.

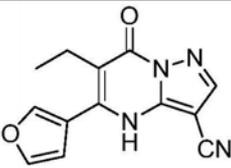
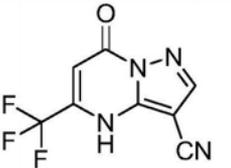
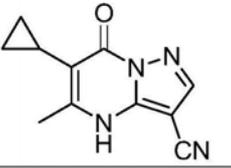
[0874]	化合物名称	结构	数据
	2-乙基-9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 12.84 (brs, 1H), 2.74 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.40 (m, 2H) 1.71 (m, 4H), 1.26 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	2-甲基-9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 2.72 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.81 (m, 4 H). $m/z$ (ESI) 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.72 (m, 4H).
	6-异丙基-2,5-二甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) $\delta$ 3.11 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 1H) 1.34 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H); $m/z$ (ESI) 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
[0875]	6-丙基-2,5-二甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) $\delta$ 2.54 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.96 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	6-异丙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 7.93 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.27 (d, $J$ = 7.2 Hz, 6H); $m/z$ (ESI) 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	6-丙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 13.07 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (q, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 0.92 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	6-乙基-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO) $\delta$ 4.26 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.01 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
	6-乙基-5-(甲氧基甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) $\delta$ 7.93 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.65 (q, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 233

[0876]

3-氨基-6-乙基-2-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯		[M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 4.52 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3 H); <i>m/z</i> (ESI) 275 [M+H] <sup>+</sup> .
3-氨基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1 H), 4.44 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.70 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H); <i>m/z</i> (ESI) 262 [M+H] <sup>+</sup> .
6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2.82 (s, 3H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 204 [M+H] <sup>+</sup> .
5-甲基-7-氧代-6-丙基-4,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2.82 (s, 3H), 2.65 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 218 [M+H] <sup>+</sup> .
5-(甲氧基甲基)-7-氧代-6-丙基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.29 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 247 [M+H] <sup>+</sup> .
5-(乙氧基甲基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 247 [M+H] <sup>+</sup> .
6-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (s, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H); <i>m/z</i> (ESI) 233 [M+H] <sup>+</sup> .
6-乙基-5-(3-甲氧基丙基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲脒		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> Cl) δ 11.87 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.66 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 261 [M+H] <sup>+</sup> .

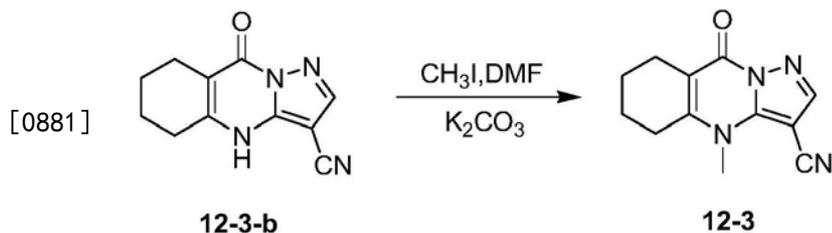
[0877]

5-甲基-7-氧代-6-(丙-2-炔基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.26 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H); $m/z$ (ESI) 235 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .
6-烯丙基-5-(甲氧基甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) $\delta$ 9.38 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); $m/z$ (ESI) 267 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .
6-乙基-7-氧代-5-苯基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.30 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (5H), 2.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
5-苄基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.26 (s, 1H), 7.39-7.27 (5H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸苄酯		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.22 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (5H), 5.51 (s, 2H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 245 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .
3-氰基-7-氧代-6-丙基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.17 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
6-乙基-7-氧代-5-(三氟甲基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.08 (s, 1H), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
6-烯丙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); $m/z$ (ESI) 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
6-异丁基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.16 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 2.39 - 2.34 (5H), 1.86 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); $m/z$ (ESI) 231

		[M+H] <sup>+</sup> .
[0878]	6-乙基-5-(呋喃-3-基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 2.66 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI) 277 [M+Na] <sup>+</sup> .
	7-氧代-5-(三氟甲基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 6.53 (s, 1H); <i>m/z</i> (ESI) 251 [M+Na] <sup>+</sup> .
	6-环丙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.19 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); <i>m/z</i> (ESI) 237 [M+Na] <sup>+</sup> .

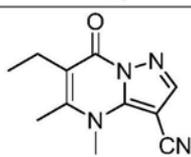
[0879] 实施例442

[0880] 4-甲基-9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[5,1-b]喹啉-3-甲腈的合成



[0882] 将9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡唑并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(50mg, 0.23mmol)溶解于DMF(1mL),加入碳酸钾(63mg, 0.46mmol),接着加入碘甲烷(36mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(10mL)稀释并用EtOAc(5mL X 3)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩至干燥。将残余物从甲醇中重结晶从而得到12-3(25mg, 47%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ8.07(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.69(m, 4H), 1.92(m, 2H), 1.76(m, 2H); *m/z*(ESI)229[M+H]<sup>+</sup>。

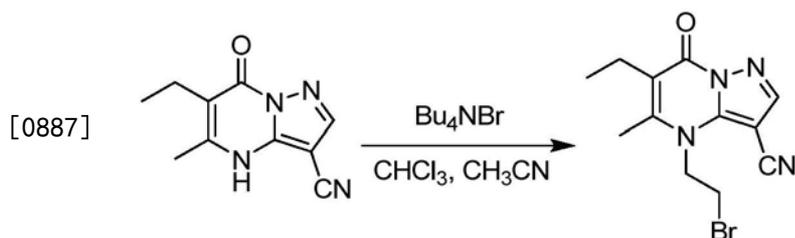
[0883] 通过与实施例442类似的方法,使用合适的起始材料制备并分离6-乙基-4,5-二甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈。

	化合物名称	结构	数据
[0884]	6-乙基-4,5-二甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈 		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.71 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3 H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3 H); <i>m/z</i> (ESI) 217 [M+H] <sup>+</sup> .

[0885] 实施例443

[0886] 4-(2-溴乙基)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的

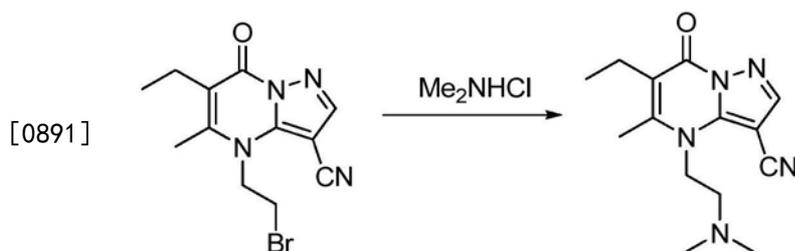
合成



[0888] 在环境温度下,向四丁基溴化铵(557mg,1.73mmol)的水(20mL)溶液中加入NaOH(76mg,1.9mmol),接着加入含6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(350mg,1.73mmol)的CHCl<sub>3</sub>(20mL),将混合物继续搅拌10分钟。分离有机相,用CHCl<sub>3</sub>(10mL)萃取水相。将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、蒸发,以得到白色固体。用CH<sub>3</sub>CN(10mL)溶解固体,接着用1,2-二溴乙烷(360mg,2mmol)溶解。将混合物在回流温度下继续搅拌16小时,接着浓缩并通过柱色谱法纯化从而得到4-(2-溴乙基)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg,40%)。m/z(ESI)309[M+H]<sup>+</sup>。

[0889] 实施例444

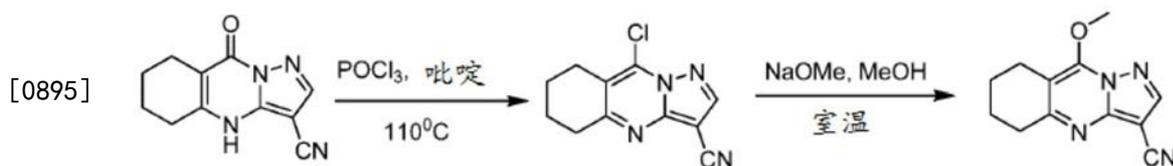
[0890] 4-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



