(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107848964 B
(45)授权公告日 2021.03.19

(21)申请号 201680041102.5

(22)申请日 2016.05.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107848964 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(30)优先权数据
62/161,490 2015.05.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/032574 2016.05.14

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/183534 EN 2016.11.17

(73)专利权人 威斯塔解剖学和生物学研究所
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 T·E·麦塞科 G·R·史密斯 A·B·瑞兹 P·M·利伯曼 M·E·麦克唐纳 Y·张 M·卡森 S·陈

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
代理人 王永伟 赵蓉民

(51)Int.Cl.
C07C 311/16(2006.01)
C07C 255/55(2006.01)

(56)对比文件
WO 2015073864 A1,2015.05.21
US 2003199511 A1,2003.10.23
US 2013040949 A1,2013.02.14
WO 2007002587 A2,2007.01.04
US 2014113897 A1,2014.04.24

审查员 王一婷

权利要求书2页 说明书151页
序列表1页

(54)发明名称

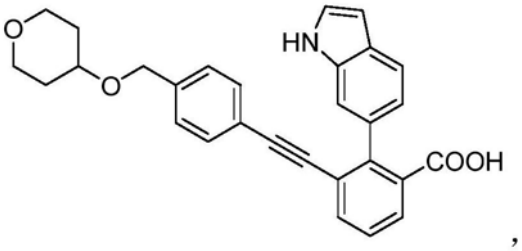
EBNA1抑制剂和使用其的方法

(57)摘要

本发明提供EBNA1抑制剂,和/或包含其的药物组合物,其可用于治疗由EBNA1活性引起的疾病,如,但不限于,癌症、感染性单核细胞增多症、慢性疲乏综合征、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和/或类风湿性关节炎。本发明进一步提供EBNA1抑制剂,和/或包含其的药物组合物,其可用于治疗由潜伏性EB病毒(EBV)感染和/或裂解性EBV感染引起的疾病。

CN 107848964 B

1.化合物:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;



,

或其盐。

2.包含权利要求1所述的化合物和至少一种药学可接受载体的药物组合物。

3.权利要求2所述的药物组合物,进一步包含至少一种另外的抗病毒和/或抗癌剂。

4.治疗有效量的权利要求1所述的化合物在制备用于治疗和/或预防对象中由EBNA1活性导致的疾病或障碍的药物中的应用。

5.权利要求4所述的应用,其中所述疾病或障碍是选自以下的至少一种:癌症、感染性单核细胞增多症、慢性疲乏综合征、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和类风湿性关节炎。

6.权利要求5所述的应用,其中所述癌症是选自以下的至少一种:鼻咽癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴增生性障碍、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、网状内皮组织增殖、网状细胞过多症、小神经胶质细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、结外T/NK淋巴瘤/血管中心性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴结瘤、黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、血管免疫母细胞性淋巴结病、平滑肌肉瘤、X-连锁性淋巴组织增生性疾病、霍奇金淋巴瘤和乳腺癌。

7.权利要求4-6中任一项所述的应用,其中所述化合物通过局部途径被施用至所述对象。

8.权利要求4-6中任一项所述的应用,其中通过选自以下的至少一种途径将所述化合物施用至所述对象:口服途径、鼻途径、吸入途径、颊途径、直肠途径、胸膜途径、腹膜途径、阴道途径、肌内途径、皮下途径、透皮途径、硬膜外途径、气管内途径、耳途径、眼内途径、鞘内途径和静脉内途径。

9.权利要求4-6中任一项所述的应用,其中所述化合物作为药物组合物的部分被施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学可接受载体。

10.权利要求7所述的应用,其中所述化合物作为药物组合物的部分被施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学可接受载体。

11.权利要求8所述的应用,其中所述化合物作为药物组合物的部分被施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学可接受载体。

12.治疗有效量的权利要求1所述的化合物在制备用于治疗和/或预防对象中EB病毒(EBV)感染,和/或与EBV感染有关的疾病或障碍的药物中的应用。

13.权利要求12所述的应用,其中通过局部途径将所述化合物施用至所述对象。

14.权利要求12所述的应用,其中通过选自以下的至少一种途径将所述化合物施用至

所述对象:口服途径、鼻途径、吸入途径、颊途径、直肠途径、胸膜途径、腹膜途径、阴道途径、肌内途径、皮下途径、透皮途径、硬膜外途径、气管内途径、耳途径、眼内途径、鞘内途径和静脉内途径。

15.权利要求12-14中任一项所述的应用,其中所述化合物作为药物组合物的部分被施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学可接受载体。

16.治疗有效量的权利要求1所述的化合物在制备用于治疗和/或预防对象中裂解性和/或潜伏性EBV病毒感染的药物中的应用。

17.权利要求16所述的应用,其中通过局部途径将所述化合物施用至所述对象。

18.权利要求16所述的应用,其中通过选自以下的至少一种途径将所述化合物施用至所述对象:口服途径、鼻途径、吸入途径、颊途径、直肠途径、胸膜途径、腹膜途径、阴道途径、肌内途径、皮下途径、透皮途径、硬膜外途径、气管内途径、耳途径、眼内途径、鞘内途径和静脉内途径。

19.权利要求16-18中任一项所述的应用,其中所述化合物作为药物组合物的部分被施用,所述药物组合物进一步包含至少一种药学可接受载体。

EBNA1抑制剂和使用其的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2015年5月14日提交的美国临时申请号62/161,490在35U.S.C.§119(e)下的优先权,在此引入该申请全部作为参考。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明在美国国立卫生研究院(NIAID)授予的授权号5R43AI079928和2R44AI09658803以及美国国立卫生研究院(NINDS)授予的授权号1R21NS063906下经政府支持而完成。政府对本发明享有一定的权利。

[0005] 发明背景

[0006] EBV是一种人类γ-疱疹病毒,感染全世界90%以上的成年人群。结合已知和未知的辅助因子——特别是免疫抑制,EBV感染构成高致癌风险。EBV由于与伯基特淋巴瘤、鼻咽癌、约50%的所有霍奇金淋巴瘤、胃癌、血管中心性T/NK淋巴瘤和免疫抑制性淋巴组织增殖性障碍的因果关联而被世界卫生组织归类为I类人类致癌物。世界范围内,EBV是造成大约1%的全部人类癌症的原因。EBV的致癌潜能在体外容易地通过其在培养物中永生化原代B淋巴细胞的能力而体现出来,并且在体内容易地通过其在免疫受损宿主中将感染的B细胞驱入侵袭性淋巴母细胞性淋巴瘤的能力而体现出来。

[0007] 像其他疱疹病毒一样,EBV具有潜伏和裂解复制周期。虽然EBV裂解周期对于病毒传播是必不可少的,并增加了EBV相关恶性肿瘤的风险,但潜伏病毒感染是致癌的。潜伏病毒表达有限组刺激细胞增殖和存活的病毒基因。包括阿昔洛韦(例如更昔洛韦)和膦酰乙酸(例如膦甲酸)的变体的临床可用的疱疹病毒DNA聚合酶抑制剂对EBV裂解复制具有至少部分抑制活性。然而,没有可用的疱疹病毒抗病毒剂有效阻断病毒进行潜伏感染或消除潜伏感染。原发性EBV感染可引起强烈的、有时衰弱的免疫反应,称为感染性单核细胞增多症(IM)。尽管此强烈的免疫反应,但是病毒仍有效地在B淋巴细胞中建立潜伏感染,其中病毒可以驻留在长寿记忆B细胞中。在一些情况下,潜伏感染也可以在T淋巴细胞和上皮细胞中建立。在潜伏期中,病毒不产生感染性颗粒,并且病毒基因表达限于具有生长转化和抗凋亡功能的转录物亚群,所述功能有助于EBV致癌作用。因此,没有现有的抗病毒药物或免疫学反应可以阻断EBV潜伏感染的建立,所述EBV潜伏感染有可能驱动淋巴和上皮细胞致癌性生长转化。

[0008] 许多研究表明EB核抗原1(EBNA1)是消除潜伏感染和治疗EBV-相关疾病的理想靶标。在一个方面,EBNA1在所有EBV-阳性肿瘤中表达。在另一方面,EBNA1对于原代B淋巴细胞的永生化以及潜伏感染细胞中EBV基因组的稳定维持是必需的。在又一方面,EBNA1的基因中断阻断了EBV永生化原代人B淋巴细胞的能力,并导致以前建立的EBV-阳性细胞系的细胞活力丧失。在又一方面,EBNA1折叠的生物化学中断阻断了EBV潜伏感染的建立。HSP90抑制剂引起EBV^{+}B-细胞的选择性杀伤并阻断小鼠模型中的淋巴瘤生成。在又一方面,EBNA1是功能和结构上充分表征的非细胞病毒癌蛋白。结合其同源DNA序列的EBNA1的三维结构已经通过X射线晶体学而解决。DNA结合结构域的分析表明,EBNA1蛋白是可药用的,在DNA结合结构域内具有若干深的口袋和通道,其预测当与小分子结合时中断DNA结合。在又一方面,靶向

用于抑制的非自身病毒编码蛋白质减轻了内在毒性的潜在风险。EBNA1具有与所有已知的细胞DNA结合和复制蛋白不同的独特结构折叠。在又一方面，EBNA1 DNA结合功能对于所有已知的EBNA1功能是必需的，包括基因组维持、DNA复制、转录调节和宿主细胞存活。这些研究表明EBNA1-DNA结合结构域是抑制EBV潜伏感染和治疗EBV-相关恶性肿瘤的有效靶标。

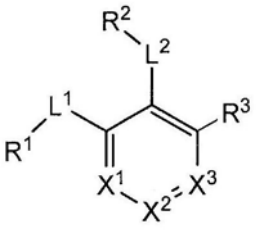
[0009] EBV在多种癌症的肿瘤发生中起到致病作用，所述癌症包括鼻咽癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤(间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、网状内皮组织增殖、网状细胞过多症、小神经胶质细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、结外T/NK淋巴瘤/血管中心性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴结瘤、黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、血管免疫母细胞性淋巴结病)、平滑肌肉瘤、X-连锁性淋巴组织增生性疾病、移植后淋巴增生性障碍、霍奇金淋巴瘤和乳腺癌。EBNA1的抑制剂将改变目前的临床实践并对EBV-相关疾病的治疗处理有价值。目前，核苷类似物(阿昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸)可用于治疗裂解性EBV感染和与裂解性EBV感染有关的病理。然而，这些普通的抗病毒药物对裂解性EBV感染不是特异性的，并且带有严重不良反应的风险。

[0010] EBV感染和EBNA1也涉及感染性单核细胞增多症、慢性疲乏综合征(CFS)、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和类风湿性关节炎。用预防EBV感染和/或预防裂解性EBV感染和/或预防潜伏性EBV感染和/或抑制EBNA1的化合物的治疗将为患有这些疾病的患者提供治疗缓解。然而，迄今为止，还没有针对裂解性EBV感染和/或与裂解性EBV感染有关的病理的有效的特异性治疗。此外，迄今为止，对于潜伏性EBV感染和/或与潜伏性EBV感染有关的病理，没有有效的治疗。此外，没有有效的治疗用于治疗与EBNA1相关的疾病。

[0011] 因此长期以来需要新型化合物和使用其的方法，其可用于治疗EBNA1感染和/或与EBNA1相关的疾病。这样的治疗应可用于治疗患有与EBV感染相关的疾病和病况的对象和/或对于感染性单核细胞增多症、慢性疲乏综合征、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和/或类风湿性关节炎的目前治疗难治的对象。本发明解决了这些需求。

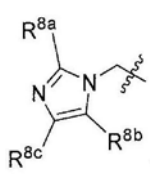
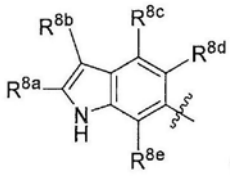
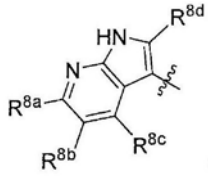
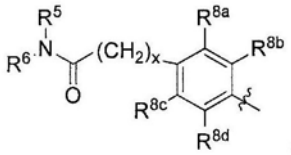
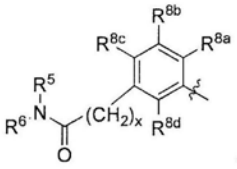
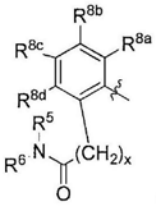
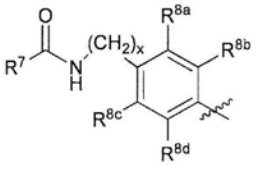
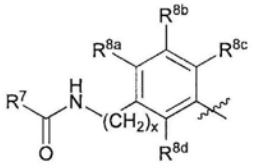
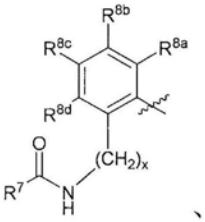
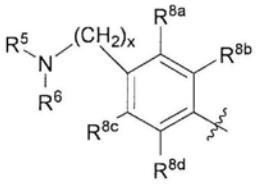
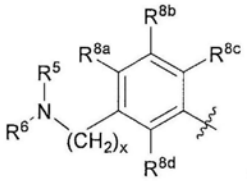
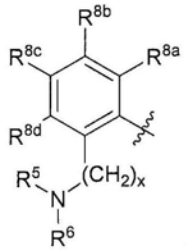
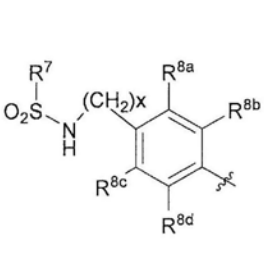
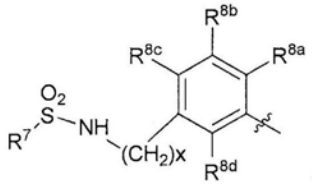
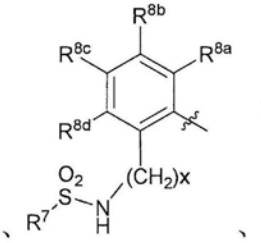
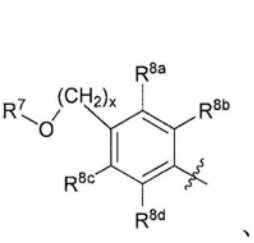
[0012] 发明概述

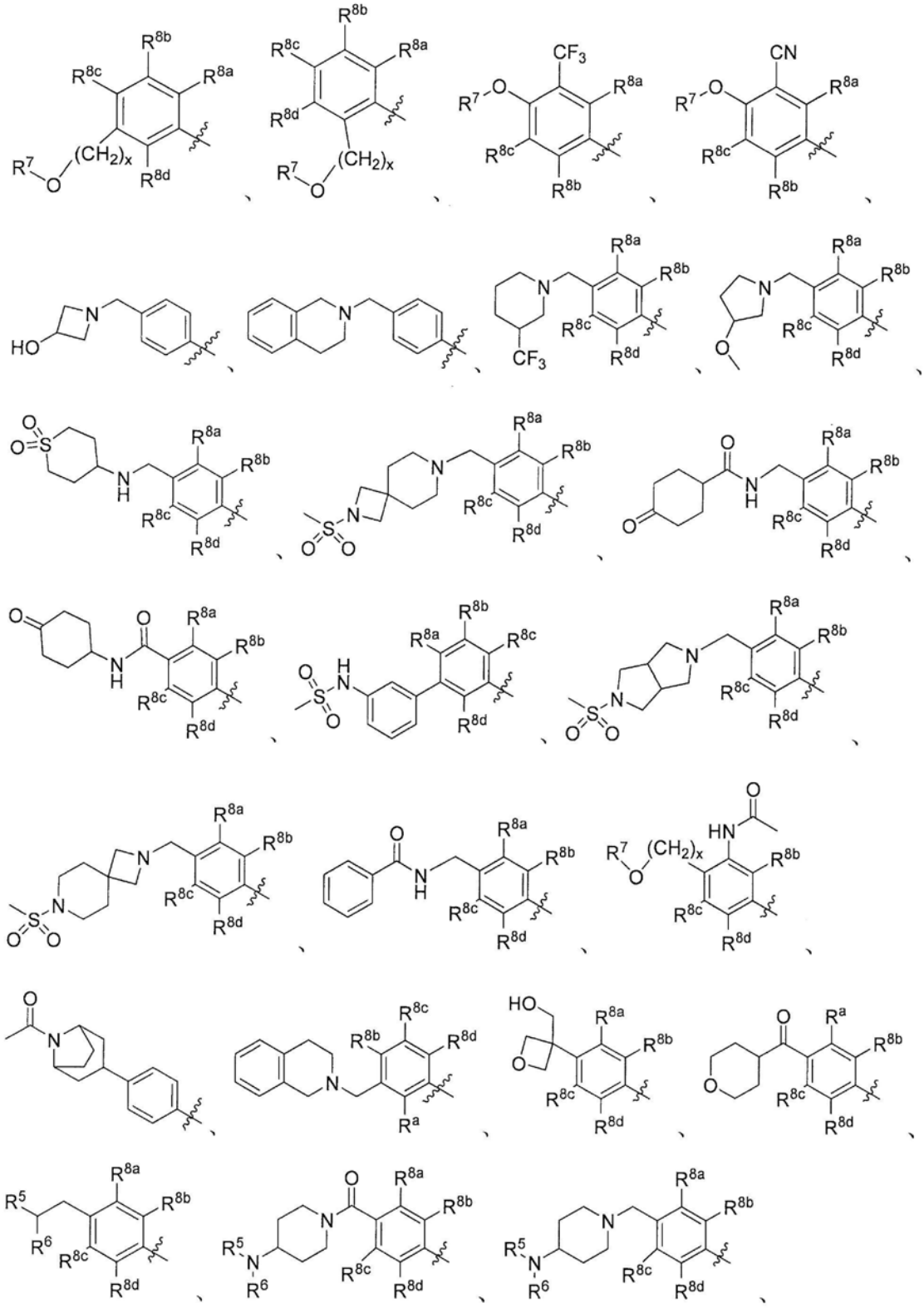
[0013] 本发明提供式(I)的化合物，或其对映体、非对映体、互变体、盐和/或溶剂化物。本发明进一步提供药物组合物，其包含至少一种本发明的化合物和至少一种药学可接受载体。本发明进一步提供治疗和/或预防对象中由EBNA1活性引起的疾病或障碍的方法。本发明进一步提供治疗和/或预防对象中EB病毒(EBV)感染和/或与EBV感染有关的疾病或障碍的方法。本发明进一步提供治疗和/或预防对象中裂解性和/或潜伏性EBV病毒感染的方法。本发明进一步提供制备本发明化合物的方法。

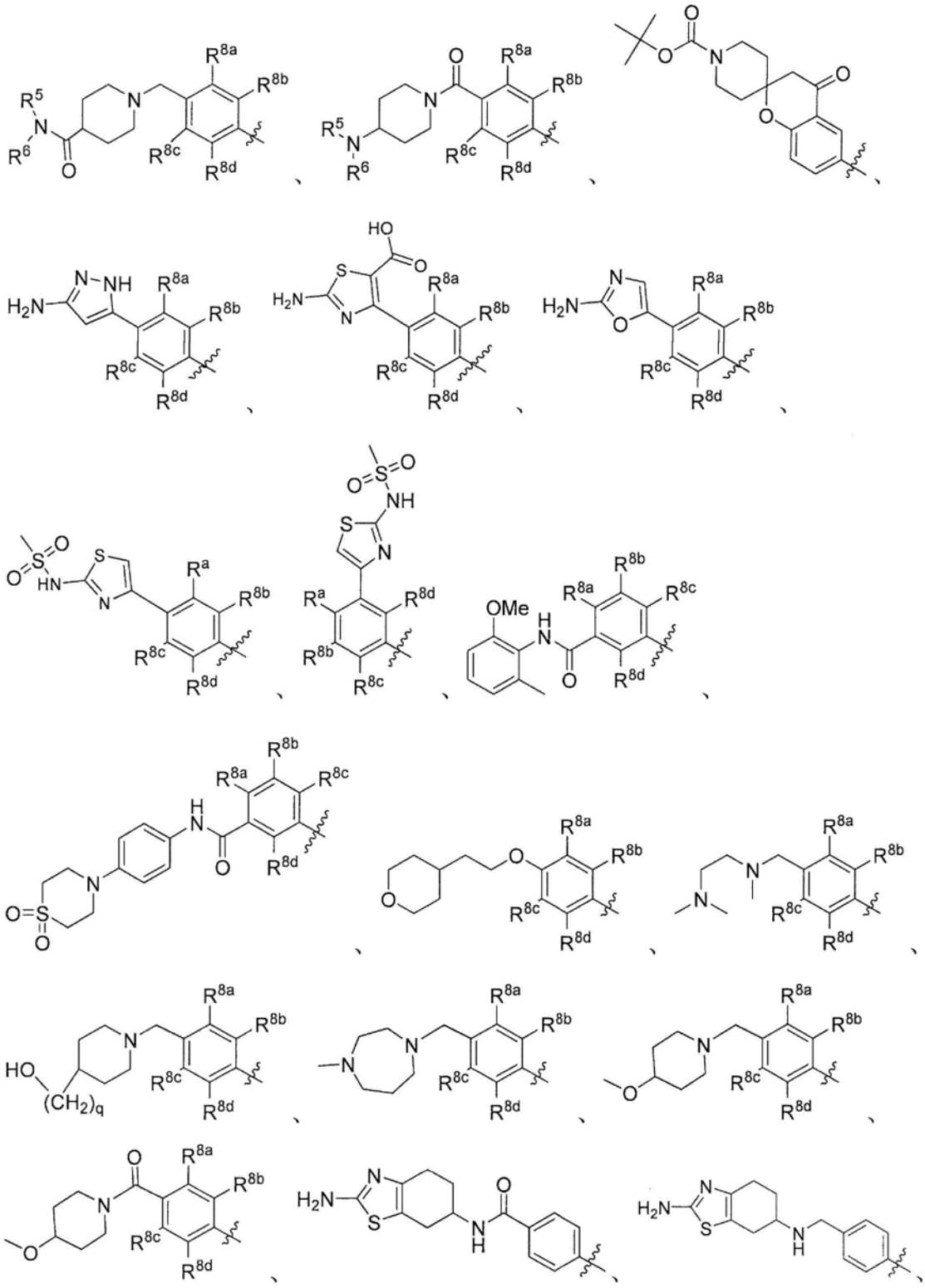
[0014] 在某些实施方式中，化合物是

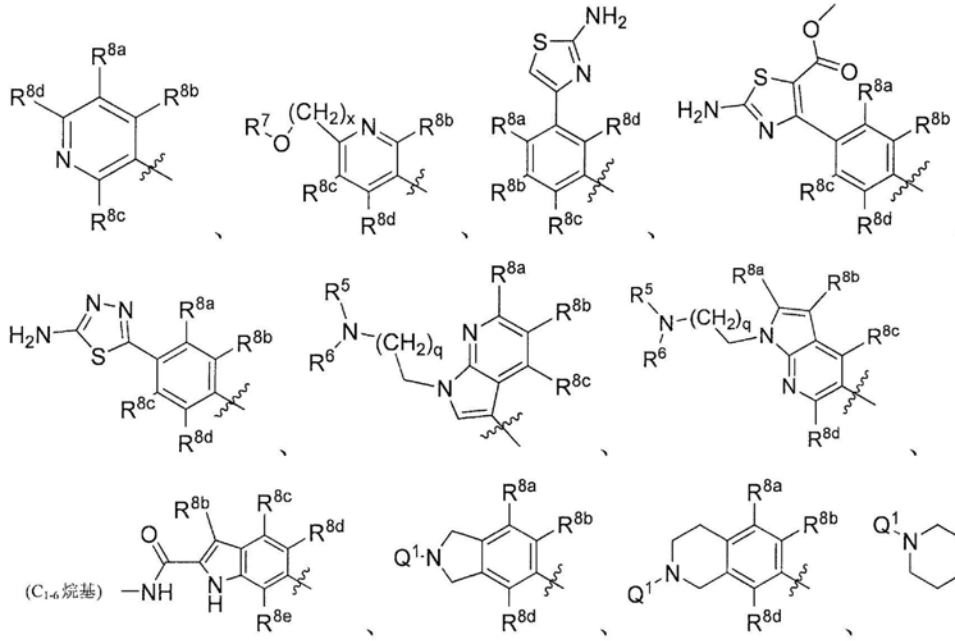
(I)

，其中：X^1选自CR^{4a}和N；X^2选自CR^{4b}和N；X^3选自CR^{4c}和N；

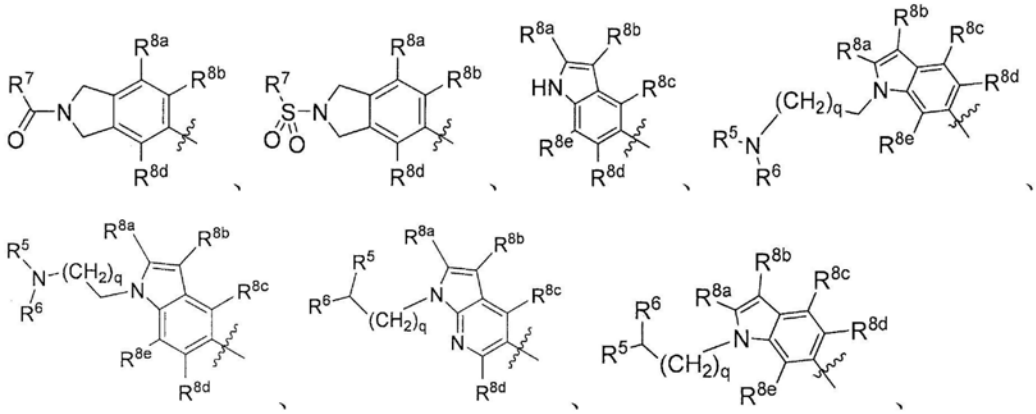
[0015] R^1选自、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

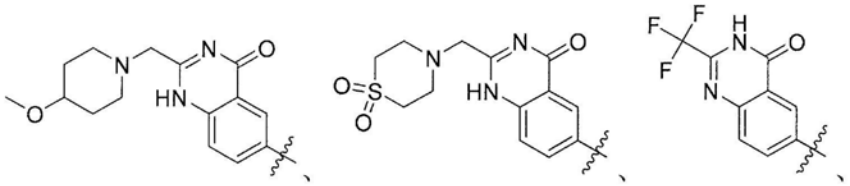
[0016] 

[0017] 



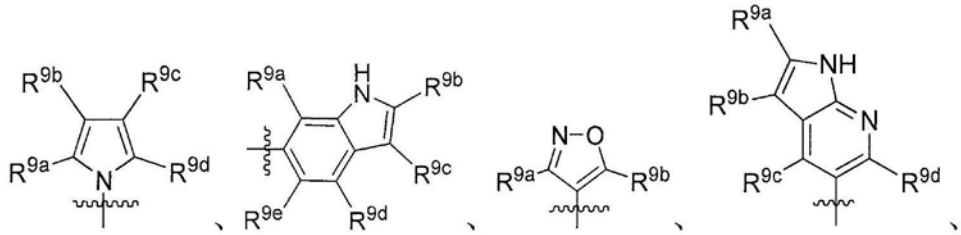
[0018]

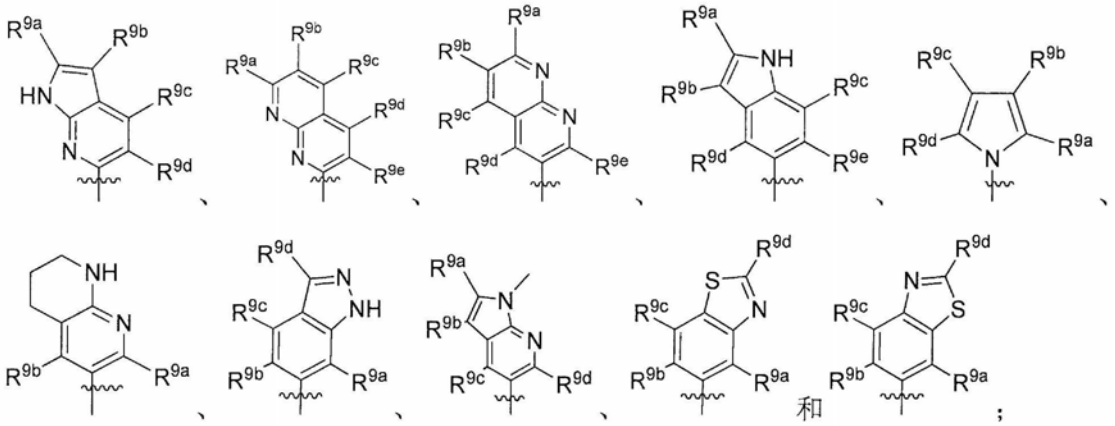




和 ；

[0019] R^2选自





[0020] R^3选自$-CO_2R^{4d}$、$-C(=O)NH-S(=O)_2NR^5R^6$、$-S(=O)_2NHC(=O)R^7$、$-NHS(=O)_2R^7$和1H-四唑-5-基；

[0021] R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自独立地选自F、Cl、Br、I和H；

[0022] R^{4d}选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

[0023] R^5选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

[0024] R^6选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；或R^5和R^6与它们连接的原子一起形成3-、4-、5-或6-元环，所述3-、4-、5-或6-元环任选地包含选自以下的单元：氧、硫、SO、SO_2、CF_2、NH、N(C_{1-6}烷基)、N(C_{3-7}支链烷基)、N(C_{3-6}环烷基)、N(杂芳基)、NCO(C_{1-6}烷基)、NCO(C_{1-6}支链烷基)、NCO(C_{3-6}环烷基)、NCO_2(C_{1-6}烷基)、NCO_2(C_{1-6}支链烷基)、NCO_2(C_{3-6}环烷基)、NCON(C_{1-6}烷基)$_2$、SO_2NH_2、NSO_2(C_{1-6}烷基)、NSO_2(C_{3-6}支链烷基)、NSO_2(C_{3-6}环烷基)和NSO_2芳基；

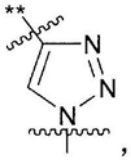
[0025] R^7选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基、任选取代的C_{3-6}支链烷基、C_{1-6}卤代烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的杂芳基和$-CH(R^5)(R^6)$；

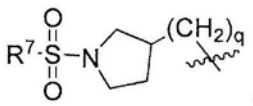
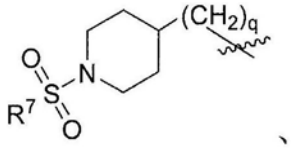
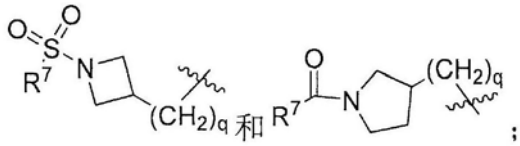
[0026] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}和R^{8e}各自独立地选自H、卤素、羟基、CN、任选取代的C_{1-6}直链烷基、任选取代的C_{3-6}支链烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0027] R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}和R^{9e}各自独立地选自H、卤素、任选取代的C_{1-6}直链烷基、C_{1-6}烷氧基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

[0028] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{1-6}支链烷基；

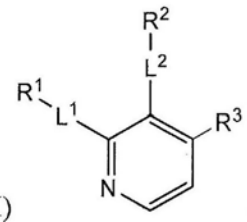
[0029] L^1选自$-C\equiv C-$、$-CH=CH-$和$-(CH_2)_n-$；

[0030] L^2选自NH、$(CH_2)_m$和，其中“**”表示R^2的结合点；

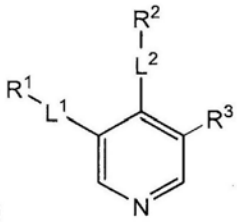
[0031] Q^1选自任选取代的苄基、$-COR^7$、$-SO_2R^7$、、、和；

[0032] n为0、1、2或3;m为0、1、2或3;q为1、2、3或4;并且x为0、1、2或3。

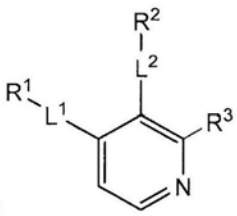
[0033] 在某些实施方式中,化合物是选自以下的式的至少一种化合物:



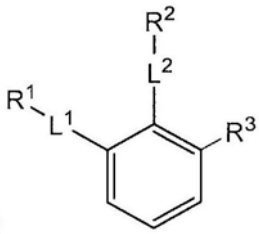
式(II)；



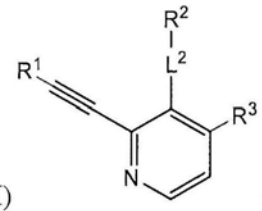
式(III)；



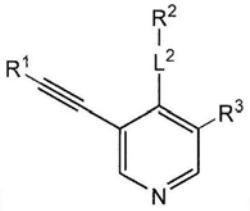
式(IV)；和式



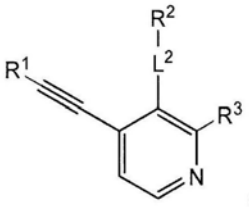
式(V)。在某些实施方式中,化合物是选自以下的式的至少一种化合物:



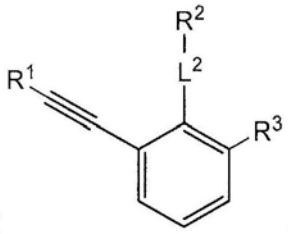
式(VI)；



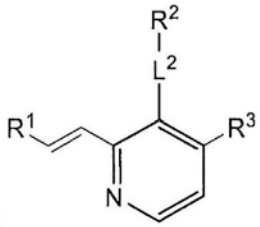
式(VII)；



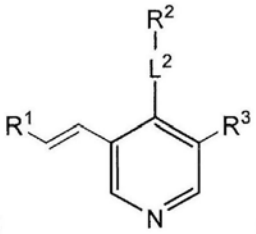
式(VIII)；



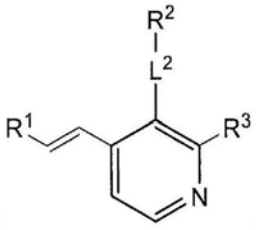
和式(IX)。在某些实施方式中,化合物是选自以下的式的至少一种化合物:



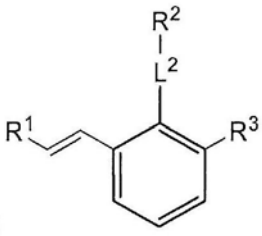
式(X)；



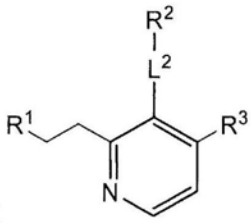
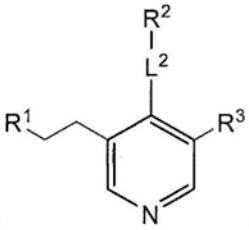
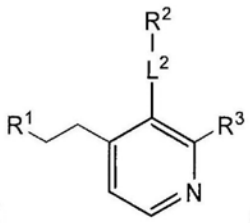
式(XI)；