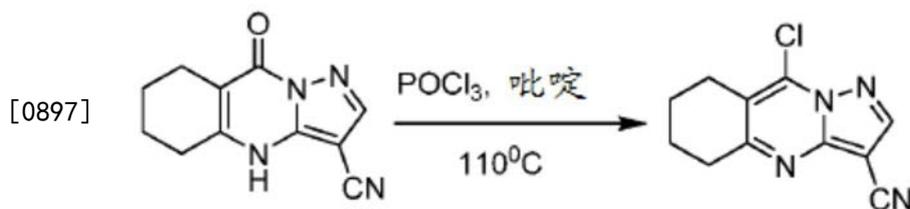
[0892] 向含4-(2-溴乙基)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(200mg,0.65mmol)的DMF(10mL)溶液中加入碳酸钾(446mg,3.24mmol),并随后加入盐酸二甲胺(155mg,1.94mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL X 3)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩并通过柱色谱法纯化,从而得到4-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(12mg,10%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.29(s,1H),4.52(t,J=7.2Hz,2H),2.83(t,J=7.2Hz,2H),2.72(q,J=7.5Hz,2H),2.61(s,3H),2.39(s,6H)1.15(t,J=7.5Hz,3H);m/z(ESI)274[M+H]<sup>+</sup>。

[0893] 实施例445

[0894] 9-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹啉-3-甲腈的合成

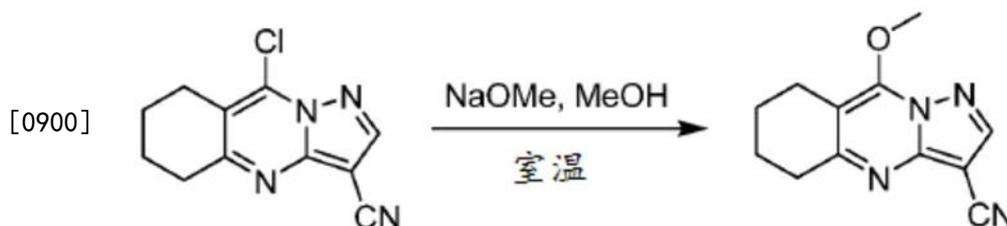


[0896] 9-氯-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹啉-3-甲腈的合成



[0898] 在氮气气氛下,向含9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(1.0g,4.6mmol)的无水POCl<sub>3</sub>(20mL)溶液中加入吡啶(0.2mL),将混合物加热至110°C,过夜。冷却至室温后,在真空下除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法纯化残余物从而得到所需要的化合物9-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(0.6g,56%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.36(s,1H),3.10(m,2H),2.93(m,2H),1.96(m,4H)。

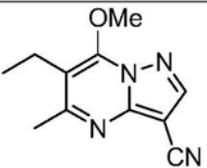
[0899] 9-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈的合成



[0901] 在室温下,将含9-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(100mg,0.43mmol)和MeONa(48mg,0.86mmol)的MeOH(4mL)混合物搅拌1.5小时,并且用NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应,并用DCM(50mL×3)萃取。将有机层用盐水洗涤、经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、在真空中浓缩,并通过制备型厚层色谱法纯化粗产物从而得到所需要的白色固体化合物9-甲氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(20mg,21%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.25(s,1H),4.44(s,3H),3.02(t,J=6.3Hz,2H),2.80(t,J=6.3Hz,2H),1.89(m,4H);m/z(ESI)229[M+H]<sup>+</sup>。

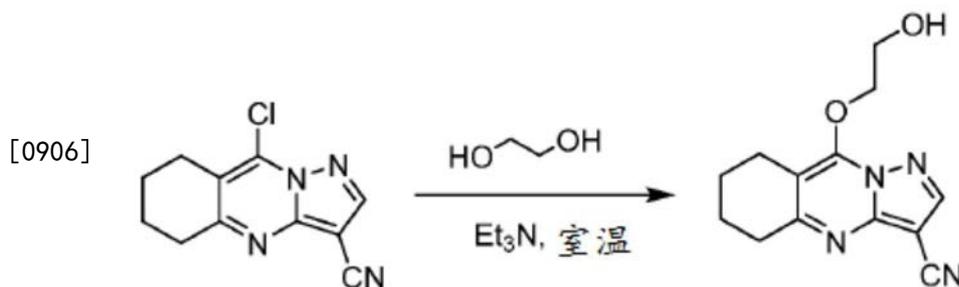
[0902] 通过与实施例445类似的方法,使用合适的起始材料制备并分离6-乙基-7-甲氧基-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈。

[0903]

化合物名称	结构	数据
6-乙基-7-甲氧基-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.28 (s, 1 H), 4.43 (s, 3H), 2.77 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); m/z (ESI) 217 [M] <sup>+</sup>

[0904] 实施例446

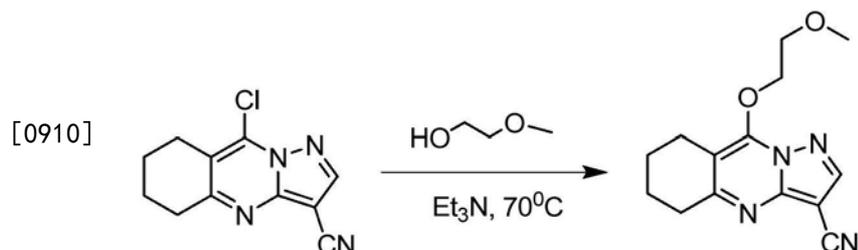
[0905] 9-(2-羟基乙氧基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈的合成



[0907] 将含9-氯-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(100mg,0.43mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.7mL)的乙烷-1,2-二醇(2mL)混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用EtOAc(2.0mL)稀释。加入己烷(2mL),从而导致产物沉淀。将产物过滤、用EtOAc洗涤从而得到所需要的白色固体化合物9-(2-羟基乙氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(2.0mg,2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.69(s,1H),4.94(t,J=5.1Hz,1H),4.79(t,J=4.5Hz,2H),3.73(m,2H),2.94(t,J=5.7Hz,2H),2.82(t,J=6.3Hz,2H),1.83(m,4H);m/z(ESI)259[M+H]<sup>+</sup>。

[0908] 实施例447

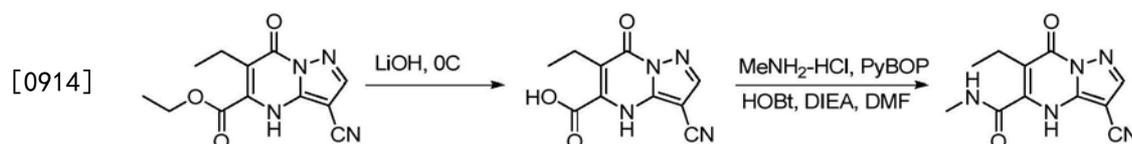
[0909] 9-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈的合成



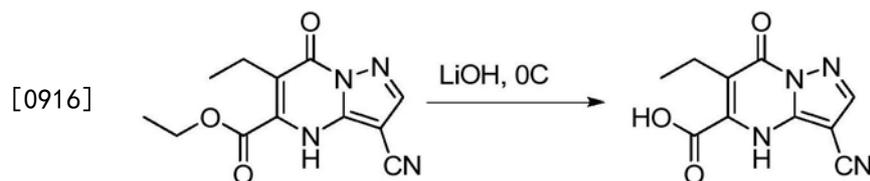
[0911] 将含9-氯-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(100mg,0.43mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.7mL)的2-甲氧基乙醇(2mL)混合物在70℃下搅拌过夜。在真空下除去溶剂,并通过制备型薄层色谱法纯化粗产物从而得到所需要的白色固体化合物9-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(10.0mg,9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 8.24(s,1H),4.92(m,2H),3.75(m,2H),3.37(s,3H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.84(t,J=6.0Hz,2H),1.91(m,4H);m/z(ESI)273[M+H]<sup>+</sup>。