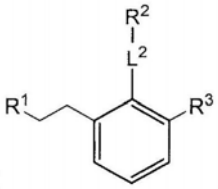
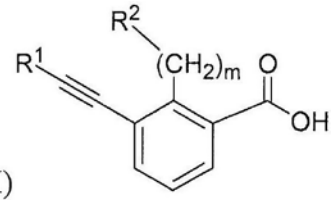


式(XII)；



和式(XIII)。

合物：式(XIV)；式(XV)；式(XVI)；

和式(XVII)。在某些实施方式中，化合物是式(XVIII)的化合物。

[0034] 在某些实施方式中，R^1是选自以下的至少一种：4-乙酰氨基苯基；4-(氨基甲基)苯基；4-氨基苯基；4-{8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}苯基；3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基；4-{[(2-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基；4-{[(4-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基；4-(3-氯-4-氟苯磺酰胺基)苯基；2,4-二氟苯基；4-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]苯基；4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基甲酰基}苯基；4-({[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}甲基)苯基；1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；4-[(二甲基氨基)甲基]苯基；4-[(1,1-二氧-1λ^6-硫杂环己烷(thian)-4-基)氧基]苯基；4-[(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)甲基]苯基；4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基；4-氟-3-(噁烷-4-基氧基)苯基；4-氟苯基；4-{[(2-氟苯基)甲酰胺基]甲基}苯基；4-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]苯基；4-{[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]甲基}苯基；4-[(4-羟基哌啶-1-基)甲基]苯基；4-甲磺酰氨基苯基；3-(3-甲磺酰氨苯基)苯基；4-(4-甲氧基苯-磺酰胺基)苯基；4-{[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]甲基}苯基；4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基]苯基；4-甲氧基苯基；4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]苯基；4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基；4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基；2-甲基-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基；3-(吗啉-4-基甲基)苯基；4-(吗啉-4-基甲基)苯基；1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；1,8-萘啶-2-基；4-(噁烷-4-基甲氧基)苯基；4-[2-(噁烷-4-基)乙氧基]苯基；4-(噁烷-4-基氧基)苯基；4-(噁烷-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基；4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基；苯基4-[(苯基甲酰胺基)甲基]苯基；4-(哌嗪-1-羰基)苯基；4-(吡啶-3-酰胺基)苯基；2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基；和4-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基。

[0035] 在某些实施方式中，R^2选自1,3-苯并噻唑-5-基；5-氟-吲哚-6-基；7-氟-吲哚-6-基；吲哚-6-基；2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基；1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基；1,8-萘啶-2-基；1,8-萘啶-3-基；和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。

[0036] 在某些实施方式中，化合物是选自以下的至少一种：2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸；3-[3-乙酰氨基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸；3-[4-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-

3-基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸;3-{2-[3-(3,3-二甲基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸;3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸;3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基1-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-基乙炔基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸;3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-6-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基氧基甲基)-苯乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-异丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(1-氧-六氢-1λ^4-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸;3-[3-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(2-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸;3-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[1-(4-乙氧基-2-甲基-丁基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[7-氟-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-7-氟-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-1)-苯甲酸;3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(7-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(6-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-5-基乙炔

基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-((4-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-((3-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(噁唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((3-甲氧基-4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸;3-((3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-((4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-((4-((4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-((3-羟基-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-((4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-3-羟基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸;3-((4-((1-乙酰哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-((2-乙酰异吲哚啉-5-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;3-((2-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;3-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-

((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸;3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(3-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(3-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(4-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-苯氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-[4-(2-氟-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(吡啶-3-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(3-氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(2-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(嘧啶-5-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(3-甲磺酰氨基苯基)苯基]乙炔基}苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[2-(丙基氨基甲酰基)-1H-吲哚-6-基]乙炔基}苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)苯基]乙炔基}苯甲酸;3-{2-[3-氰基-4-(噁烷-4-基氧基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-[2-(3-{[4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-(2-{4-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]苯基}乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-{2-[3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]乙炔基}苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[4-(噁烷-4-羰基)苯基]乙炔基}苯甲酸;2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-苯并噻唑-6-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-苯并噻唑-5-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-(5-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-(6-氟-1H-吲哚-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-[1,8]萘啶-3-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸;2-[1,8]萘啶-2-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸;3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-苯甲酸;2-(4-甲氧基-1H-吲哚-6-基)-3-(2-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(2-(4-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-(4-氨基-3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(螺[2H-1-苯并吡喃-2,1’-4-哌啶-1-叔丁基羧酸酯]-4(3H)-酮)乙炔基)苯甲酸;3-(2-(3-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(2-(4-(5-(甲氧基羰基)-2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(2-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(2-(4-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-氨

基-4-{4-[3-羧基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯基乙炔基]-苯基}-噻唑-5-羧酸;3-(2-(4-(2-氨基噁唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-(2-(1,4-二氢-2-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-(2-(1,4-二氢-2-((4-硫代吗啉-1,1二氧化物-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-(2-(2-(三氟甲基)-3,4-二氢-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;3-(2-(3,4-二氢-3-(2-甲氧基乙基)-4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲氧基-6-甲基-苯基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-{3-[4-(1,1-二氧-1-硫代吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;3-(4-氟-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;3-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-硫代吗啉-4-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-(4-{[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-基甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-羟基甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-(4-二甲基氨基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(3,3-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(4-环己基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸;3-[4-(4-苯磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{4-[(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-环戊基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-1-基甲

基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2,3,5,6-四氢-[1,2']二吡嗪基-4-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸;3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲唑基-6-基)-苯甲酸;3-[2-氟-4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基甲基)-2-氟-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(4-环丙烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基乙炔基}-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺;2-(1H-吲哚-6-基)-N-(甲基磺酰基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺;6-[2-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-6-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吲哚;3-[4-(苯甲酰基氨基-甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(4-氧-环己烷羰基)-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氧-环己基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;2-(1H-吲唑基-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸;和2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氨磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。

[0037] 在某些实施方式中,药物组合物进一步包含至少一种另外的抗病毒和/或抗癌剂。

[0038] 在某些实施方式中,方法包括施用给对象治疗有效量的本发明的至少一种化合物和/或组合物。

[0039] 在某些实施方式中,疾病或障碍选自以下的至少一种:癌症、感染性单核细胞增多

症、慢性疲乏综合征、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和类风湿性关节炎。

[0040] 在某些实施方式中，癌症选自以下的至少一种：鼻咽癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma)、肝脾T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、网状内皮组织增殖、网状细胞过多症(reticulosis)、小神经胶质细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、结外T/NK淋巴瘤/血管中心性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴结瘤、黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmactic lymphoma)、结节边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、血管免疫母细胞性淋巴结病、平滑肌肉瘤、X-连锁性淋巴组织增生性疾病、移植后淋巴增生性障碍、霍奇金淋巴瘤和乳腺癌。

[0041] 在某些实施方式中，将化合物通过选自以下的至少一种途径施用给对象：口服、鼻部、吸入、局部、颊部、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌内、皮下、透皮、硬膜外、气管内、耳部、眼内、鞘内和静脉内途径。在其它实施方式中，化合物作为进一步包含至少一种药学可接受载体的药物组合物的部分而被施用。

[0042] 本发明的详细描述

[0043] 本发明部分涉及新型EBNA1抑制剂以及包含其的组合物的出乎意料的发现。本发明的化合物和组合物可用于治疗和/或预防：由EBNA1活性引起的疾病或障碍、与EBNA1活性有关的疾病或障碍、EBV感染、与EBV感染有关的疾病或障碍、裂解性EBV感染、潜伏性EBV感染、与裂解性EBV感染有关的疾病或障碍和与潜伏性EBV感染有关的疾病或障碍。

[0044] 定义

[0045] 在整个描述中，在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下，或者在过程被描述为具有、包括或包含特定的过程步骤的情况下，考虑本教导的组合物也基本上由所述组分组成或由所述组分组成，以及本教导的方法也基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。

[0046] 在本申请中，在元素或组分被认为包含在和/或选自所述元素或组分的列表的情况下，应该理解，该元素或组分可以是所述元素或组分中的任一种，并且可以选自所述元素或组分中的两种或更多种。

[0047] 如本文所用，除非另有限定，所有技术和科学术语一般具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同的含义。一般，本文所使用的命名和有机化学、病毒学、生物化学和药物科学中的实验室程序是本领域所熟知和常用的。

[0048] 如本文所用，冠词“一个(a或an)”指的是一个或多于一个(即至少一个)冠词的语法对象。举例来说，“一个元素”意为一个元素或多于一个元素。

[0049] 如本文所用，术语“约”将被本领域普通技术人员所理解并且将在某种程度上在其使用的上下文中变化。如本文所用，当涉及可测量值如量、持续时间等时，“约”的意思是涵盖与特定值±20％、±10％、±5％、±1％或±0.1％的变化，因为这种变化适于进行所公开的方法。

[0050] 为了本发明的目的，术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”同样适用于本文所描述的前药剂，包括所有对映体形式、非对映体形式、盐等，并且术语“化合物”、“类似物”和“物质的组合物”在整个本说明书中可互换使用。

[0051] 如本文所用，“疾病”是对象的健康状况，其中对象不能维持稳态，并且其中如果疾病不被改善，则对象的健康持续恶化。

[0052] 如本文所用，对象中的“障碍”是健康状况，其中对象能够维持稳态，但是其中对象的健康状况不如在没有障碍时那样好。不治疗，障碍不一定引起对象的健康状况的进一步下降。

[0053] 如本文所用，术语“EBNA1抑制剂”是指抑制EBNA1的化合物。

[0054] 如本文所用，术语“EBV”是指EB病毒。

[0055] 如本文所用，术语“ED_{50}”或“ED50”是指施用制剂的对象中产生约50％的最大效果的制剂的有效剂量。

[0056] 如本文所用，化合物的“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是足以向施用化合物的对象提供有益效果的化合物的量。

[0057] 本文使用的术语“说明材料”包括在试剂盒中的出版物、记录、图表或任何其它可用于传达本发明组合物和/或化合物的有用性的表达媒介。试剂盒的说明材料可以例如附至含有本发明的化合物和/或组合物的容器，或者与含有化合物和/或组合物的容器一起运输。可选地，说明材料可以与容器分开运输，意图是接受者合作地使用说明材料和化合物。说明材料的递送可以例如通过出版物或其他传达试剂盒有用性的表达媒介的物理传递，或者可可选地通过电子传输，例如借助于计算机，诸如通过电子邮件，或从网站下载而实现。

[0058] 化合物对于细胞或组织的术语“低毒性”，如本文所用，是指化合物对于细胞或组织的CC_{50}(对50％细胞具有细胞毒性的浓度)为50μM或更低。在某些实施方式中，这些特征确保了这些化合物不会影响患者的健康细胞，并且允许更有效的治疗。

[0059] 如本文所用，术语“药物组合物”或“组合物”是指可用于本发明的至少一种化合物与药学可接受载体的混合物。药物组合物有助于施用化合物至对象。

[0060] 如本文所用，术语“药学可接受”是指这样的材料，如载体或稀释液，其不废除可用于本发明的化合物的生物活性或性质，并且是相对无毒的，即，可将材料施用于对象，而不引起不期望的生物学效果或以有害的方式与任意其中被包含的组合物的组分相互作用。

[0061] 如本文所用，术语“药学可接受载体”意为药学可接受的材料、组合物或载体，如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释液、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料，其涉及在对象体内运载或运送可用于本发明的化合物或运载或运送可用于本发明的化合物至对象，以便其可执行其预期的功能。一般来说，这种构筑物被从一个器官或身体的部分运载或运送至另一个器官或身体的部分。每个载体必须是“可接受的”，意思是与制剂的其它成分——包括可用于本发明的化合物——相容，并且对对象无害。一些可充当药学可接受载体的材料的实例包括：糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉类，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂类，如可可油和栓蜡；油类，如花生油、棉花籽油、红花油、麻油、橄榄油、玉米油和豆油；二醇类，如丙二醇；多元醇类，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯类，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂类，如氢氧化镁和氢氧化铝；表面活性剂；褐藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏液；乙醇；磷酸盐缓冲液；和其它药学制剂中利用的非毒性相容物质。

[0062] 如本文所用，“药学可接受载体”还包括任意和所有包衣、抗菌和抗真菌剂和吸收延缓剂等，其与可用于本发明的化合物的活性相容，并且对于对象是生理可接受的。补充活

性化合物也可被并入组合物中。“药学可接受载体”可进一步包括可用于本发明的化合物的药学可接受盐。可包含于在本发明的实践中使用的药物组合物中的其它另外的成分是本领域已知的并且被描述于例如Remington's Phamaceutical Sciences(Genaro,Ed.,Mack Publishing Co.,985,Easton,PA)中,在此引入其作为参考。

[0063] 如本文所用,语言“药学可接受盐”是指制备自药学可接受非毒性酸和碱的所施用的化合物的盐,所述药学可接受非毒性酸和碱包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、其溶剂化物、水合物和包合物。

[0064] 如本文所用的术语“预防(prevent、preventing或prevention)”意为避免或延缓对象中与疾病或病况有关的症状的发生,所述对象在施用剂或化合物开始的时候并未发展这种症状。疾病、病况和障碍在本文中可交换使用。

[0065] 如本文所用,“患者”或“对象”可为人或非人哺乳动物或鸟。非人哺乳动物包括,例如,牲畜和宠物,如绵羊、牛、猪、犬、猫和鼠哺乳动物。在某些实施方式中,对象是人。

[0066] 如本文所用的术语“治疗(treat、treating或treatment)”意为凭借施用剂或化合物至对象降低被对象所经历的疾病或病况的症状的频率或严重性。

[0067] 如本文所用,除非另有所指,单独或作为取代基的部分使用的“烷基”和“脂肪族”是指具有1至20个碳原子或此范围内任意数目(例如1至6个碳原子或1至4个碳原子)的直链和支链碳链。指定数目的碳原子(例如C_{1-6})应独立地指烷基部分中的碳原子数目或指更大的含烷基取代基的烷基部分。烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。烷基基团可以被任选地取代。取代的烷基基团的非限制性实例包括羟基甲基、氯甲基、三氟甲基、氨基甲基、1-氯乙基、2-羟基乙基、1,2-二氟乙基、3-羧基丙基等。在具有多个烷基基团的取代基如$(C_{1-6}烷基)_2$氨基中,烷基基团可为相同或不同的。

[0068] 术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基基团如上所定义。烷氧基基团可任选地进行取代。术语C_3-C_6环烷氧基是指包含3至6个碳原子和至少一个氧原子的环(例如,四氢呋喃、四氢-2H-吡喃)。C_3-C_6环烷氧基基团可任选地进行取代。

[0069] 其中单独或作为其它基团的部分使用的术语“芳基”在本文中被限定为6个碳成员的非饱和、芳香族单环或10至14个碳成员的非饱和、芳香族多环。芳基环可以是,例如,苯基或萘基环,其均任选取代有能够替换一个或多个氢原子的一个或多个部分。芳基基团的非限制性实例包括:苯基、亚萘-1-基、亚萘-2-基、4-氟苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、2-氨基-4-氟苯基、2-(N,N-二乙基氨基)苯基、2-氰基苯基、2,6-二-叔丁基苯基、3-甲氧基苯基、8-羟基亚萘-2-基、4,5-二甲氧基亚萘-1-基和6-氰基-亚萘-1-基。芳基基团还包括,例如,与一个或多个饱和或部分饱和碳环稠合的苯基或萘基环(例如,双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、2,3-二氢化茚基(indanyl)),其可以在芳香族和/或饱和或部分饱和环的一个或多个碳原子处进行取代。

[0070] 术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指基团-烷基-芳基,其中烷基和芳基基团如本文所限定。本发明的芳烷基基团可任选取代。芳基烷基基团的实例包括,例如,苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、苏基甲基等。

[0071] 如本文所用,单独或作为其它基团的部分使用的“环烷基”是指包含非芳香族碳的环,包括环化的烷基、烯基和炔基基团,例如,具有3至14个环碳原子,优选3至7或3至6个环

碳原子，或甚至3至4个环碳原子，并且任选地包含一个或多个(例如，1、2或3个)双键或三键。环烷基基团可以是单环(例如，环己基)或多环(例如，包含稠合、桥接和/或螺环体系)，其中碳原子位于环体系的内部或外部。环烷基基团的任意适合环位置可以共价连接至所限定的化学结构。环烷基环可以被任选地取代。环烷基基团的非限制性实例包括：环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、萘烷基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢戊搭烯基(octahydropentalenyl)、八氢-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基、十氢薁基；双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-芴基。术语“环烷基”还包括为双烃环的碳环，其非限制性实例包括，双环-[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、1,3-二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.2]辛烷基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0072] “卤代烷基”旨在包括支链和直链饱和脂肪族烃基团，其具有指定数目的碳原子，经一个或多个卤素取代。卤代烷基基团包括全卤代烷基基团，其中烷基基团的所有氢已被卤素代替(例如，$-CF_3$、CF_2CF_3)。卤代烷基基团可以任选地被除了卤素的一个或多个取代基取代。卤代烷基基团的实例包括，但不限于，氟甲基、二氯乙基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基基团。