[0912] 实施例448

[0913] 3-氰基-6-乙基-N-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺的合成

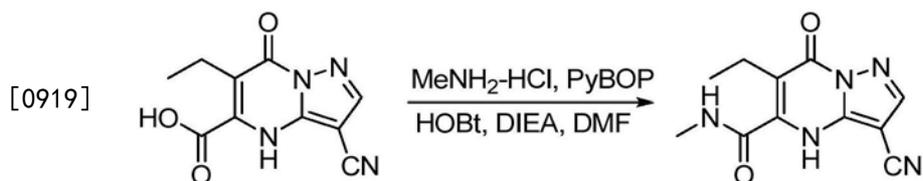


[0915] 3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸的合成



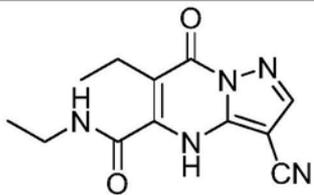
[0917] 在0℃下向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(500mg,1.92mmol)的EtOH(50mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)溶液中分批加入LiOH(230mg,9.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去EtOH后,加入水(5mL)并将混合物过滤从而产生灰白色固体的3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(380mg,89%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.41(s,1H),2.67(q,J=6.9Hz,2H),1.09(t,J=6.9Hz,3H)。

[0918] 3-氰基-6-乙基-N-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺的合成



[0920] 向含3-氰基-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(50mg, 0.21mmol)、盐酸甲胺(15mg, 0.21mmol)、PyBOP(105.20mg, 0.21mmol)和HOBT(41.85mg, 0.31mmol)的DMF(2mL)溶液中加入DIEA(129mg, 1mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释并通过柱色谱法纯化从而产生灰白色固体的3-氰基-6-乙基-N-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-甲酰胺(16mg, 31%)。<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ 8.16(s, 1H), 2.95(s, 3H), 2.79(q, J=7.5Hz, 2H), 1.20(t, J=7.5Hz, 3H); m/z(ESI)246[M+H]<sup>+</sup>。

[0921] 通过与上述实施例448类似的方法,使用盐酸乙胺作为试剂,制备并分离3-氰基-N,6-二乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶[1,5-a]嘧啶-5-甲脒。

化合物名称	结构	数据
[0922] 3-氰基-N,6-二乙基-7-氧代-4,7-二氢吡啶[1,5-a]嘧啶-5-甲脒		<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (s, 1H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); m/z (ESI) 260 [M+H] <sup>+</sup> .

[0923] 实施例449

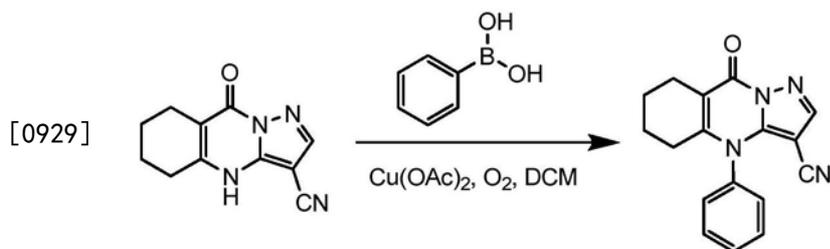
[0924] 4-苄基-9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲脒的合成



[0926] 向含9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲脒(50mg, 0.23mmol)的DMF(1mL)溶液中加入碳酸钾(63mg, 0.46mmol)和碘化钠(5mg, 3mmol),接着加入苄基溴(43mg, 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(10mL)稀释并用EtOAc(5mL X 3)萃取。将合并的有机层干燥并浓缩至干燥。通过硅胶厚层色谱法纯化残余物从而得到4-苄基-9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲脒(25mg, 35%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 8.03(s, 1H), 7.38(m, 3H), 7.04(d, J=5.6Hz, 2H), 5.56(s, 2H), 2.68(m, 4H), 1.79(m, 4H); m/z(ESI)305[M+H]<sup>+</sup>。

[0927] 实施例450

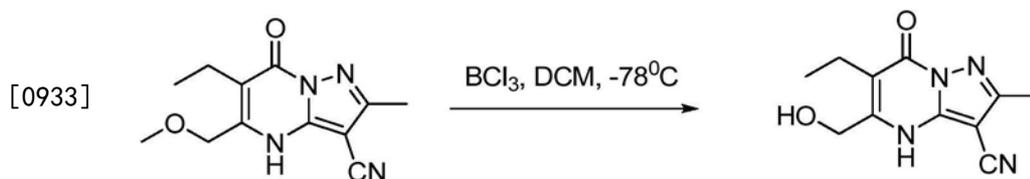
[0928] 9-氧代-4-苄基-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲脒的合成



[0930] 向含9-氧代-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(645mg,3mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)溶液中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、4A分子筛、 $\text{Et}_3\text{N}$ (607mg,6mmol),并随后加入吡啶(474mg,6mmol),将溶液在 $\text{O}_2$ 下搅拌2天。向混合物中加入 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 并将其调节至 $\text{pH}>8$ 。过滤后,将溶液浓缩并通过柱色谱法纯化从而得到白色固体的9-氧代-4-苯基-4,5,6,7,8,9-六氢吡啶并[5,1-b]喹啉-3-甲腈(60mg,10%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) $\delta$ 7.99(s,1H),7.52-7.36(5H),2.81(m,2H),2.52(m,2H),1.80(m,4H); $m/z$ (ESI)291[M+H] $^+$ 。

[0931] 实施例451

[0932] 6-乙基-5-(羟基甲基)-2-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



[0934] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,向含6-乙基-5-(甲氧基甲基)-2-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(50mg,0.2mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)溶液逐滴加入 $\text{BCl}_3$ (1mL,1mmol),将混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下继续搅拌2小时,然后在室温下保持16小时。用水淬灭混合物,并且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL X 3)洗涤水相。除去水后,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50mL, $V/V=20/1$ )洗涤残余物并过滤。将溶液浓缩并通过柱色谱法纯化从而得到灰白色固体的6-乙基-5-(羟基甲基)-2-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(10mg,23%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 4.71(s,2H),2.61(m,2H),2.49(s,3H),1.56(t, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H); $m/z$ (ESI)233[M+H] $^+$ 。

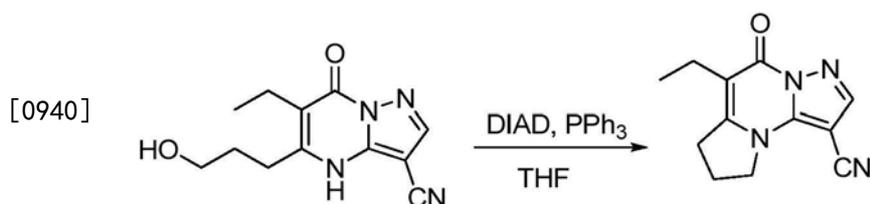
[0935] 通过与上述实施例451类似的方法,使用合适的起始材料制备并分离表5中的化合物。

[0936] 表5.

化合物名称	结构	数据
6-乙基-5-(羟甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.24 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5-(羟甲基)-7-氧代-6-丙基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.30 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$
[0937] 6-(2-羟乙基)-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.61 (brs, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); $m/z$ (ESI) 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6-乙基-5-(3-羟丙基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.22 (s, 1H), 3.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $m/z$ (ESI) 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6-烯丙基-5-(羟甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.26 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); $m/z$ (ESI) 253 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0938] 实施例452

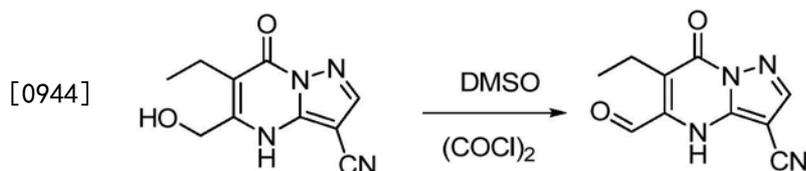
[0939] 6-乙基-5-氧代-5,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a]吡咯并[1,2-c]嘧啶-1-甲腈的合成



[0941] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,向含6-乙基-4,7-二氢-5-(3-羟基丙基)-7-氧代吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(12mg, 0.05mmol)的THF(10mL)溶液中加入DIAD(10mg, 0.06mmol)和 $\text{PPh}_3$ (16mg, 0.06mmol)。使混合物恢复到室温并搅拌过夜。将混合物真空蒸发、通过柱色谱纯化从而得到6-乙基-5-氧代-5,7,8,9-四氢吡唑并[1,5-a]吡咯并[1,2-c]嘧啶-1-甲腈(5mg, 43.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.24(s, 1H), 4.55(t,  $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.23(t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.60(q,  $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47(m, 2H), 1.18(t,  $J = 7.5$ Hz, 3H);  $m/z$  (ESI) 229  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0942] 实施例453

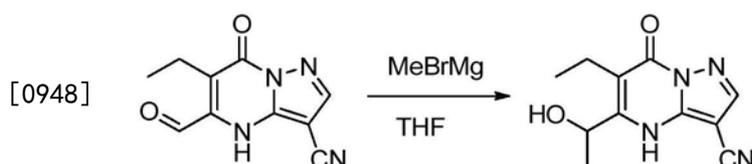
[0943] 6-乙基-5-甲酰基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



[0945] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,向含DMSO(780mg,5mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)溶液中逐滴加入草酰氯(127mg,5mmol),然后继续搅拌30分钟。逐滴加入含6-乙基-5-(羟基甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(110mg,0.5mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)。搅拌一小时后,逐滴加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (1.5g,15mmol)并恢复到环境温度。混合物用水淬灭、用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL X 3)萃取,合并的有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并蒸发。粗产物通过柱色谱纯化从而得到黄色固体的6-乙基-5-甲酰基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(50mg,50%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) $\delta$  10.12(s,1H),8.32(s,1H),3.04(q, $J=7.2\text{Hz}$ ,2H),1.23(t, $J=7.2\text{Hz}$ ,3H); $m/z$ (ESI)217[M+H] $^+$ 。

[0946] 实施例454

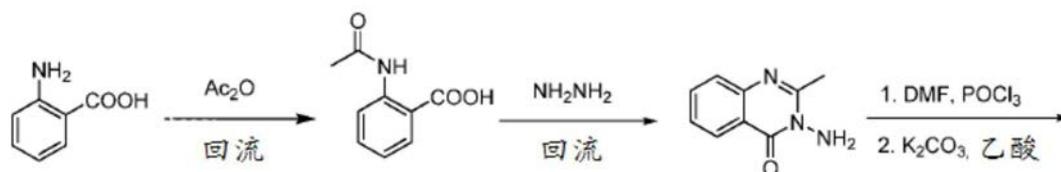
[0947] 6-乙基-5-(1-羟基乙基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



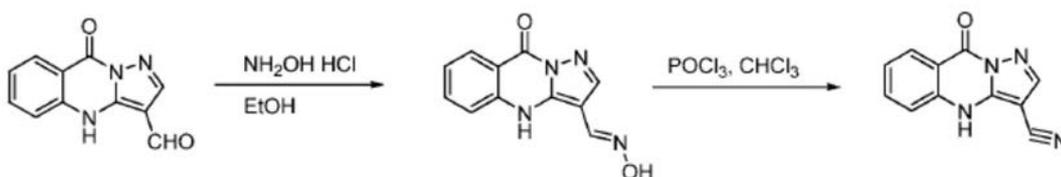
[0949] 在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下,向含6-乙基-5-甲酰基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(50mg,0.23mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴加入 $\text{CH}_3\text{MgBr}$ (0.7mL,0.68mmol),并继续搅拌1小时。混合物用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL X 5)萃取。合并的有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并蒸发。粗产物通过柱色谱纯化从而得到白色固体的6-乙基-5-(1-羟基乙基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(5mg,15%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$  8.29(s,1H),5.22(m,1H),2.65(m,2H),1.59(d, $J=6.6\text{Hz}$ ,3H),1.24(t, $J=7.5\text{Hz}$ ,3H); $m/z$  233[M+H] $^+$ 。

[0950] 实施例455

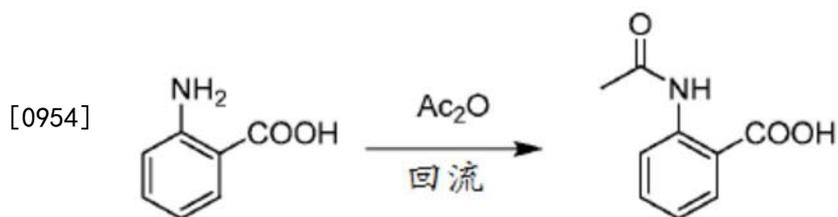
[0951] 9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈的合成



[0952]

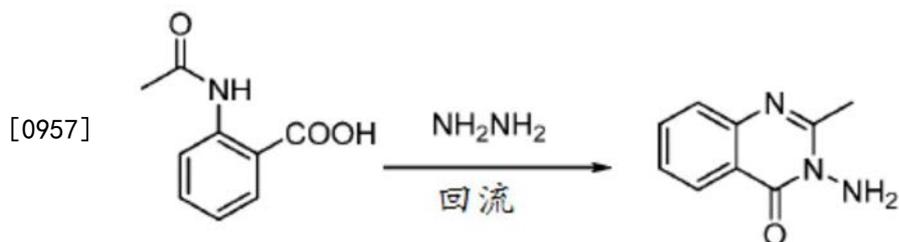


[0953] 2-乙酰氨基苯甲酸的合成



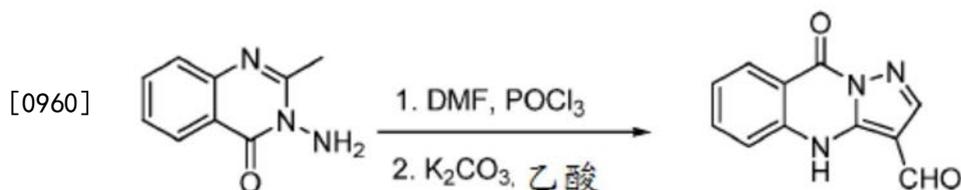
[0955] 将含邻氨基苯甲酸(100g,0.73mol)的Ac<sub>2</sub>O(1000mL)在100℃下加热2小时。真空蒸发Ac<sub>2</sub>O并且残余物用己烷洗涤从而得到灰白色固体产物2-乙酰氨基苯甲酸(130g,100%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.19(m,1H),7.79(m,1H),7.54(m,2H),2.48(s,3H)。