[0073] 如本文所用，术语“卤素”应意为氯、溴、氟和碘。

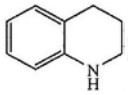
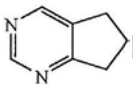
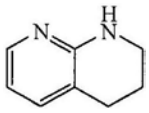
[0074] 单独或作为其它基团的部分使用的术语“杂芳基”在本文被定义为一个或多个具有5至20个原子的环，其中至少一个环中的至少一个原子是选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子，并且其中进一步包括杂原子的环的至少一个为芳香族。在包括两个或更多个稠合环的杂芳基基团中，承载非杂原子的环可为碳环(例如，6,7-二氢-5H-环戊嘧啶)或芳基(例如，苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基)。示例性杂芳基基团具有5至14个环原子并且包含1至5个独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的环杂原子。杂芳基基团中的一个或多个N或S原子可以被氧化。杂芳基基团可以被取代。包括单环的杂芳基环的非限制性实例包括：1,2,3,4-四唑基、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、三嗪基、噻唑基、1H-咪唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、2-苯基嘧啶基、吡啶基、3-甲基吡啶基和4-二甲基氨基吡啶基。包含两个或更多个稠合环的杂芳基环的非限制性实例包括：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、噌啉基、萘啶基、菲啶基、7H-嘌呤基、9H-嘌呤基、6-氨基-9H-嘌呤基、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、苯并[d]噻唑基、1H-吲哚基、4,5,6,7-四氢-1-H-吲哚基、喹喔啉基、5-甲基喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基、8-羟基-喹啉基和异喹啉基。

[0075] 单独或作为其它基团的部分使用的术语“杂环的”和/或“杂环”和/或“杂环基”在本文被限定为一个或多个具有3至20个原子的环，其中至少一个环中的至少一个原子是选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子，并且其中进一步包括杂原子的环为非芳香族。在包括两个或更多个稠合环的杂环基团中，承载非杂原子的环可为芳基(例如，吲哚啉基、四氢喹啉基、苯并二氢吡喃基)。示例性杂环基团具有3至14个环原子，其中1至5个是独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子。杂环基团中的一个或多个N或S原子可以被氧化。杂环基团可以被任选地取代。

[0076] 具有单环的杂环单元的非限制性实例包括：双吖丙啶基、吖丙啶基、尿唑基、氮杂

环丁烷基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、噁噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、乙内酰脲基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶-2-酮基(戊内酰胺)、2,3,4,5-四氢-1H-吖庚因基、2,3-二氢-1H-吲哚和1,2,3,4-四氢-喹啉。具有两个或更多个环的杂环单元的非限制性实例包括:六氢-1H-吡咯里嗪基(pyrrolizinyl)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、吲哚啉基、异吲哚啉基和十氢-1H-环辛[b]吡咯基。

[0077] 除非另有所指,当两个取代基一起形成具有指定数目的环原子的环(例如,R^2和R^3与它们结合的氮(N)一起形成具有3至7个环成员的环)时,环可以具有碳原子和任选地一个或多个(例如,1至3个)另外的独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子。环可以是饱和或部分饱和的并且可以被任选地取代。

[0078] 为了本发明的目的,稠合环单元,以及螺环、双环等——其包含单个杂原子——将被认为属于对应于含杂原子环的环家族。例如,为了本发明的目的,具有式:的1,2,3,4-四氢喹啉被认为是杂环单元。为了本发明的目的,具有式:的6,7-二氢-5H-环戊嘧啶被认为是杂芳基单元。当稠合环单元在饱和和芳基环两者中包含杂原子时,芳基环将占主导地位,并决定环所属类别的类型。例如,为了本发明的目的,具有式:的1,2,3,4-四氢-[1,8]萘啶被认为是杂芳基单元。

[0079] 每当术语或其前缀词根的任一个出现在取代基的名称中时,该名称就被解释为包含了本文提供的那些限制。例如,每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根的任一个出现在取代基的名称中时(例如,芳基烷基、烷基氨基),该名称就被解释为包含上面对于“烷基”和“芳基”所给出的限制。

[0080] 术语“取代”在整个说明书中使用。术语“取代”在本文被定义为这样的部分:不论无环还是有环,其具有被如本文下面所限定的取代基或若干(例如,1至10个)取代基所替换的一个或多个氢原子。取代基能够同时替换单个部分的一个或两个氢原子。此外,这些取代基可以替换两个相邻碳上的两个氢原子以形成所述取代基、新部分或单元。例如,需要单个氢原子替换的取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子替换包括羰基、肟基等。来自相邻碳原子的两个氢原子替换包括环氧等。术语“取代”在整个本说明书中使用以表示部分可以具有一个或多个被取代基替换的氢原子。当部分被描述为“取代”时,任意数目的氢原子可被替换。例如,二氟甲基是取代的C_1烷基;三氟甲基是取代的C_1烷基;4-羟基苯基是取代的芳香族环;(N,N-二甲基-5-氨基)辛基是取代的C_8烷基;3-胍基丙基是取代的C_3烷基;和2-羧基吡啶基是取代的杂芳基。

[0081] 本文所限定的可变基团,例如,本文所限定的烷基、环烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、杂环和杂芳基基团——不论单独或作为其它基团的部分使用——可以被任选地取代。任选取代的基团将如此表示。

[0082] 以下是可以取代部分上的氢原子的取代基的非限制性实例:卤素(氯(Cl)、溴

(Br)、氟(F)和碘(I))、-CN、-NO_2、氧代(=O)、-OR^{11}、-SR^{11}、-$N(R^{11})_2$、-$NR^{11}C(O)R^{11}$、-SO_2R^{11}、-SO_2OR^{11}、-$SO_2N(R^{11})_2$、-$C(O)R^{11}$、-$C(O)OR^{11}$、-$C(O)N(R^{11})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-14}环烷基、芳基、杂环或杂芳基,其中烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环和杂芳基基团的每个被1-10(例如,1-6或1-4)个独立地选自卤素、-CN、-NO_2、氧代和R^{11}的基团任选地取代;其中R^{11},在每种情况下,独立地是H、-OR^{12}、-SR^{12}、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$、-SO_2R^{12}、-$S(O)_2OR^{12}$、-$N(R^{12})_2$、-$NR^{12}C(O)R^{12}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、环烷基(例如,C_{3-6}环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或两个R^{11}单元与其键合的原子(一个或多个)一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环具有3至7个环原子;其中R^{12},在每种情况下,独立地是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、环烷基(例如,C_{3-6}环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或两个R^{12}单元与其键合的原子(一个或多个)一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环优选具有3至7个环原子。

[0083] 在某些实施方式中,取代基选自:-OR^{13};例如,-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$;-$C(O)R^{13}$;例如,-$COCH_3$、-$COCH_2CH_3$、-$COCH_2CH_2CH_3$;-$C(O)OR^{13}$;例如,-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_2CH_3$;-$C(O)N(R^{13})_2$;例如、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$;-$N(R^{13})_2$;例如,-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NH(CH_2CH_3)$;卤素:-F、-Cl、-Br和-I;-CH_eX_g;其中X为卤素,m为0至2,e+g=3,例如,-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CCl_3或-CBr_3;-SO_2R^{13};例如,-SO_2H;-SO_2CH_3;-$SO_2C_6H_5$;C_1-C_6直链、支链或环烷基;氰基;硝基;$N(R^{13})C(O)R^{13}$;氧代(=O);杂环;和杂芳基,其中每个R^{13}独立地是H,任选取代的C_1-C_6直链或支链烷基(例如,任选取代的C_1-C_4直链或支链烷基),或任选取代的C_3-C_6环烷基(例如任选取代的C_3-C_4环烷基);或两个R^{13}单元可以一起形成包含3-7个环原子的环。在某些方面,每个R^{13}独立地是H、被卤素或C_3-C_6环烷基任选地取代的C_1-C_6直链或支链烷基或C_3-C_6环烷基。

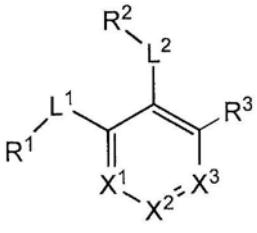
[0084] 当任何变量在任何组成或任何式中出现一次以上时,其每次出现的定义与其所有其它出现时的定义无关(例如,在$N(R^{10})_2$中,每个R^{10}可以与其它是相同或不同的)。取代基和/或变量的组合只有当这样的组合导致稳定的化合物时才是允许的。

[0085] 在本说明书中的各个地方,化合物的取代基以群组或范围公开。具体而言,该说明书包括这样的群组和范围的成员的每个单独的子组合。例如,术语"C_{1-6}烷基"具体旨在单独地公开C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

[0086] 贯穿本公开,本发明的各个方面可以以范围的形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,并且不应该被解释为对本发明的范围的不灵活的限制。因此,范围的描述应该被认为是具体公开了所有可能的子范围以及在该范围内的单个数值,和在适当时范围内的数值的部分整数。例如,范围的描述如1至6应被认为已经具体公开了子范围,如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等,以及在该范围内的各个数字,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。不管范围的宽度如何,这都适用。

[0087] 化合物

[0088] 本发明的EBNA1抑制剂包括式(I)的化合物,或其任意对映体、非对映体、互变体、

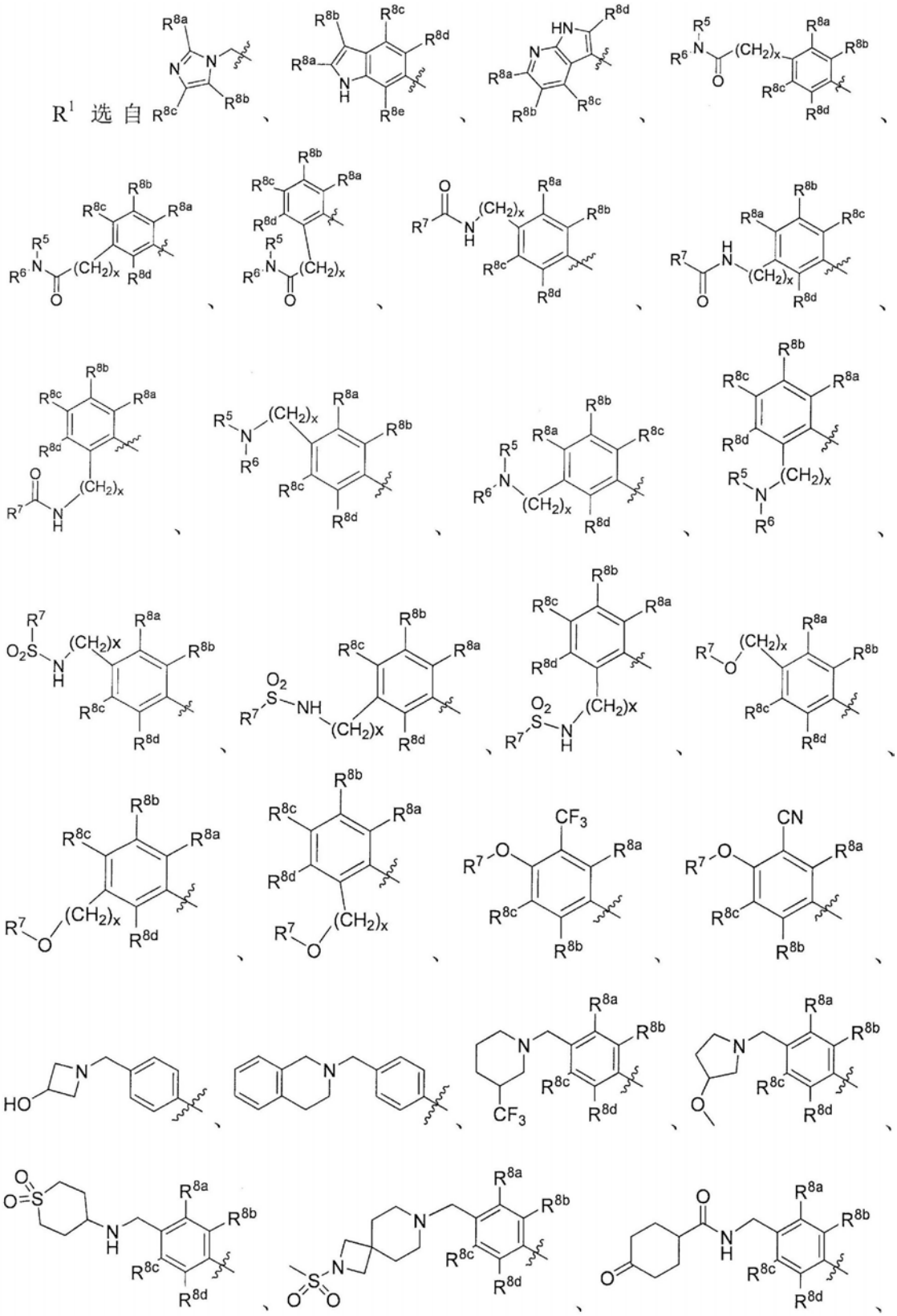
盐和/或溶剂化物： 其中：

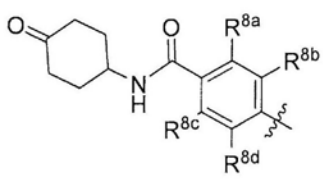
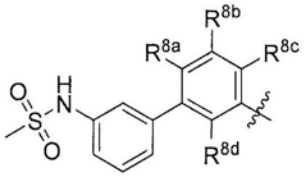
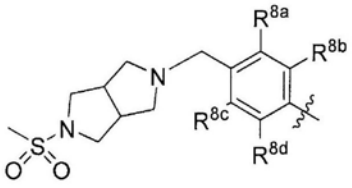
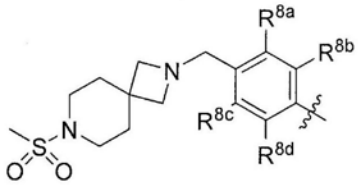
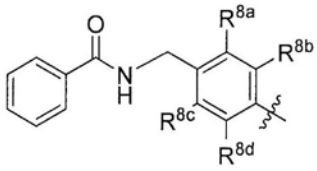
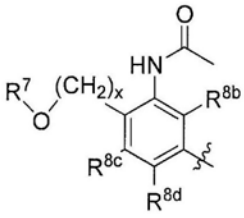
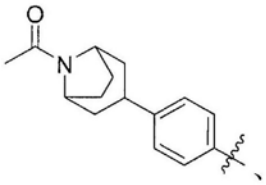
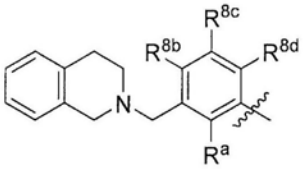
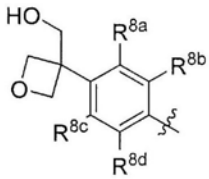
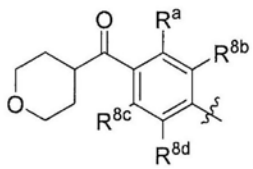
(I)

[0089] X^1选自CR^{4a}和N；

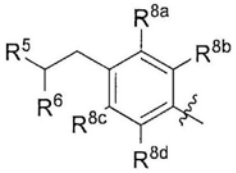
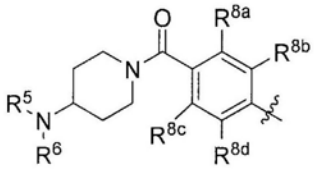
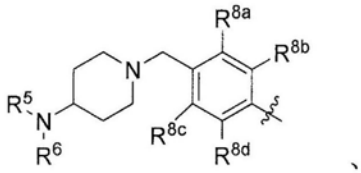
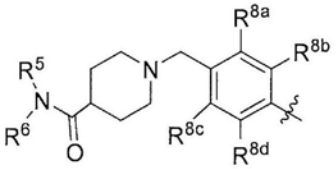
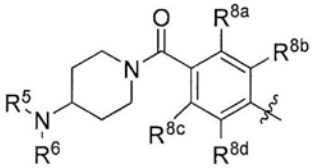
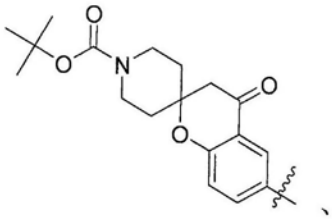
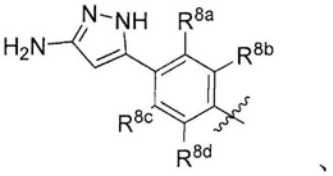
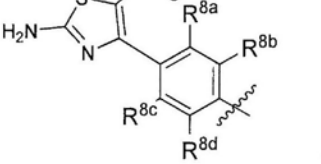
[0090] X^2选自CR^{4b}和N；

[0091] X^3选自CR^{4c}和N；

[0092] R^1 选自 


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0093]