[0956] 3-氨基-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮的合成



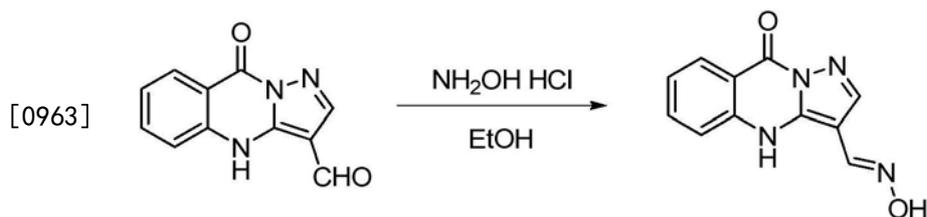
[0958] 将2-乙酰氨基苯甲酸(6.0g,33.5mmol)和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(5.9g,100mmol)的混合物在0℃下搅拌10分钟并加热回流30分钟。除去溶剂后,残余物用乙醇洗涤从而得到灰白色固体的3-氨基-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1g,12.5%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.24(m,1H),7.75(m,2H),7.46(m,1H),2.72(s,3H)。

[0959] 9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲醛的合成



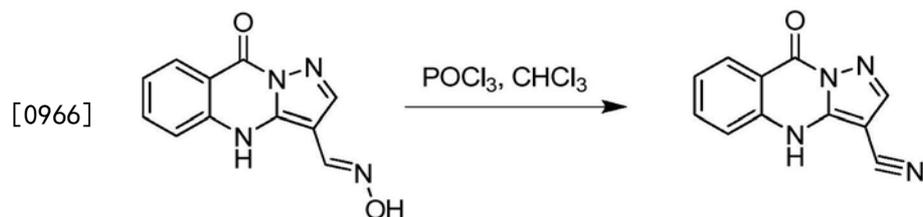
[0961] 根据 Pandit, R. S.; Seshadri, S. Vilsmeier-Haack reaction. Indian. J. Chem. 1973, 11(6), 532-537 进行 Vilsmeier-Haack 反应。在 0℃ 下, 向含 POCl<sub>3</sub>(2.7mL, 29mmol) 的 DMF(5mL) 溶液中加入含 3-氨基-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(1.0g, 5.7mmol) 的 DMF(10mL)。然后将混合物在 70℃ 下加热 5 小时并倒入碎冰中。在 0℃ 下, 将所得奶油状溶液用 NaHCO<sub>3</sub> 碱化至 pH=8, 此时分离出亮黄色结晶化合物。将结晶过滤、用水洗涤。将固体溶于碳酸钾溶液(10%, 10mL) 并在 60℃ 下温热半小时, 此时可获得透明的黄色溶液。将所述溶液用 HCl(1N) 中和至 pH=5, 并过滤从而得到灰白色固体的 9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲醛(800mg, 82.5%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.90(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.24(m, 1H), 7.86(m, 2H), 7.42(m, 1H)。

[0962] 9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲醛肟的合成



[0964] 将9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲醛(800mg, 3.75mmol)和盐酸羟胺(250mg, 3.6mmol)溶于EtOH(50mL),并回流3小时。在真空下除去溶剂从而得到灰白色固体的粗产物9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲醛肟(700mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 12.48(s, 1H), 11.35(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.21(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.34(m, 1H)。

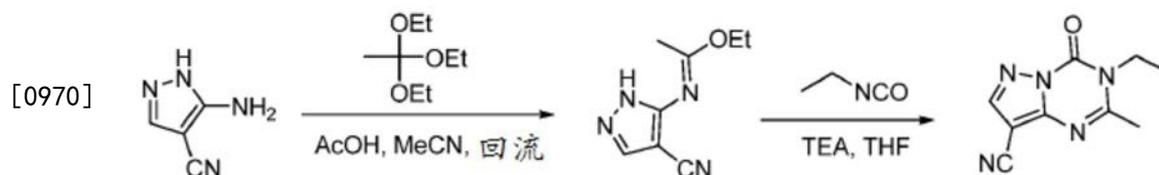
[0965] 9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈的合成



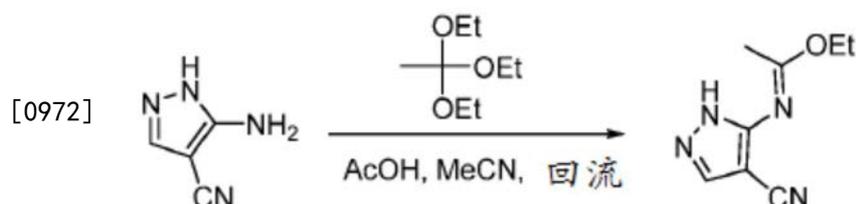
[0967] 向含9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(600mg, 2.63mmol)的无水CHCl<sub>3</sub>(10mL)溶液中加入三氯氧磷(0.5mL, 5.5mmol),并将混合物回流2小时。除去CH<sub>3</sub>Cl后,加入冰冷却水,接着加入碳酸氢钠调节pH为约8。将沉淀物过滤、用水洗涤从而得到灰白色固体的9-氧代-4,9-二氢吡唑并[5,1-b]喹唑啉-3-甲腈(200mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.33(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.4Hz, 6.9Hz, 1H), 7.58(d, J=8.1Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.1Hz, 7.2Hz, 1H); m/z(ESI)211[M+H]<sup>+</sup>。

[0968] 实施例456

[0969] 3-乙基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲腈的合成

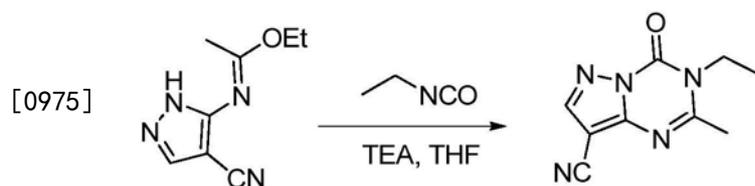


[0971] (E)-N-4-氰基-1H-吡唑-5-基乙亚胺酸乙酯的合成



[0973] 类似于US 4,892,576中所述的化学方法。将含5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(1.1g, 10mmol)、1,1,1-三乙氧基乙烷(2g, 12mmol)和AcOH(3滴)的MeCN(74mL)溶液回流16小时。将所得混合物冷却至室温,在真空下蒸发。通过柱色谱纯化残余物从而得到(E)-N-4-氰基-1H-吡唑-5-基乙亚胺酸乙酯(400mg, 22%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 7.80(s, 1H), 4.33(q, J=7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 1.38(t, J=7.2Hz, 3H)。

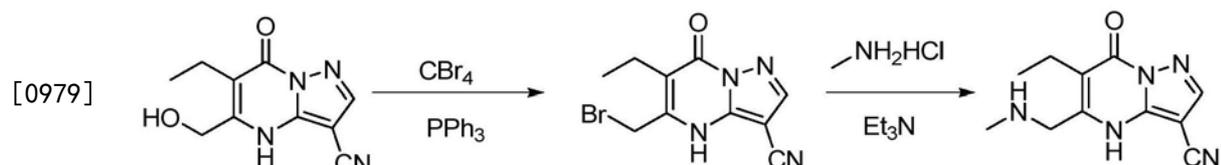
[0974] 3-乙基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲腈的合成



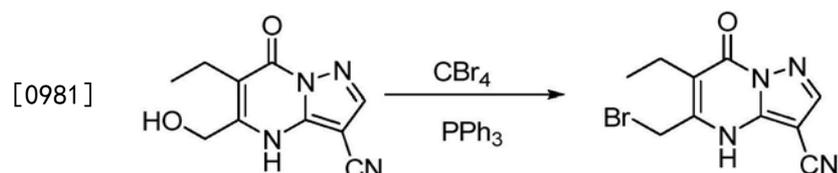
[0976] 在0℃下,向含(E)-N-4-氰基-1H-吡唑-5-基乙亚胺酸乙酯(100mg,0.56mmol)的无水THF(5mL)溶液中加入TEA(57mg,0.56mmol)和异氰酰乙烷(50mg,0.7mmol)。将混合物温热至环境温度并搅拌18小时。在减压下除去溶剂,并用柱色谱纯化残余物从而得到3-乙基-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲腈(10mg,8.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.32(s,1H),4.23(q,J=7.2Hz,2H),2.73(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H); m/z(ESI)204[M+H]<sup>+</sup>。