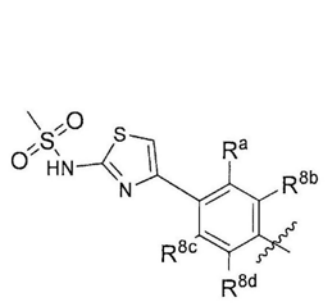
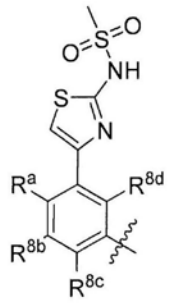
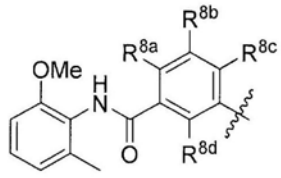
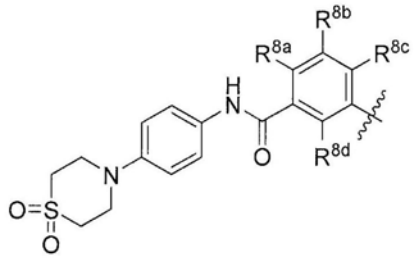
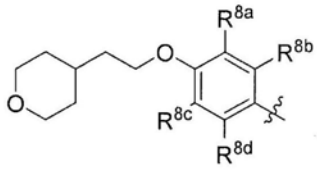
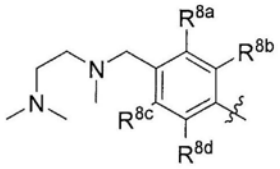
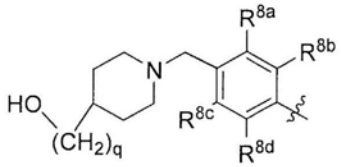
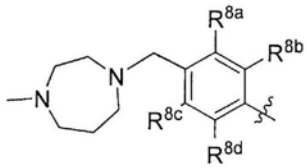
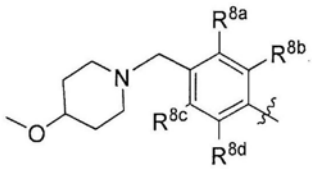

、

、

、

、

、

、

、

、

、

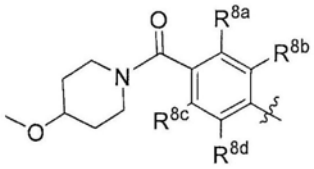
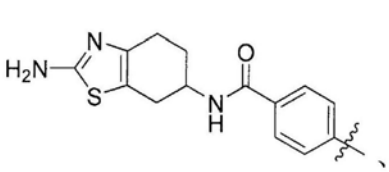
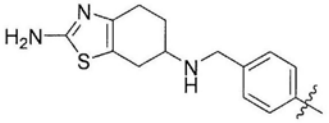
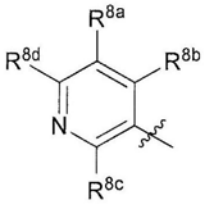
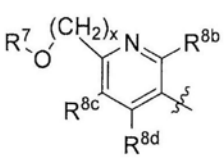
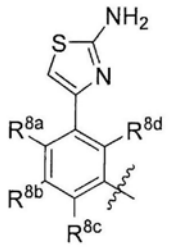
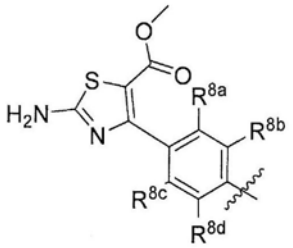
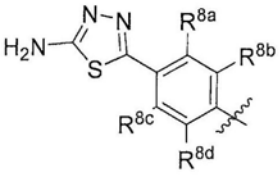
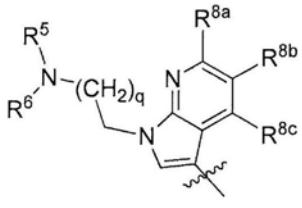
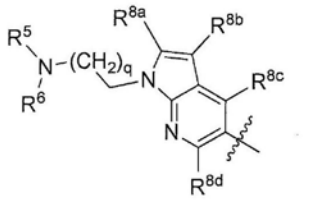
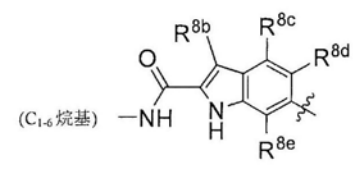
、

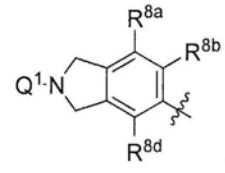
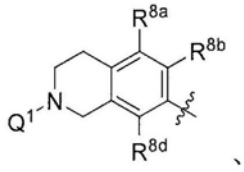
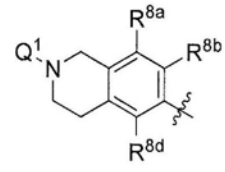
、

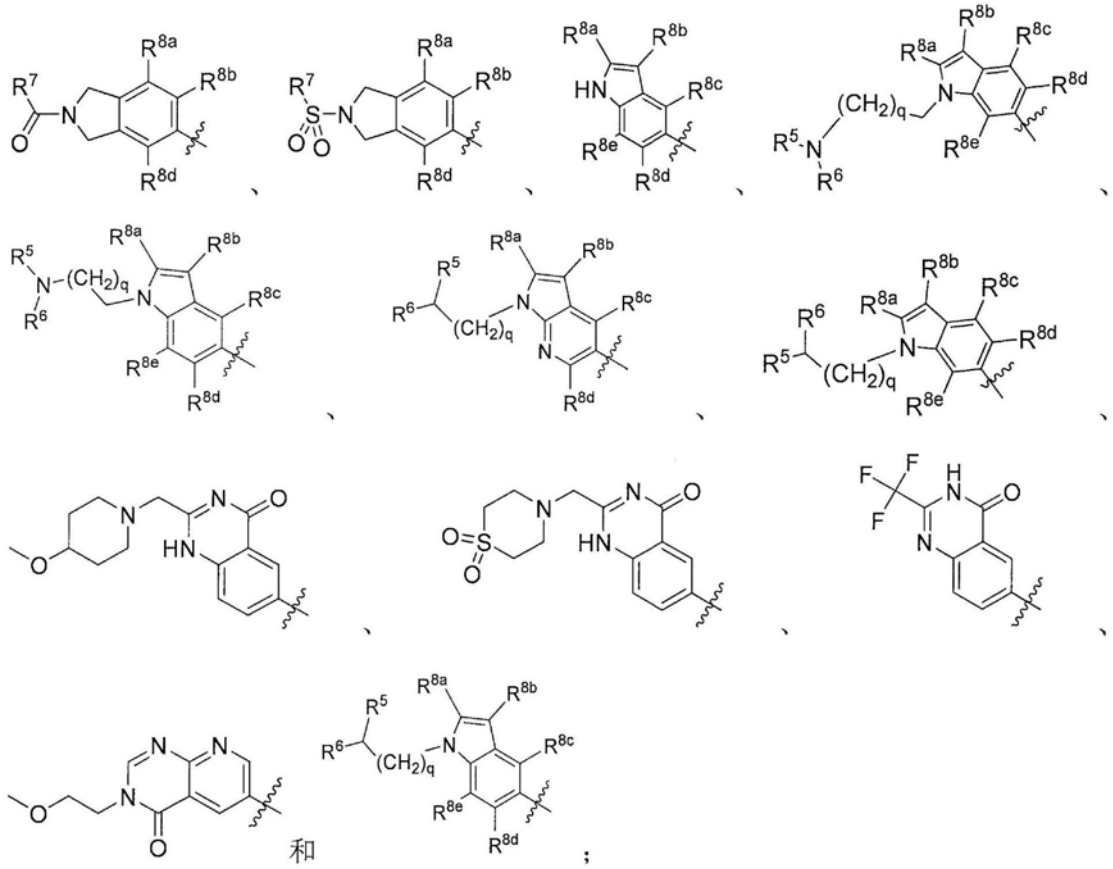
、

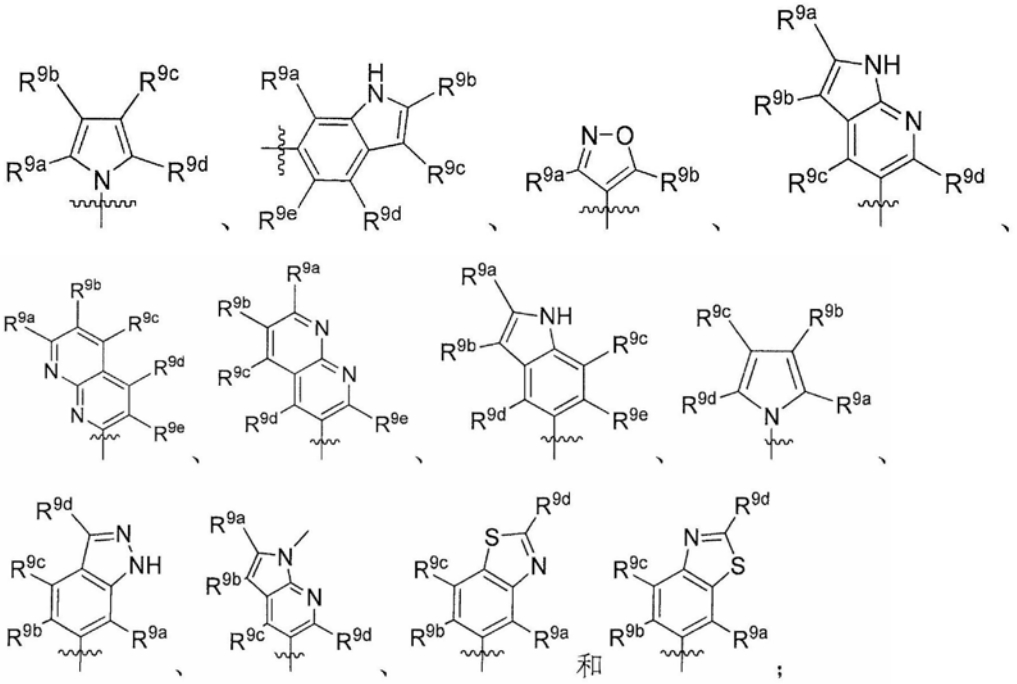

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0094]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0095] 

[0096] R^2选自 

[0097] R^3选自$-CO_2R^{4d}$、$-C(=O)NH-S(=O)_2NR^5R^6$、$-S(=O)_2NHC(=O)R^7$、$-NHS(=O)_2R^7$和1H-四唑-5-基；

[0098] R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自独立地选自氟、氯、溴、碘和H；

[0099] R^{4d}选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

[0100] R^5选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

[0101] R^6选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；或R^5和R^6与它们连接的原子一起形成3-、4-、5-或6-元环，其任选地包含选自以下的单元：氧、硫、SO、SO_2、CF_2、NH、N(C_{1-6}烷基)、N(C_{3-7}支链烷基)、N(C_{3-6}环烷基)、N(杂芳基)、NCO(C_{1-6}烷基)、NCO(C_{1-6}支链烷基)、NCO(C_{3-6}环烷基)、NCO_2(C_{1-6}烷基)、NCO_2(C_{1-6}支链烷基)、NCO_2(C_{3-6}环烷基)、NCON(C_{1-6}烷基)$_2$、SO_2NH_2、NSO_2(C_{1-6}烷基)、NSO_2(C_{3-6}支链烷基)、NSO_2(C_{3-6}环烷基)和NSO_2芳基；

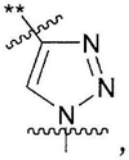
[0102] R^7选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基、任选取代的C_{3-6}支链烷基、C_{1-6}卤代烷基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的杂芳基和-CH(R^5)(R^6)；

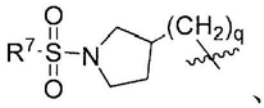
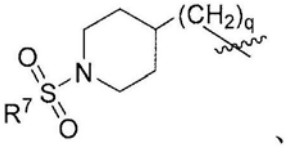
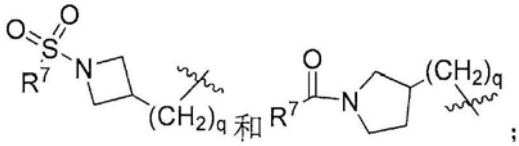
[0103] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}和R^{8e}各自独立地选自H、卤素、羟基、CN、任选取代的C_{1-6}直链烷基、任选取代的C_{3-6}支链烷基和C_{1-6}烷氧基；

[0104] R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}和R^{9e}各自独立地选自H、卤素、任选取代的C_{1-6}直链烷基、C_{1-6}烷氧基和任选取代的C_{3-6}支链烷基；

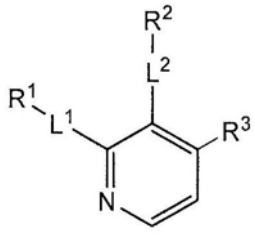
[0105] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自H、任选取代的C_{1-6}直链烷基和任选取代的C_{1-6}支链烷基；

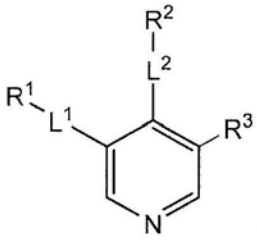
[0106] L^1选自-C≡C-、-CH=CH-和-$(CH_2)_n$-；

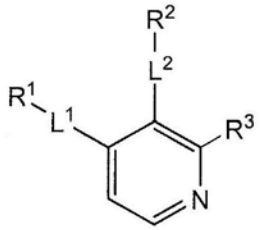
[0107] L^2选自NH、$(CH_2)_m$和其中“**”表示R^2的结合点；

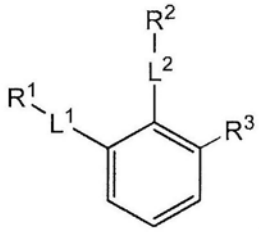
[0108] Q^1选自任选取代的苄基、COR^7、SO_2R^7、、、；

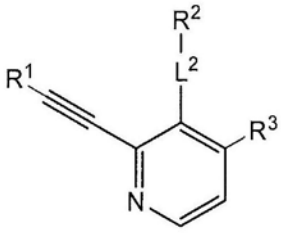
[0109] n为0、1、2或3；m为0、1、2或3；q为1、2、3或4；和x为0、1、2或3。

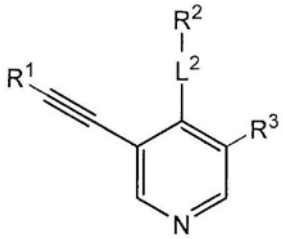
[0110] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(II)：。

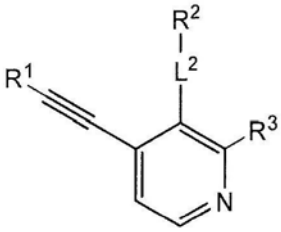
[0111] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(III)：。

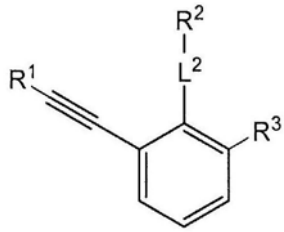
[0112] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(IV)：。

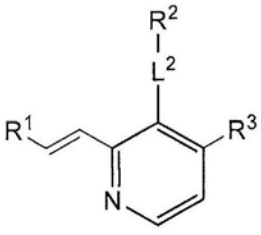
[0113] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(V)：。

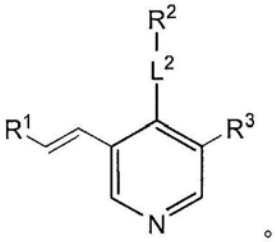
[0114] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(VI)：。

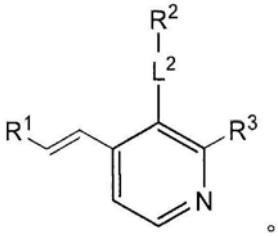
[0115] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(VII)：。

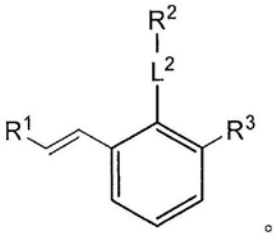
[0116] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(VIII)：。

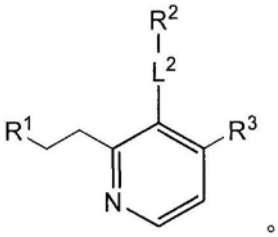
[0117] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(IX)：。

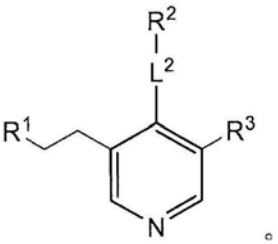
[0118] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(X)：。

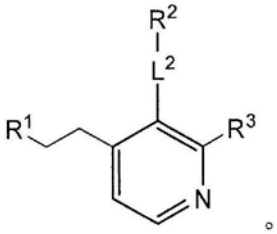
[0119] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XI)：。

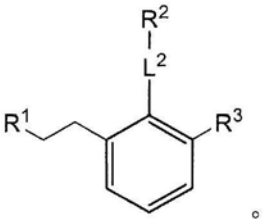
[0120] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XII)：。

[0121] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XIII)：。

[0122] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XIV)：。

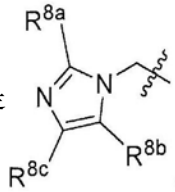
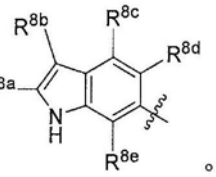
[0123] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XV)：。

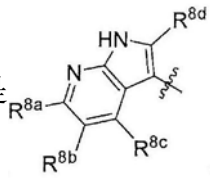
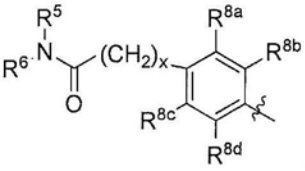
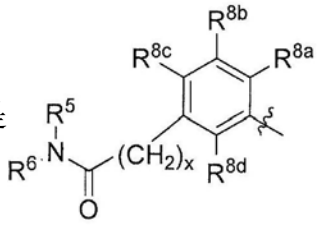
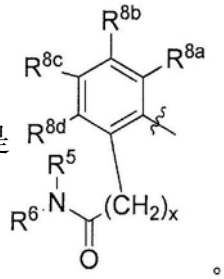
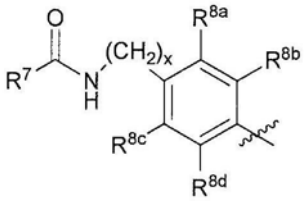
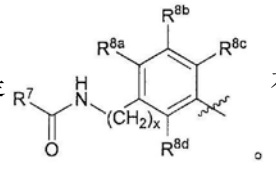
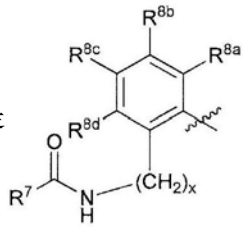
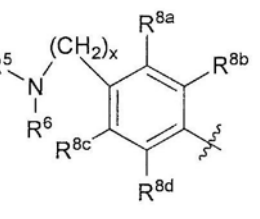
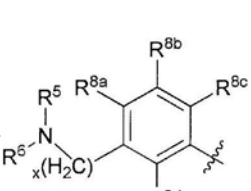
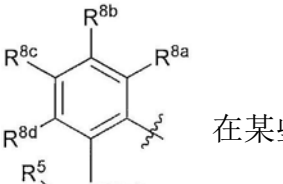
[0124] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XVI)：。

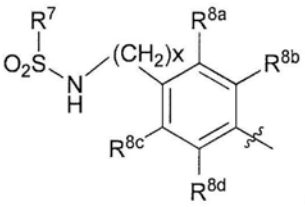
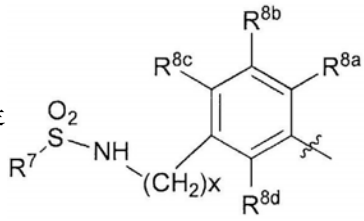
[0125] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XVII)：。

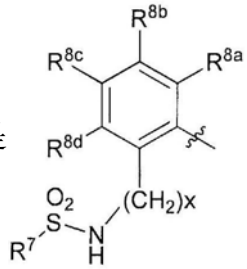
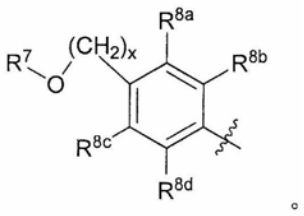
[0126] 在某些实施方式中，X^1是CR^{4a}。在某些实施方式中，X^1是N。在某些实施方式中，X^2是

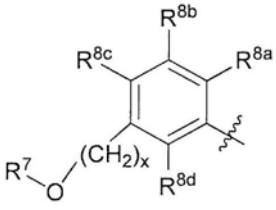
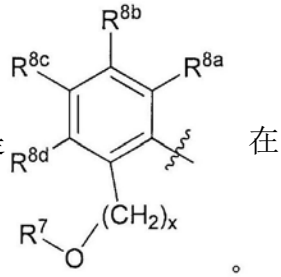
CR^{4a}。在某些实施方式中，X^2是N。在某些实施方式中，X^3是CR^{4a}。在某些实施方式中，X^3是N。在某些实施方式中，R^1进一步是任选取代的苯基。在某些实施方式中，R^1进一步是任选取代的杂芳基。在某些实施方式中，R^1进一步是任选取代的苄基。在某些实施方式中，R^1进一步是任选取代的杂芳基甲基。

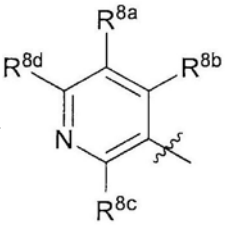
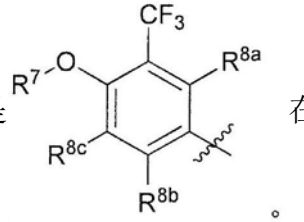
[0127] 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 。

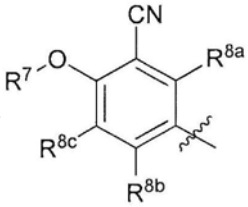
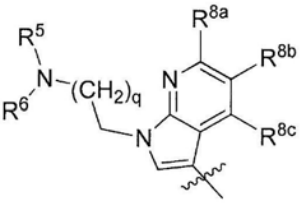
在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某些实

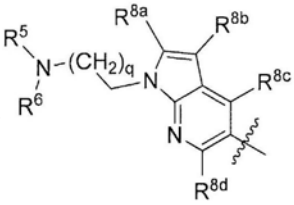
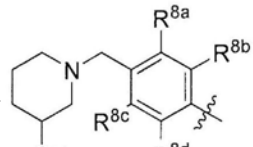
施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是

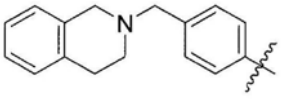
在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是

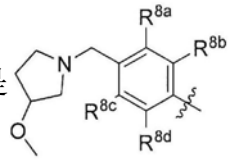
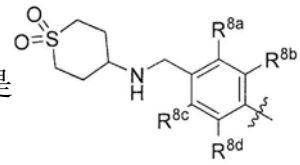
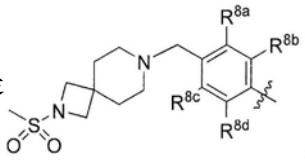
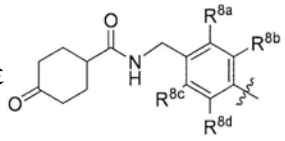
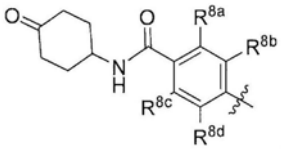
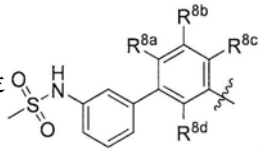
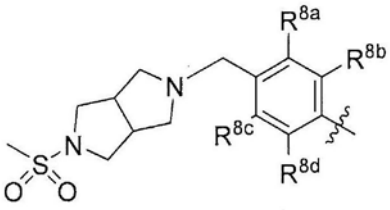
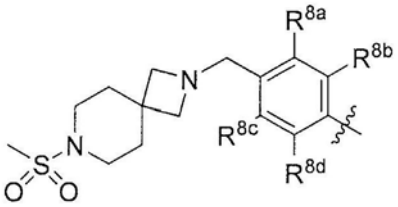
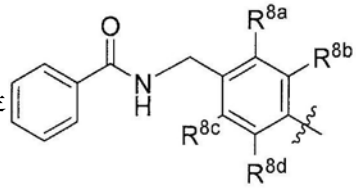
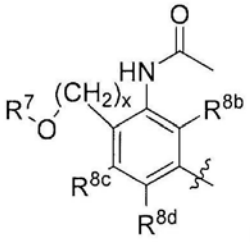
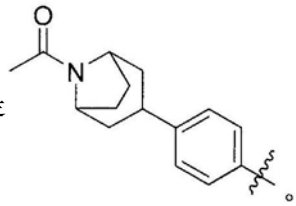
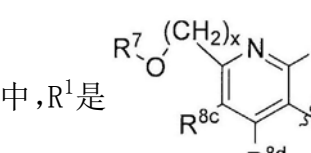
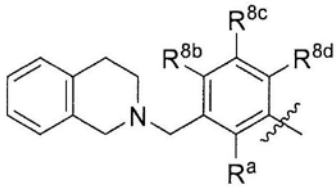
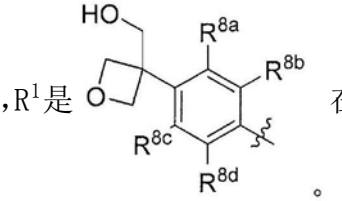
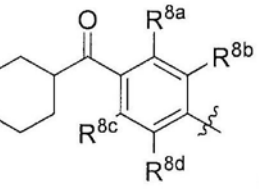
在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在

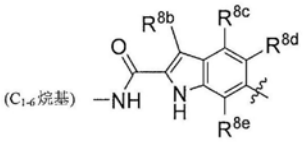
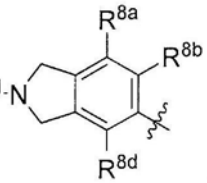
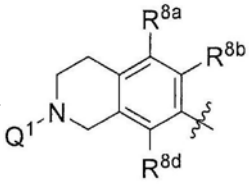
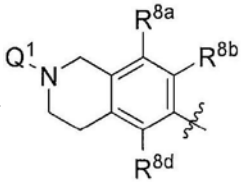
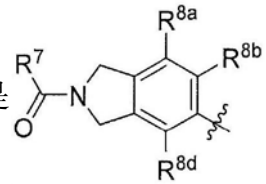
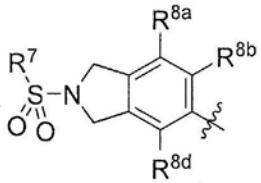
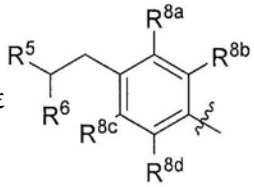
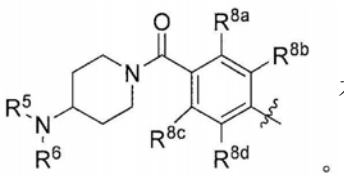
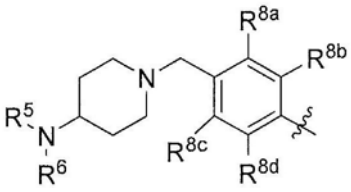
某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在某

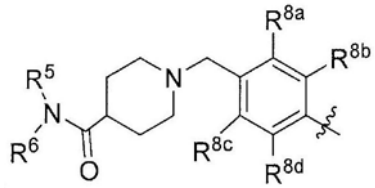
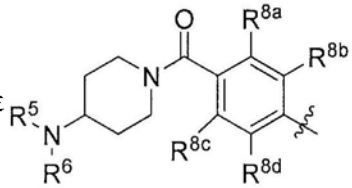
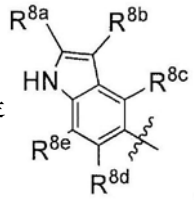
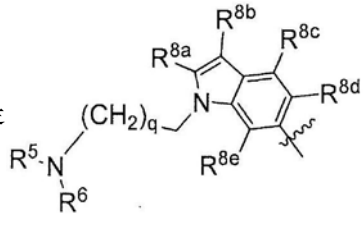
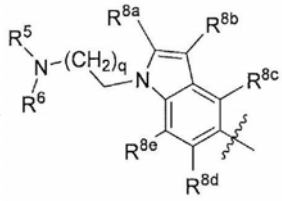
些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是 在

某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是

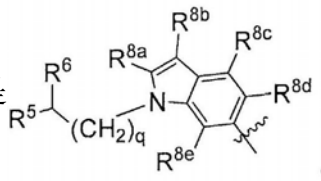
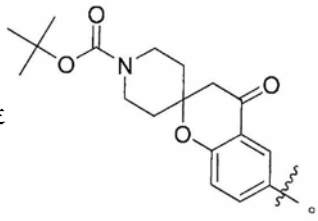
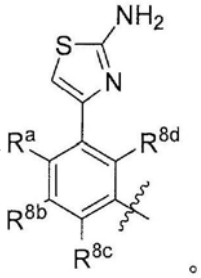
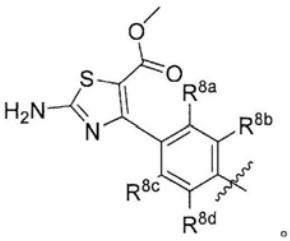
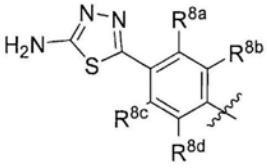
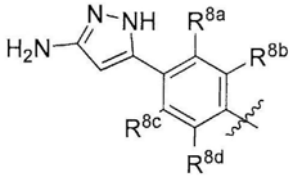
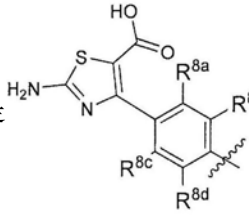
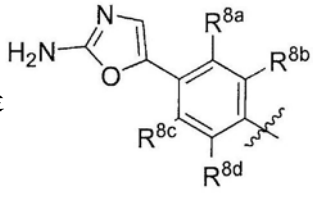
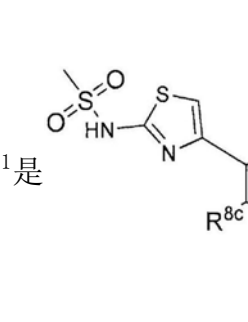
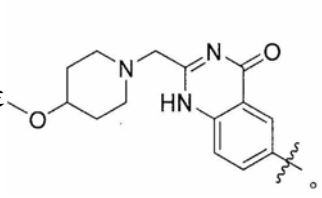
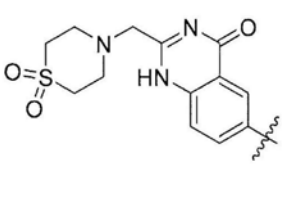
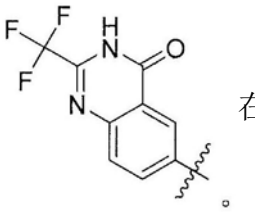
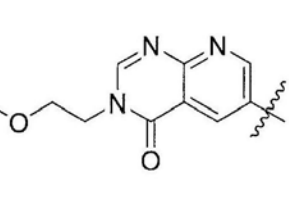
在某些实施方式中，R^1是 在某些实施方式中，R^1是

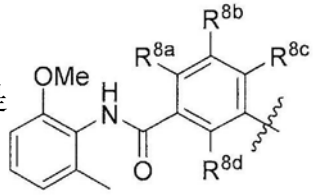
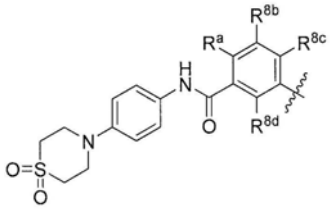
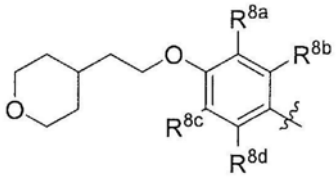
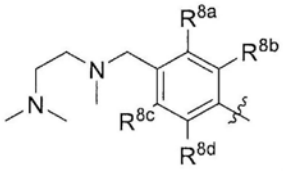
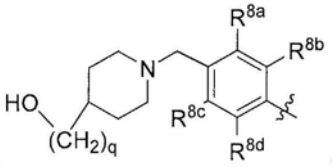
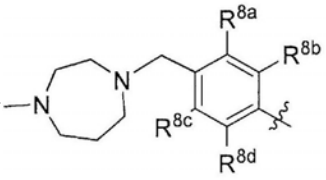
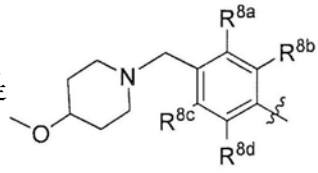
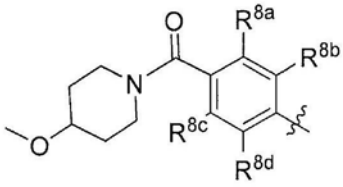
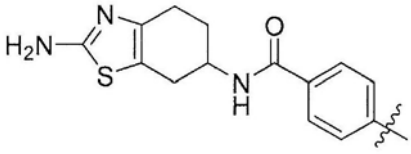
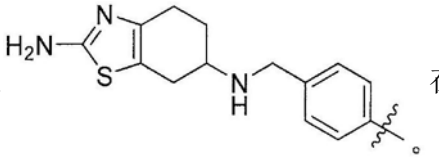
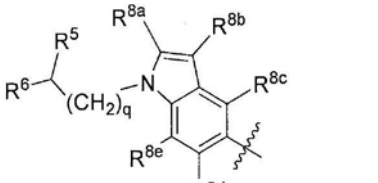
在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。

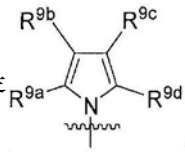
某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是

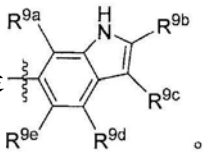
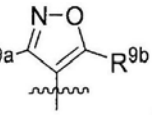
。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是

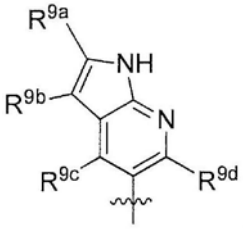
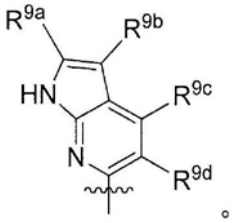
。

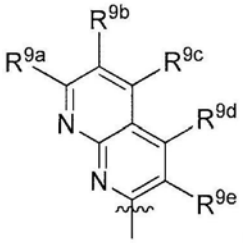
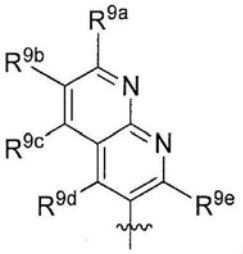
实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。

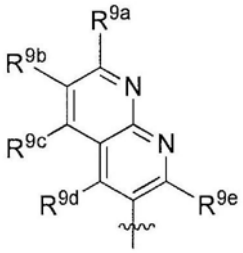
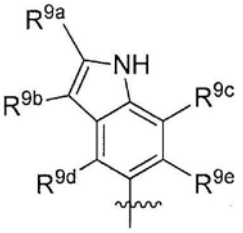
在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。在某些实施方式中，R^1是。