[0977] 实施例457

[0978] 6-乙基-5-((甲基氨基)甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成

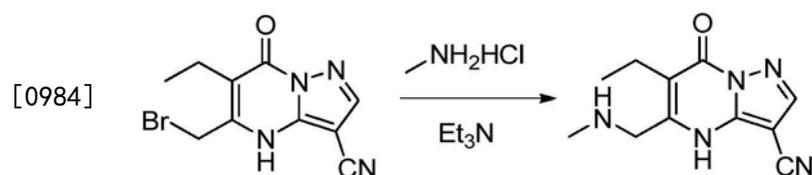


[0980] 5-(溴甲基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



[0982] 在环境温度下,向含6-乙基-5-(羟基甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(50mg,0.228mmol)和PPh<sub>3</sub>(120mg,0.456mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)溶液中加入CBr<sub>4</sub>(152mg,0.456mmol)。将反应混合物搅拌16小时。将粗产物浓缩并通过柱色谱纯化从而得到5-(溴甲基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(30mg,50%)。m/z(ESI)281/283[M+H]<sup>+</sup>。

[0983] 6-乙基-5-((甲基氨基)甲基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的合成



[0985] 向含5-(溴甲基)-6-乙基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(30mg,0.11mmol)的5mL DMF溶液中加入Et<sub>3</sub>N(22mg,0.22mmol)和盐酸甲胺(15mg,0.22mmol)。在环境温度下,将混合物搅拌16h。将粗产物浓缩并通过柱色谱纯化从而得到6-乙基-5-((甲基氨基)氨基)-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(6mg,20%)。<sup>1</sup>HNMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.18(s,1H),4.34(s,2H),2.89(s,3H),2.66(q,J=7.5Hz,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H);m/z(ESI)232[M+H]<sup>+</sup>。

[0986] 实施例458

[0987] 测定测试化合物对组蛋白3赖氨酸9三甲基肽(H3K9me<sub>3</sub>)上的GASC1脱甲基酶活性的抑制作用

[0988] GASC1脱甲基化测定

[0989] 6xHis标记的重组GASC1(N 350aa)是由大肠杆菌BL21(DE3)纯化至接近同质。脱甲基化反应缓冲液包含:50mM TrisCl pH 7.5、0.01% Triton X-100、5%甘油、1mM抗坏血酸盐(Cat#A4034, Sigma Aldrich)、5 $\mu$ M $\alpha$ -酮戊二酸(#K2010, Sigma Aldrich)和20 $\mu$ M Fe<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(Cat#F1543, Sigma Aldrich)。在25 $\mu$ L脱甲基化反应体系中,将400nM重组GASC1和20 $\mu$ M H3K9me3肽(1-21aa)与化合物孵育10分钟,然后加入 $\alpha$ -酮戊二酸和Fe<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>来启动反应。将所有反应物均在室温下孵育45分钟,然后加入25 $\mu$ l 1N HCl来淬灭反应。终止后,将板密封并在-80 $^{\circ}$ C冷冻,并且运送(在干冰上)到BioTrove Inc.(Woburn, MA)进行分析。

[0990] 高通量质谱(HT-MS)分析

[0991] 所有反应通过BioTrove Inc开发的RapidFire™ HT-MS平台读取,并且以前已经详细描述了方法(Assay and Drug Development Technologies, 2004; 2(4): 373-381)。简而言之,在BioTrove处使用与Sciex API4000三倍四级质谱仪耦合的RapidFire™系统解冻并立即分析板。将样品从板上直接传送到清洁盒(BioTrove柱A),以使用0.1%甲酸以3秒洗涤循环除去非挥发性测定成分。使用80%乙腈、0.1%甲酸,将肽底物和脱甲基化产物共洗脱至质谱仪中。底物和产物的信号二者均以其+5电荷物质读取,并且通过[H3K9me2读数]/[H3K9me2读数+H3K9me3读数]测定底物向产物的转化。

[0992] 实施例459

[0993] 表6示出了在GASC1抑制测定中本发明的选择的化合物的活性。化合物的编号与表1中化合物的编号相对应。具有命名为“A”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>≤1 $\mu$ M;具有命名为“B”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>1-10 $\mu$ M;具有命名为“C”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>10-50 $\mu$ M;并且具有命名为“D”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>≥50 $\mu$ M。

[0994] 表6.GASC1抑制数据

[0995]

化合物编号	GASC1抑制
I-1	D
I-2	D
I-3	B
I-4	A
I-5	B
I-6	D
I-12	C
I-13	D
I-14	D
I-15	B
I-16	B
I-17	A
I-18	D
I-19	D
I-20	B

I-21	A
I-22	B
I-23	B
I-24	B
I-25	A
I-26	B
I-27	D
I-28	D
I-29	D
I-30	B
I-31	B

[0996]

化合物编号	GASC1抑制
I-32	B
I-33	B
I-34	A
I-35	B
I-36	D
I-37	D
I-38	A
I-39	B
I-40	B
I-41	A
I-42	A
I-43	B
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	B
I-49	B
I-50	B
I-51	A
I-52	B
I-53	B
I-54	B
I-55	B

[0997] 实施例460

[0998] 测定测试化合物对组蛋白3赖氨酸4三甲基肽(H3K9me3)上的JARID1A和PLU-1脱甲

### 基化酶活性的抑制作用

[0999] JARID1A/PLU1脱甲基酶测定

[1000] FLAG标记的全长重组JARID1A和PLU1蛋白是由Sf9昆虫细胞纯化至接近同质。脱甲基化反应缓冲液包含:50 mM TrisCl pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.005% BSA、1 mM抗坏血酸盐(Cat#A4034, Sigma Aldrich)、1.7 $\mu$ M $\alpha$ -酮戊二酸(#K2010, Sigma Aldrich)和20 $\mu$ M Fe<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(Cat#F1543, Sigma Aldrich)。在25 $\mu$ L脱甲基化反应体系中,将20nM重组JARID1A或PLU1蛋白和4 $\mu$ M H3K9me3肽(1-21aa)(所述肽可为生物素化的或未标记的)与化合物孵育10分钟,然后加入 $\alpha$ -酮戊二酸和Fe<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>来启动反应。将所有反应物均在室温下孵育45分钟,然后加入25 $\mu$ l 1N HCl来淬灭反应。终止后,将板密封并在-80 $^{\circ}$ C下冷冻以用于分析。

[1001] 高通量质谱(HT-MS)分析

[1002] 所有反应均通过BioCius Inc开发的RapidFire™ HT-MS平台读取,并且已经得到详细的描述(Assay and Drug Development Technologies, 2004; 2(4): 373-381)。简而言之,使用与Sciex API4000三倍四级质谱仪耦合的RapidFire™系统解冻并立即分析板。将样品从板上直接传送到清洁盒(BioCius柱A)上,以使用0.1%甲酸以3秒洗涤循环除去非挥发性测定成分。使用80%乙腈、0.1%甲酸,将肽底物和脱甲基化产物共洗脱至质谱仪中。底物和产物的信号均以其+5电荷物质处读取,并且通过[H3K4me2读数]/[H3K4me2读数+H3K4me3读数]测定底物向产物的转化。

[1003] 实施例461

[1004] 表7示出了在JARID1A和PLU-1抑制测定中本发明的选择的化合物的活性。化合物的编号与表1中化合物的编号相对应。具有命名为“A”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>≤1 $\mu$ M;具有命名为“B”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>1-10 $\mu$ M;具有命名为“C”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>10-50 $\mu$ M;并且具有命名为“D”的活性的化合物提供IC<sub>50</sub>≥50 $\mu$ M。