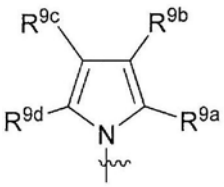
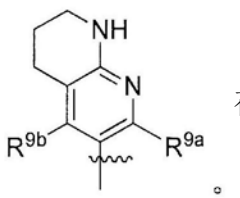
[0128] 在某些实施方式中，R^2进一步是H。在某些实施方式中，R^2进一步是$NR^{10a}R^{10b}$。在某些实施方式中，R^2进一步是氟。在某些实施方式中，R^2进一步是任选取代的苯基。在某些实施方式中，R^2进一步是任选取代的杂芳基。在某些实施方式中，R^2是。在某些实施方

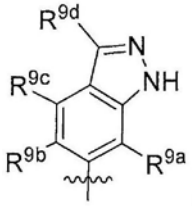
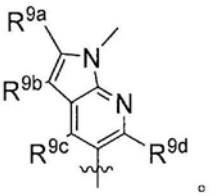
式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

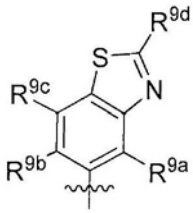
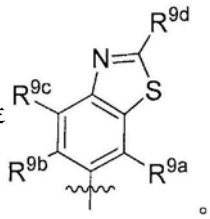
 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

 在某些实施方式中，R^2是 在某些实施方式中，R^2是

 在某些实施方式中，R^2是

[0129] 在某些实施方式中，R^3是CO_2R^{4d}。在某些实施方式中，R^3是$-C(=O)NHS(=O)_2NR^5R^6$。在某些实施方式中，R^3是$-S(=O)_2NHC(=O)R^7$。在某些实施方式中，R^3是$-NHS(=O)_2R^7$。在某些实施方式中，R3是1H-四唑-5-基。

[0130] 在某些实施方式中，R^{4a}是H。在某些实施方式中，R^{4a}是氟。在某些实施方式中，R^{4a}是

氯。在某些实施方式中，R^{4a}是溴。在某些实施方式中，R^{4a}是碘。在某些实施方式中，R^{4b}是H。在某些实施方式中，R^{4b}是氟。在某些实施方式中，R^{4b}是氯。在某些实施方式中，R^{4b}是溴。在某些实施方式中，R^{4b}是碘。在某些实施方式中，R^{4c}是H。在某些实施方式中，R^{4c}是氟。在某些实施方式中，R^{4c}是氯。在某些实施方式中，R^{4c}是溴。在某些实施方式中，R^{4c}是碘。在某些实施方式中，R^{4d}是H。在某些实施方式中，R^{4d}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{4d}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。

[0131] 在某些实施方式中，R^5是H，在某些实施方式中，R^5是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^5是任选取代的C_{3-6}支链烷基。

[0132] 在某些实施方式中，R^6是H。在某些实施方式中，R^6是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^6是任选取代的C_{3-6}支链烷基。

[0133] 在某些实施方式中，R^5和R^6与它们连接的原子一起形成3、4、5、或6元环，其任选地包含选自以下的单元：氧、硫、SO、SO_2、CF_2、NH、N(C_{1-6}烷基)、N(C_{3-7}支链烷基)、N(C_{3-6}环烷基)、N(杂芳基)、NCO(C_{1-6}烷基)、NCO(C_{1-6}支链烷基)、NCO(C_{3-6}环烷基)、NCO_2(C_{1-6}烷基)、NCO_2(C_{1-6}支链烷基)、NCO_2(C_{3-6}环烷基)、NCON(C_{1-6}烷基)$_2$、SO_2NH_2、NSO_2(C_{1-6}烷基)、NSO_2(C_{3-6}支链烷基)、NSO_2(C_{3-6}环烷基)和NSO_2芳基。

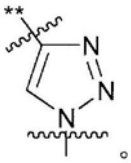
[0134] 在某些实施方式中，R^7是H。在某些实施方式中，R^7是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^7是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^7是C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方式中，R^7是任选取代的苯基。在某些实施方式中，R^7是任选取代的吡啶基。在某些实施方式中，R^7是任选取代的杂芳基。在某些实施方式中，R^7是-CH(R^5)(R^6)。

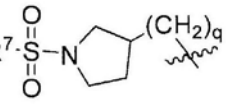
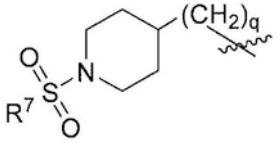
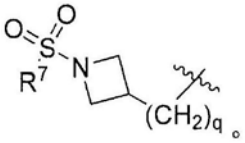
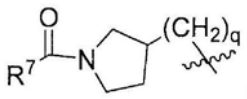
[0135] 在某些实施方式中，R^{8a}是H。在某些实施方式中，R^{8a}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{8a}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{8a}是卤素。在某些实施方式中，R^{8a}是羟基。在某些实施方式中，R^{8A}是CN。在某些实施方式中，R^{8a}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{8a}是$-(CH_2)_qNR^5R^6$。在某些实施方式中，R^{8b}是H。在某些实施方式中，R^{8b}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{8b}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{8b}是卤素。在某些实施方式中，R^{8b}是羟基。在某些实施方式中，R^{8b}是CN。在某些实施方式中，R^{8b}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{8b}是$-(CH_2)_qNR^5R^6$。在某些实施方式中，R^{8c}是H。在某些实施方式中，R^{8c}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{8c}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{8c}是卤素。在某些实施方式中，R^{8c}是羟基。在某些实施方式中，R^{8c}是CN。在某些实施方式中，R^{8c}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{8d}是H。在某些实施方式中，R^{8d}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{8d}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。

[0136] 在某些实施方式中，R^{9a}是H。在某些实施方式中，R^{9a}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{9a}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{9a}是卤素。在某些实施方式中，R^{9a}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{9b}是H。在某些实施方式中，R^{9b}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{9b}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{9b}是卤素。在某些实施方式中，R^{9b}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{9c}是H。在某些实施方式中，R^{9c}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{9c}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{9c}是卤素。在某些实施方式中，R^{9c}是C_{1-6}烷氧基。在某些实施方式中，R^{9d}是H。在某些实施方式中，R^{9d}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{9d}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{9d}是卤素。在某些实施方式中，R^{9d}是C_{1-6}烷氧基。在某些

实施方式中，R^{9e}是H。在某些实施方式中，R^{9e}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{9e}是任选取代的C_{3-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{9e}是卤素。在某些实施方式中，R^{9e}是C_{1-6}烷氧基。

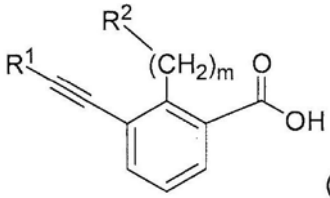
[0137] 在某些实施方式中，R^{10a}是H。在某些实施方式中，R^{10a}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{10a}是任选取代的C_{1-6}支链烷基。在某些实施方式中，R^{10b}是H。在某些实施方式中，R^{10b}是任选取代的C_{1-6}直链烷基。在某些实施方式中，R^{10b}是任选取代的C_{1-6}支链烷基。

[0138] 在某些实施方式中，L^1是-C≡C-。在某些实施方式中，L^1是-CH=CH-。在某些实施方式中，L^1是$(CH_2)_n$。在某些实施方式中，L^2是NH。在某些实施方式中，L^2是$(CH_2)_m$。在某些实施方式中，L^2是。

[0139] 在某些实施方式中，Q^1是。在某些实施方式中，Q^1是。在某些实施方式中，Q^1是。在某些实施方式中，Q^1是。

[0140] 在某些实施方式中，n为0。在某些实施方式中，n为1。在某些实施方式中，n为2。在某些实施方式中，n为3。在某些实施方式中，m为0。在某些实施方式中，m为1。在某些实施方式中，m为2。在某些实施方式中，m为3。在某些实施方式中，q为1。在某些实施方式中，q为2。在某些实施方式中，q为3。在某些实施方式中，q为4。在某些实施方式中，x为0。在某些实施方式中，x为1。在某些实施方式中，x为2。在某些实施方式中，x为3。

[0141] 在某些实施方式中，化合物(I)是化合物(XVIII)或其药学可接受盐形式：



(XVIII)，

其中R^1、R^2和m的非限制性实例在表1中限定。

[0142] 表1：

[0143]

条目	R^1	R^2	m
1	苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
2	4-氟苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0

[0144]

3	4-(噁烷-4-基氧基)苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
4	4-甲氧基苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
5	3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
6	2,4-二氟苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
7	4-乙酰氨基苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
8	4-(4-甲氧基苯- 磺酰胺基)苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
9	4-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
10	4-(吡啶-3-酰胺基)苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
11	4-甲磺酰氨基苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
12	4-氨基苯基	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	0
13	4-(4-甲氧基苯- 磺酰胺基)苯基	吲哚-6-基	0
14	4-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基	吲哚-6-基	0
15	4-(吡啶-3-酰胺基)苯基	吲哚-6-基	0
16	4-甲磺酰氨基苯基	吲哚-6-基	0
17	4-(3-氯-4-氟苯磺酰胺基)苯基	吲哚-6-基	0
18	3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基	吲哚-6-基	0
19	4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基]苯基	吲哚-6-基	0
20	4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基甲酰基}苯基	吲哚-6-基	0
21	4-(哌嗪-1-羰基)苯基	吲哚-6-基	0
22	4-氟-3-(噁烷-4-基氧基)苯基	吲哚-6-基	0
23	4-{[(4-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基	吲哚-6-基	0
23	4-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
24	3-(3-甲磺酰氨基苯基)苯基	吲哚-6-基	0
25	4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
26	4-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
27	4-[(4-羟基哌啶-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
28	4-[(苯基甲酰胺基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
29	4-(噁烷-4-基甲氧基)苯基	吲哚-6-基	0
30	4-[2-(噁烷-4-基)乙氧基]苯基	吲哚-6-基	0
31	4-{[(2-氟苯基)甲酰胺基]甲基}苯基	吲哚-6-基	0
32	4-[(二甲基氨基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
33	4-(氨基甲基)苯基	吲哚-6-基	0
34	4-{[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]甲基}苯基	吲哚-6-基	0
35	4-{[(2-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基	吲哚-6-基	0

36	3-(吗啉-4-基甲基)苯基	吲哚-6-基	0
37	4-[(1,1-二氧-1λ⁶-硫杂环己烷-4-基)氧基]苯基	吲哚-6-基	0
38	4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基	吲哚-6-基	0
39	2-甲基-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基	吲哚-6-基	0
40	4-(吗啉-4-基甲基)苯基	吲哚-6-基	0
41	4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
42	4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
43	4-[(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
44	4-({[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}甲基)苯基	吲哚-6-基	0
45	4-{[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]甲基}苯基	吲哚-6-基	0
46	4-(噁烷-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基	吲哚-6-基	0
47	4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基	吲哚-6-基	0
48	苯基	5-氟-吲哚-6-基	0
[0145] 49	苯基	7-氟-吲哚-6-基	0
50	苯基	1,3-苯并噻唑-5-基	0
51	苯基	2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基	0
52	苯基	1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基	0
53	苯基	1,8-萘啶-3-基	0
54	苯基	1,8-萘啶-2-基	0
55	1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	吲哚-6-基	0
56	1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	吲哚-6-基	0
57	1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	吲哚-6-基	0
58	1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	吲哚-6-基	0
59	1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基	吲哚-6-基	0
60	1,8-萘啶-2-基	吲哚-6-基	0

[0146]

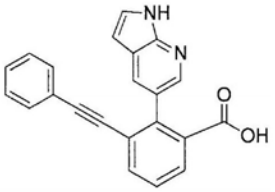
61	2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基	吲哚-6-基	0
62	1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	吲哚-6-基	0
63	1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基	吲哚-6-基	0
64	4-{8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}苯基	吲哚-6-基	0

[0147] 在某些实施方式中,R^1是选自以下的至少一种:4-乙酰氨基苯基;4-(氨基甲基)苯基;4-氨基苯基;4-{8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}苯基;3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基;4-{[(2-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基;4-{[(4-羧基苯基)甲酰胺基]甲基}苯基;4-(3-氯-4-氟苯磺酰胺基)苯基;2,4-二氟苯基;4-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]苯基;4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基甲酰基}苯基;4-({[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}甲基)苯基;1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基;1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基;4-[(二甲基氨基)甲基]苯基;4-[(1,1-二氧-1λ^6-硫杂环己烷-4-基)氧基]苯基;4-[(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)甲基]苯基;4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基;4-氟-3-(噁烷-4-基氧基)苯基;4-氟苯基;4-{[(2-氟苯基)甲酰胺基]甲基}苯基;4-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]苯基;4-{[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]甲基}苯基;4[(4羟基哌啶-1-基)甲基]苯基;4-甲磺酰氨基苯基;3-(3-甲磺酰氨苯基)苯基;4-(4-甲氧基苯-磺酰胺基)苯基;4-{[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]甲基}苯基;4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基甲酰基]苯基;4-甲氧基苯基;4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]苯基;4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基;2-甲基-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基;3-(吗啉-4-基甲基)苯基;4-(吗啉-4-基甲基)苯基;1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基;1-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基;1-[2-(吗啉-4-基)乙基]1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基;1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基;1,8萘啶-2-基;4-(噁烷-4-基甲氧基)苯基;4-[2-(噁烷-4-基)乙氧基]苯基;4-(噁烷-4-基氧基)苯基;4-(噁烷-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基;4-氧-3,4-二氢喹唑啉-7-基;苯基4-[(苯基甲酰胺基)甲基]苯基;4-(哌嗪-1-羰基)苯基;4-(吡啶-3-酰胺基)苯基;2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-3-基;和4-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基。

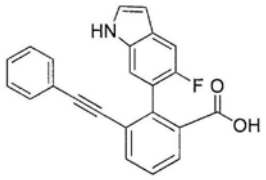
[0148] 在某些实施方式中,R2是选自以下的至少一种:1,3-苯并噻唑-5-基;5-氟-吲哚-6-基;7-氟-吲哚-6-基;吲哚-6-基;2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基;1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基;1,8-萘啶-2-基;1,8-萘啶-3-基;和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基。

[0149] 如本文所限定,外消旋式所描述的化合物进一步代表两种对映体或其混合物,或所有可能的非对映体(在第二个手性中心存在的情况下)。

[0150] 为了证实本发明化合物在本文中的命名和所提及的方式,式:



的化合物具有化学名称3-(2-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酸。

[0151] 为了证实本发明化合物在本文中的命名和所提及的方式，式：

的化合物具有化学名称2-(5-氟-1H-吲哚-6-基)-3-(2-苯基乙炔基)苯甲酸。

[0152] 如本文所限定，外消旋式所描述的化合物进一步代表具有该式的两种对映体的任一种或其混合物，或所有可能的非对映体(在第二个手性中心存在的情况下)。

[0153] 本文所描述的化合物可与酸和/或碱形成盐，并且这种盐被包括在本发明中。在某些实施方式中，盐是药学可接受盐。术语“盐”包括可用于本发明的方法中的游离酸和/或碱的加成盐。术语“药学可接受盐”是指这样的盐，其具有的毒性特征处于在制药应用中提供实用性的范围内。但是，药学不可接受的盐可具有如高结晶度的性质，其在本发明的实践中具有实用性，如例如在可用于本发明的方法中的化合物的合成、纯化或制备的过程中的实用性。

[0154] 适合的药学可接受酸加成盐可由无机酸或有机酸进行制备。无机酸的实例包括硫酸(sulfate)、氢硫酸、半硫酸、氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸(sulfuric acid)和磷酸(包括氢磷酸和二氢磷酸)。适当的有机酸可选自脂肪族类、环脂肪族类、芳香族类、芳脂族类、杂环类、羧基类和磺酸类有机酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、褐藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油磷酸和糖精(例如，糖精盐、糖酸盐)。

[0155] 本发明化合物的适合的药学可接受碱加成盐包括，例如，金属盐，其包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐如，例如，钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学可接受碱加成盐还包括由碱性胺制备的有机盐，所述碱性胺如，例如，铵、N,N’-二苄基乙烯-二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙烯二胺、葡甲胺(meglumine)(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。

[0156] 所有的这些盐可由对应的化合物通过，例如，适当的酸或碱与化合物的反应而制备。盐可以包括相对于本发明的任何化合物小于一个、一个或多于一个摩尔当量的酸或碱的部分。

[0157] 在某些实施方式中，本发明的至少一种化合物是进一步包括至少一种药学可接受载体的药物组合物的组分。

[0158] 本发明的化合物可具有一个或多个立构中心，并且每个立构中心可以(R)或(S)构型独立地存在。在某些实施方式中，本文描述的化合物以光学活性或外消旋形式呈现。本文所描述的化合物包括外消旋的、光学活性的、区域异构的和立体异构的形式，或其组合，具有本文所描述的治疗有用性质。以任何合适的方式实现光学活性形式的制备，包括，作为非限制性实例，通过用重结晶技术拆解外消旋形式、自光学活性起始材料合成、手性合成、或利用手性固定相的色谱分离。在某些实施方式中，一个或多个异构体的混合物被用作本文所描述的治疗化合物。在其它实施方式中，本文描述的化合物包含一个或多个手性中心。这些化合物通过任意方法进行制备，包括立体选择性合成、对映选择性合成和/或对映体和/