[1005] 表7. JARID1A和PLU-1抑制数据

[1006]

化合物编号	JARID1A	PLU-1
I-4	B	B
I-21	A	A
I-23	A	A
I-25	A	A
I-29	B	B
I-30	A	A
I-49	A	B

[1007] 尽管我们已经描述了许多本发明的实施方案,但是显然可以改变我们的基本实施例以便提供使用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,应当理解本发明的范围由所附的权利要求书限定,而不是由实施例所代表的具体实施方案限定。

[1008] 实施例462

[1009] 测定测试化合物对KDM5A脱甲基酶活性的抑制作用

[1010] KDM5A脱甲基酶测定(MassSpec测定-A)

[1011] 全长重组Flag标记的KDM5A蛋白由Sf9昆虫细胞中纯化。脱甲基化反应缓冲液包含:50mM TrisCl pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.025mg BSA、1mM抗坏血酸盐(Cat#A4034, Sigma Aldrich)、2mM TCEP(Cat#D9779, Sigma Aldrich)、2.0 $\mu$ M $\alpha$ -酮戊二酸(#K2010, Sigma Aldrich)和50 $\mu$ M  $\text{Fe}_2(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ (Cat#F1543, Sigma Aldrich)。在25 $\mu$ L脱甲基化反应体系中,将20nM重组KDM5A与化合物在上述缓冲液中孵育10分钟,然后加入2.0 $\alpha$ -酮戊二酸(#K2010, Sigma Aldrich)、4.0 $\mu$ M生物素化H3K9me1肽(1-21aa)和 $\text{Fe}_2(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ 来启动反应。(所有试剂浓度均为最终试剂浓度。)将反应物在室温下孵育30分钟,然后加入等体积的1%甲酸来淬灭反应。终止后,将板密封并在-80 $^{\circ}$ C下冷冻以用于分析。

[1012] KDM5A脱甲基酶测定(TR-FRET测定-B)

[1013] 全长重组Flag标记的KDM5A蛋白由Sf9昆虫细胞中纯化。脱甲基化反应缓冲液包含:50mM TrisCl pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.025mg/mL BSA、1mM抗坏血酸盐、2mM TCEP、3.0 $\mu$ M $\alpha$ -酮戊二酸和50 $\mu$ M  $\text{Fe}_2(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ 。在10 $\mu$ L脱甲基化反应体系中,将2nM重组KDM5A与化合物在在384孔Proxi板(Perkin Elmer Corp.)内的上述缓冲液( $V_t$  5 $\mu$ L)中孵育15分钟,然后加入0.1 $\mu$ M生物素化的H3K9me1肽(1-21aa, New England Peptide,  $V_t$  5 $\mu$ L)来启动反应( $V_t$  10 $\mu$ L)。(所有蛋白质/试剂的浓度均为最终浓度。)将反应物在室温下孵育25分钟,然后加入5 $\mu$ L检测试剂(向上述缓冲液中加入0.3mM EDTA、150mM NaCl、150nM SA-SurelightAPC和1.5nM Eu(W1024)-K3K4Me1/2抗体的缓冲液(TR-FRET试剂,二者都购自Perkin-Elmer))来淬灭反应。孵育一小时后,在配备有激光源和适当滤光片的Perkin-Elmer Envision上读取测定。使用标准剂量-反应方程式并相对于最大(无抑制)和最小(无酶或淬灭酶)对照计算 $\text{IC}_{50}$ s。

[1014] KDM5A脱甲基酶测定(TR-FRET测定-C)

[1015] 全长重组Flag标记的KDM5A蛋白由Sf9昆虫细胞中纯化。脱甲基化反应缓冲液包含:50mM HEPES pH 7.0、0.01% Triton X-100、0.5mM抗坏血酸盐、2mM DTT、1 $\mu$ M $\alpha$ -酮戊二酸和100 $\mu$ M  $\text{Fe}_2(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ 。在10 $\mu$ L脱甲基化反应体系中,将2nM重组KDM5A加入到在384孔Proxi板(Perkin Elmer Corp.)内含化合物的上述缓冲液( $V_t$  5 $\mu$ L)中,然后加入0.1 $\mu$ M生物素化H3K9me1肽(1-21aa, New England Peptide,  $V_t$  5 $\mu$ L)来启动反应( $V_t$  10 $\mu$ L)。(所有蛋白质/试剂的浓度均为最终浓度。)将反应物在室温下孵育30分钟,然后加入5 $\mu$ L终止缓冲液(3mM EDTA、50mM TrisCl pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.01mg/mL BSA),接着加入5 $\mu$ L检测试剂(向上述不含EDTA的缓冲液中加入200nM SA-XL665(CisBio)和2nM Eu(W1024)-抗-H3K4Me1-2抗体(PerkinElmer)的缓冲液)来淬灭反应。孵育30分钟后,在配备有适当滤光片的Perkin-Elmer Envision上读取测定。使用标准剂量-反应方程式并相对于最大(无抑制)和最小(无酶或淬灭酶)对照计算 $\text{IC}_{50}$ s。

[1016] 实施例463

[1017] KDM5酶测定程序

[1018] 全长KDM5A酶在内部表达并纯化。Biotin-H3K4me3肽购自New England Biolabs。HTRF试剂(含有Eu-标记的H3K4me1-2抗体和链霉亲和素-XL665)购自Cis-Bio International。在Envision多标记平板读取器(Perkin Elmer)上读取板。

[1019] HTRF测定混合物包含2nM全长KDM5A酶、100nM H3K4Me3肽底物、1 $\mu$ M 2-OG、100 $\mu$ M  $\text{Fe}^{2+}$ 、500 $\mu$ M抗坏血酸盐、50mM HEPES pH 7.0缓冲液、0.01% Triton-X 100、2mM DTT、0.25%

DMSO, 最终体积为10 $\mu$ L。在不同浓度的测试化合物存在下, 在30分钟内在室温下在黑色 Proxiplate 384-Plus板(Corning, Costar)内进行酶反应。在酶反应结束时, 加入5 $\mu$ L 1mM EDTA来淬灭反应, 然后加入检测试剂(5 $\mu$ L)从而得到最终浓度为0.5nM的Eu-标记的H3K4me1-2抗体和50nM链霉亲和素-XL665。将板在室温下孵育60分钟, 然后在Envision平板读取器中读取。将读数转化成%抑制, 并通过使用四个参数曲线拟合(XLFIT5中的模型205, iDBS)生成测试化合物的IC<sub>50</sub>值。

[1020] 实施例464

[1021] KDM5细胞测定程序

[1022] 将PC9细胞接种在具有测试化合物的384孔板(2000个细胞/孔)上, 并在37 $^{\circ}$ C下孵育120小时。使用购自Perkin Elmer的AlphaLISA试剂测定H3K4Me3标志等级。简而言之, 将细胞用5 $\mu$ L组蛋白裂解缓冲液在冰上裂解30分钟。然后通过向每个孔中加入10 $\mu$ L组蛋白萃取缓冲液持续20分钟来萃取组蛋白。间隔一小时依次加入10 $\mu$ L受体珠和10 $\mu$ L供体珠, 然后将混合物在26 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。随后在Envision(Perkin Elmer)上读取测定板。对各化合物重复运行两次。将数据标准化为DMSO处理的孔作为低响应并使用四参数拟合计算EC<sub>50</sub>'s。

[1023] 在下表中提供了来自实施例463中所述测定中的实施例1-432的化合物的数据。

化合物 (实施例编号)	实施例463测定 KDM5A HTRF IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.0043
2	0.003
3	0.0038
4	0.065
5	0.0055
6	0.013
7	0.03
8	0.022
9	0.04
10	0.024
11	0.014
12	0.018
13	0.023
14	0.0053
15	0.047
16	0.011
17	0.041
18	0.021
19	0.055
20	0.037
21	0.038
22	0.0095
23	0.0098
24	0.007
25	0.22

[1024]

[1025]

26	4.4
27	3.9
28	0.018
29	0.016
30	0.012
31	0.025
32	0.015
33	0.0093
34	0.0095
35	0.03
36	0.0104
37	0.024
38	0.036
39	0.128
40	0.01
41	0.019
42	0.021
43	0.083
44	0.368
45	0.03
46	2.9
47	0.024
48	0.084
49	0.025
50	0.02
51	0.0083
52	0.0058
53	0.017
54	0.006
55	0.011
56	0.016
57	0.0057
58	0.0073
59	0.034
60	0.019
61	0.01
62	0.012
63	0.015
64	0.021
65	0.014
66	0.014
67	0.01
68	0.013
69	0.021
70	0.0078
71	0.0045
72	0.01
73	0.0073

[1026]

74	0.004
75	0.01
76	0.006
77	0.012
78	0.0077
79	0.013
80	0.0068
81	0.0065
82	0.012
83	0.012
84	0.0083
85	0.012
86	0.0045
87	0.0075
88	0.014
89	0.01
90	0.009
91	0.012
92	0.0055
93	0.013
94	0.012
95	0.011
96	0.034
97	0.038
98	0.037
99	0.006
100	0.008
101	0.0085
102	0.01
103	0.0055
104	0.021
105	0.008
106	0.018
107	0.019
108	0.028
109	0.011
110	0.007
111	0.015
112	0.33
113	0.006
114	0.0055
115	0.006
116	0.008
117	0.014
118	0.015
119	0.019
120	0.019
121	0.01

[1027]

122	0.013
123	0.008
124	0.011
125	0.03
126	0.008
127	0.013
128	0.016
129	0.023
130	0.0045
131	0.018
132	0.0072
133	0.011
134	0.0055
135	0.0058
136	0.009
137	0.012
138	0.015
139	0.013
140	0.012
141	0.0093
142	0.012
143	0.025
144	0.019
145	0.017
146	0.0075
147	0.0095
148	0.016
149	0.006
150	0.014
151	0.017
152	0.014
153	0.013
154	0.006
155	0.0098
156	0.022
157	0.007
158	0.015
159	0.035
160	0.019
161	0.013
162	0.064
163	0.097
164	0.15
165	0.061
166	0.2
167	0.1
168	0.046
169	0.047

[1028]

170	0.21
171	0.037
172	0.14
173	0.039
174	0.081
175	0.043
176	0.052
177	0.038
178	0.043
179	0.035
180	0.061
181	0.06
182	0.13
183	0.033
184	0.056
185	0.02
186	0.049
187	0.75
188	0.24
189	0.16
190	0.057
191	0.76
192	1.5
193	0.86
194	2.3
195	2.2
196	0.047
197	0.029
198	0.61
199	0.18
200	0.9
201	0.029
202	0.006
203	0.011
204	0.019
205	0.023
206	0.021
207	0.033
208	0.009
209	0.018
210	0.012
211	0.024
212	0.008
213	0.018
214	0.026
215	0.41
216	0.02
217	2.1

[1029]

218	8
219	4.3
220	21
221	25
222	0.012
223	0.009
224	0.025
225	5.4
226	0.37
227	0.013
228	0.023
229	9.6
230	0.009
231	0.17
232	0.019
233	0.02
234	0.015
235	0.014
236	0.018
237	0.078
238	0.049
239	0.021
240	0.05
241	0.013
242	0.027
243	0.02
244	0.021
245	0.046
246	0.022
247	0.015
248	0.069
249	0.03
250	5.7
251	8
252	7.63
253	0.013
254	0.033
255	0.035
256	0.015
257	0.037
258	0.044
259	0.043
260	0.036
261	0.031
262	0.021
263	0.028
264	0.021
265	0.04

[1030]

266	0.029
267	0.0098
268	0.023
269	0.019
270	0.013
271	0.024
272	0.029
273	0.023
274	0.073
275	0.034
276	0.035
277	0.032
278	0.076
279	0.024
280	0.015
281	0.032
282	0.008
283	0.037
284	0.016
285	0.023
286	0.03
287	0.022
288	0.012
289	0.035
290	0.039
291	0.055
292	0.009
293	0.019
294	0.062
295	0.039
296	0.047
297	0.028
298	0.024
299	0.025
300	0.018
301	0.17
302	0.052
303	0.015
304	0.052
305	0.047
306	0.2
307	0.025
308	0.017
309	0.037
310	0.019
311	0.028
312	0.028
313	0.018

[1031]

314	0.0052
315	0.024
316	0.034
317	0.025
318	0.021
319	0.046
320	0.02
321	0.023
322	0.01
323	0.031
324	0.026
325	0.019
326	0.014
327	0.048
328	0.03
329	0.011
330	0.023
331	0.027
332	0.02
333	0.012
334	0.025
335	0.06
336	0.032
337	0.025
338	0.034
339	0.033
340	0.031
341	0.021
342	0.009
343	0.036
344	0.093
345	0.14
346	0.04
347	0.024
348	0.014
349	0.014
350	0.02
351	0.027
352	0.027
353	0.014
354	0.077
355	0.04
356	0.044
357	0.022
358	0.025
359	0.02
360	0.028
361	0.052

[1032]

362	0.024
363	0.025
364	0.018
365	0.018
366	0.018
367	0.025
368	0.075
369	0.085
370	0.008
371	0.011
372	0.015
373	0.024
374	0.038
375	0.019
376	0.019
377	0.022
378	0.014
379	0.011
380	0.048
381	0.03
382	0.048
383	0.031
384	0.013
385	0.021
386	0.012
387	0.13
388	0.025
389	0.033
390	0.055
391	0.011
392	0.02
393	0.012
394	0.02
395	0.01
396	0.034
397	0.032
398	0.041
399	0.054
400	0.035
401	0.039
402	0.058
403	0.057
404	0.018
405	0.012
406	0.015
407	0.048
408	0.15
409	0.044

[1033]

410	0.039
411	0.035
412	0.046
413	0.11
414	0.014
415	0.077
416	0.048
417	0.031
418	0.013
419	0.088
420	0.023
421	0.019
422	0.029
423	0.02
424	0.008
425	0.016
426	0.023
427	0.039
428	0.014
429	0.027
430	0.032
431	0.021
432	0.056

[1034] 在下表中提供了来自实施例463中所述测定的式I-1至式I-65的代表性化合物的数据。

[1035]

化合物 (实施例编号)	实施例463测定 KDM5A HTRF IC <sub>50</sub> (uM)
I-3	286
I-4	832
I-9	564
I-10	227
I-12	9300
I-13	16000
I-14	15700
I-15	119
I-16	2100
I-17	54
I-18	842
I-19	7400
I-22	875
I-24	2600
I-25	7.5
I-27	2500
I-28	6200

	I-29	176
	I-30	163
	I-31	339
	I-33	284
	I-34	54.5
	I-36	3100
	I-37	469
	I-38	21.7
	I-39	2200
	I-40	227
	I-41	12
	I-42	6.6
	I-43	55.9
	I-44	21.8
	I-45	40
[1036]	I-46	25.4
	I-47	15.6
	I-48	66.5
	I-49	52
	I-50	265
	I-51	130
	I-52	457
	I-53	10.9
	I-54	1300
	I-55	1700
	I-56	6.3
	I-57	726
	I-58	146
	I-60	219
	I-62	25000
	I-64	218
	I-65	1200

[1037] 尽管已经描述了许多实施方案,但是可以改变这些实施例以便提供使用本文所述的化合物和方法的其他实施方案。因此,本发明的范围由所附的权利要求书限定,而不是由实施例代表的具体实施方式限定。