或非对映体的混合物的分离。化合物和其异构体的拆解通过任何方法而实现，包括，作为非限制性实例，化学过程、酶促过程、分级结晶、蒸馏和色谱法。

[0159] 本文所描述的方法和配制包括使用具有本发明的任意化合物的结构的化合物的N-氧化物(如果适当)、晶体形式(亦称为多晶型物)、溶剂化物、非晶相和/或药学可接受盐，以及这些具有相同活性类型的化合物的代谢物和活性代谢物。溶剂化物包括水、醚(例如，四氢呋喃、甲基叔丁基醚)或醇(例如，乙醇)溶剂化物、醋酸酯等。在某些实施方式中，本文所描述的化合物以具有药学可接受溶剂如水和乙醇的溶剂化形式存在。在其它实施方式中，本文所描述的化合物以非溶剂化形式存在。

[0160] 在某些实施方式中，本发明的化合物作为互变体存在。所有互变体被包括在本文所述化合物的范围内。

[0161] 在某些实施方式中，本文描述的化合物被制备为前药。“前药”是在体内转化为母体药物的剂。在某些实施方式中，一经体内施用，前药便化学上地转化为化合物的生物学、药学或治疗上活性的形式。在其它实施方式中，通过一个或多个步骤或过程将前药酶促地代谢为化合物的生物学、药学或治疗上活性的形式。

[0162] 在某些实施方式中，例如，本发明化合物的芳香族环部分上的位点易受各种代谢反应影响。芳香族环结构上的适当的取代基的并入可减少、最小化或排除此代谢途径。在某些实施方式中，减少或排除芳香族环易受代谢反应影响的适当取代基是，仅举例来说，氘、卤素或烷基基团。

[0163] 本文描述的化合物还包括同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子数，但具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所替换。适合于包含在本文所描述的化合物中的同位素的实例包括并且不限于^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P和^{35}S。在某些实施方式中，同位素标记的化合物可用于药物和/或基质组织分布研究。在其它实施方式中，用较重同位素如氘取代提供了更大的代谢稳定性(例如，增加的体内半衰期或减少的剂量要求)。在再一其它实施方式中，用正电子发射同位素，如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N的取代可用于正电子发射断层扫描(Positron Emission Topography，PET)研究，以检查底物受体占有率。通过任意适合的方法或通过利用适当的同位素标记的试剂替代另外采用的未标记试剂的过程来制备同位素标记的化合物。

[0164] 在某些实施方式中，通过其它方法，包括，但不限于，使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记来标记本文所描述的化合物。

[0165] 制备方法

[0166] 利用本文所描述的和例如，在Fieser&Fieser's Reagents for Organic Synthesis，Vol.1-17(John Wiley and Sons，1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds，Vol.1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers，1989)；Organic Reactions，Vol.1-40(John Wiley and Sons，1991)，Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.，1989)，March，Advanced Organic Chemistry 4^{th} Ed.，(Wiley 1992)；Carey&Sundberg，Advanced Organic Chemistry，4^{th} Ed.，Vols.A and B(Plenum 2000，2001)和Green&Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.，(Wiley 1999)(其所有通过引用并入用于本公开)中所描述的技术和材料来合成本文

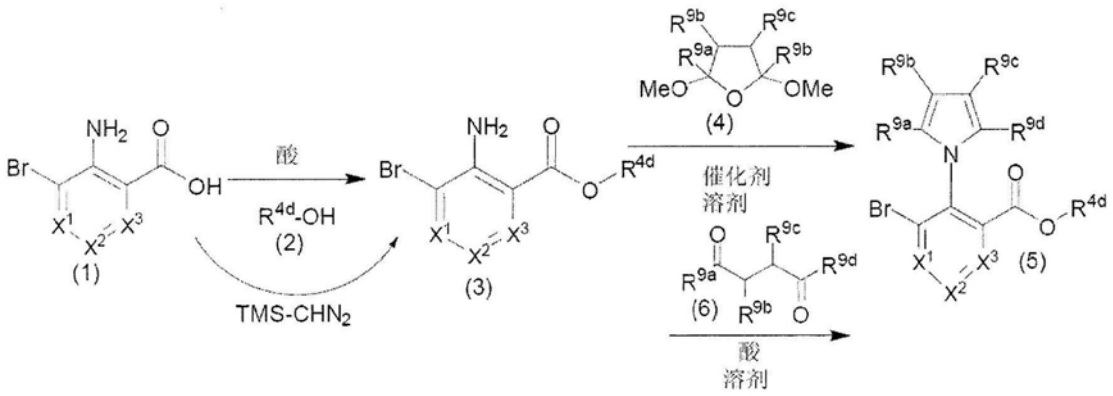
所描述的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物。用于制备如本文所描述的化合物的通常方法通过利用适当的试剂和条件而改变，用于本文所提供的式中存在的各种部分的引入。

[0167] 本文所描述的过程可以根据本领域已知的任意适合的方法进行监测。例如，产品形成可以通过光谱方法，如核磁共振光谱学(例如，^{1}H或^{13}C)、红外光谱学、分光光度法(例如，UV-可见)、质谱法或通过色谱法如高压液相色谱(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱法(GPC)或薄层色谱法(TLC)进行监测。

[0168] 本文所描述的反应或过程可以在有机合成领域技术人员容易选择的适合的溶剂中进行。适合的溶剂一般来说在反应进行的温度，即，范围可以从溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度的温度，与反应物、中间体和/或产品基本上不反应。指定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。依据具体反应步骤，可以选择用于具体反应步骤的适合溶剂。

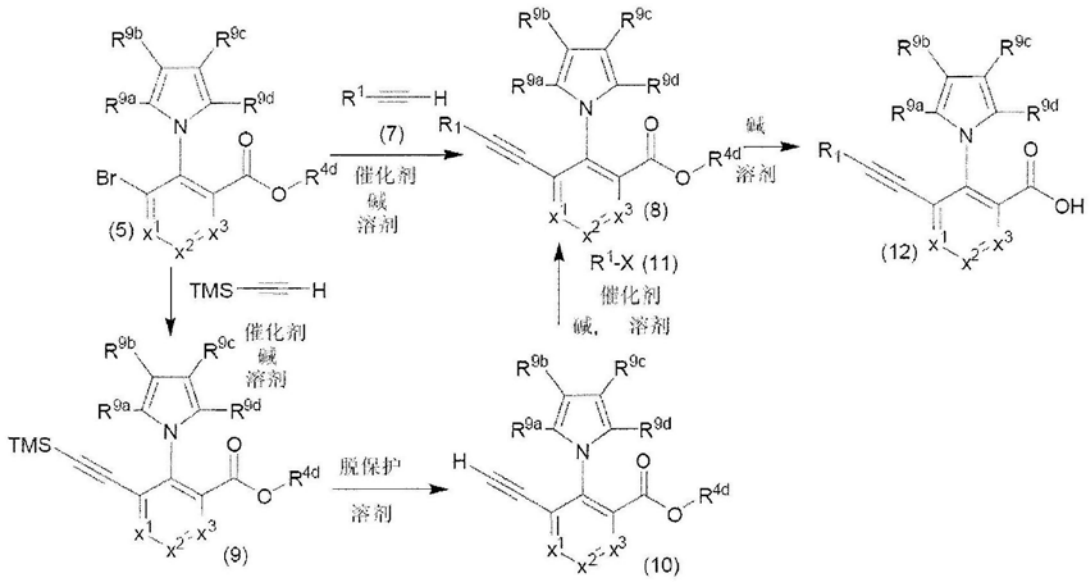
[0169] 本发明的化合物制备中所使用的试剂可以是商业上获得的或可以通过文献中描述的标准程序进行制备。在非限制性示例中，本发明的化合物可通过以下反应方案中的一个进行生产。

[0170] 方案1.

[0171] 

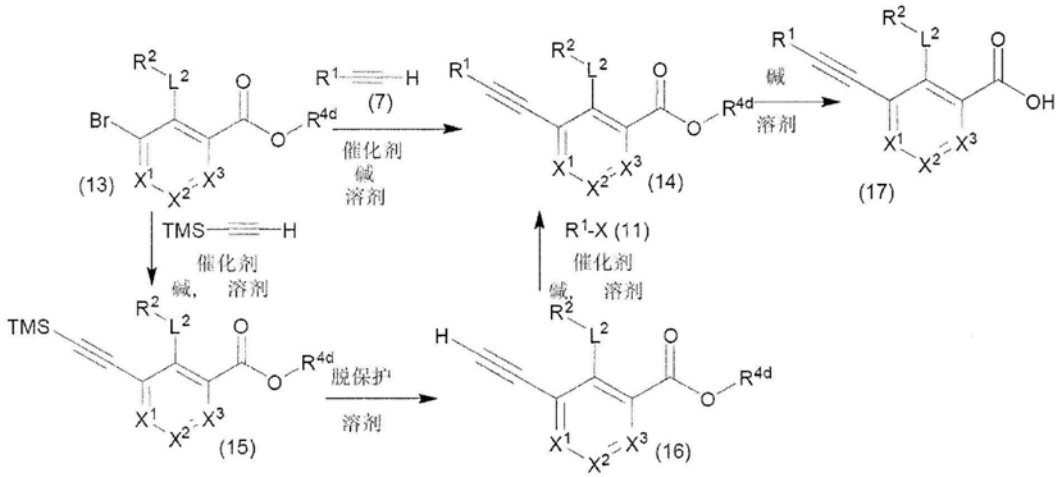
[0172] 在酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸等存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中，适当取代的化合物(1)与适当取代的化合物(2)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(3)。可选地，化合物(1)可在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中与三甲基甲硅烷基重氮甲烷反应，以提供化合物(3)。在催化剂，如4-氯吡啶盐酸盐存在下，在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，化合物(3)随后与化合物(4)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(5)。可选地，在酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(3)与化合物(6)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(5)。

[0173] 方案2.

[0174] 

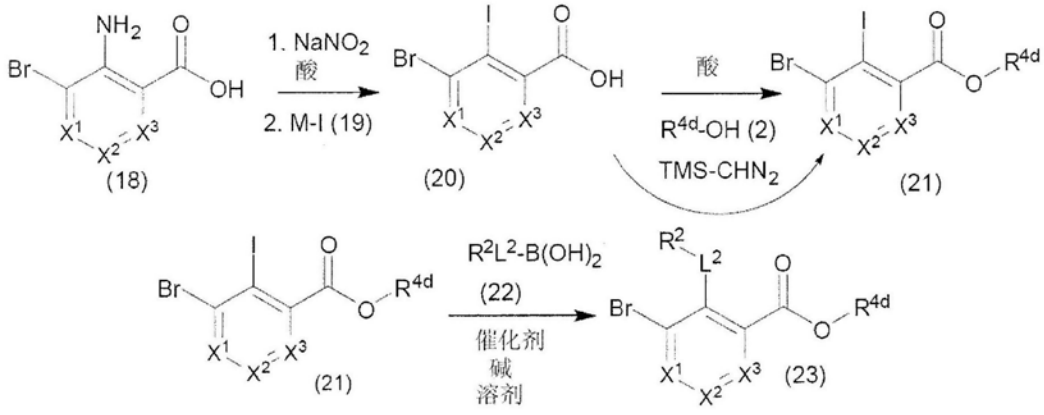
[0175] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯(palladium on carbon)、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(5)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(8)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(5)与三甲基甲硅烷基乙炔反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(9)。随后在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，将化合物(9)与氟源如四丁基氟化铵等反应除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(9)脱保护，以提供化合物(10)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(10)与化合物(11)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(8)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(8)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(12)。

[0176] 方案3.

[0177] 

[0178] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(13)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(14)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(13)与三甲基甲硅烷基乙炔反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(15)。随后通过利用氟源如四丁基氟化铵等，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(15)脱保护，以提供化合物(16)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(16)与化合物(11)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(14)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(14)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(17)。

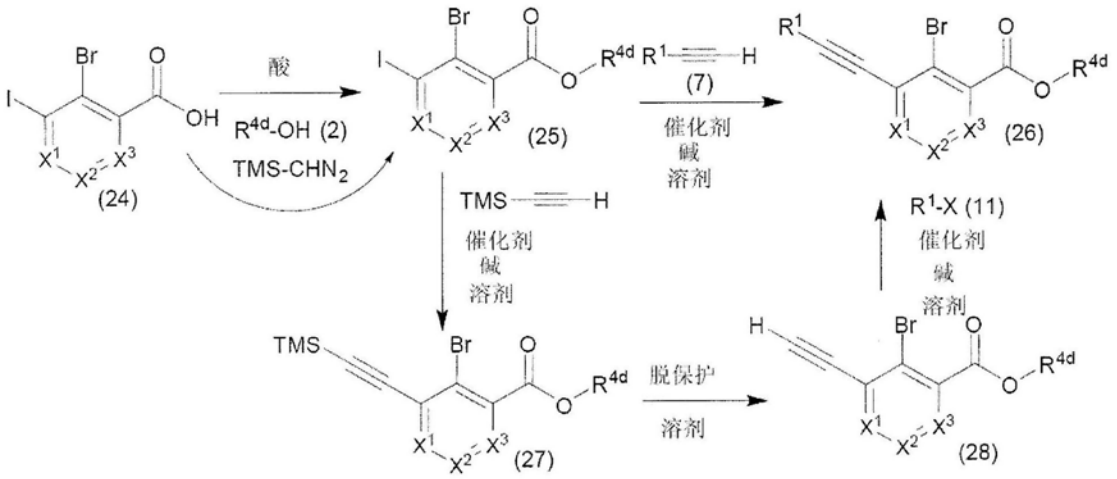
[0179] 方案4.

[0180] 

[0181] 在酸如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(18)与亚硝酸钠反应，任选地加热，任选地用微波照射加热。进一步在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，与化合物(19)(其中M为金属如钠、钾等)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(20)。在酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中，化合物(20)与适当取代的化合物(2)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(21)。可选地，在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，化合物(20)可与三甲基甲硅烷基重氮甲烷反应，以提供化合物(21)。在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中，化合物(21)与化合物(22)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(23)。

[0182] 方案5.

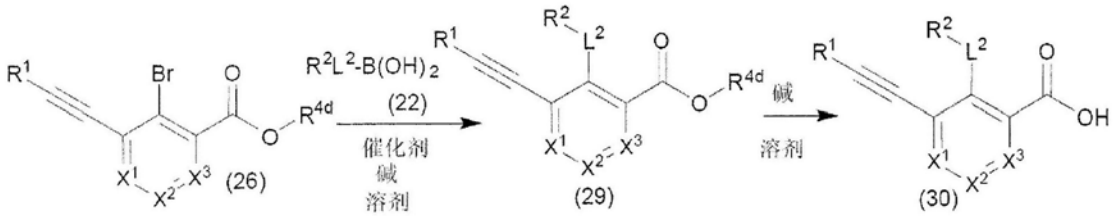
[0183]



[0184] 在酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中，化合物(24)与适当取代的化合物(2)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(25)。可选地，在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，化合物(24)可与三甲基甲硅烷基重氮甲烷反应，以提供化合物(25)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(25)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(26)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(25)与三甲基甲硅烷基乙炔反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(27)。随后在有机溶剂如

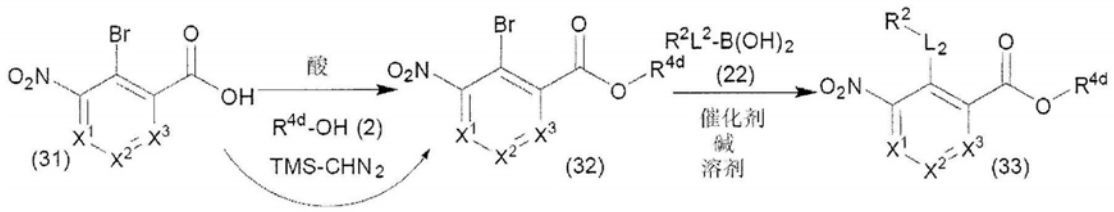
四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中通过使用氟源如四丁基氟化铵等除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(27)脱保护,以提供化合物(28)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(28)与化合物(11)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(26)。

[0185] 方案6.

[0186] 

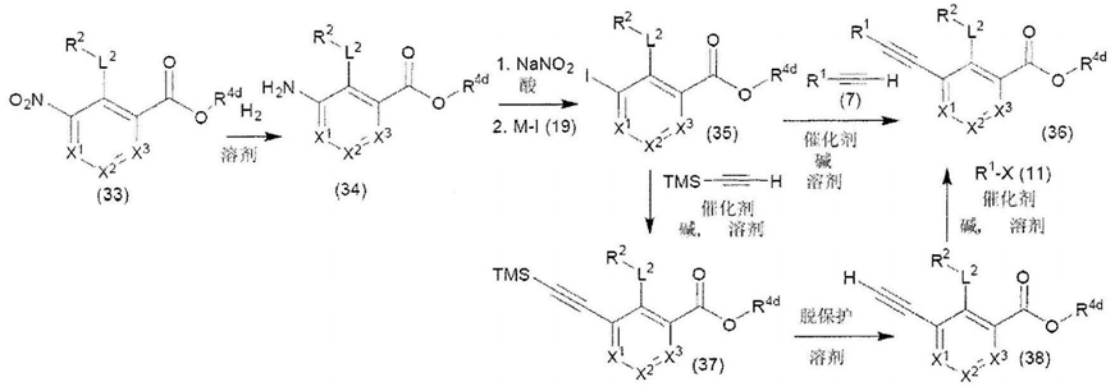
[0187] 在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中,化合物(26)与化合物(22)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(29)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(29)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(30)。

[0188] 方案7.

[0189] 

[0190] 在酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中,化合物(31)与适当取代的化合物(2)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(32)。可选地,在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,化合物(31)可与三甲基甲硅烷基重氮甲烷反应,以提供化合物(32)。在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中,化合物(32)与化合物(22)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(33)。

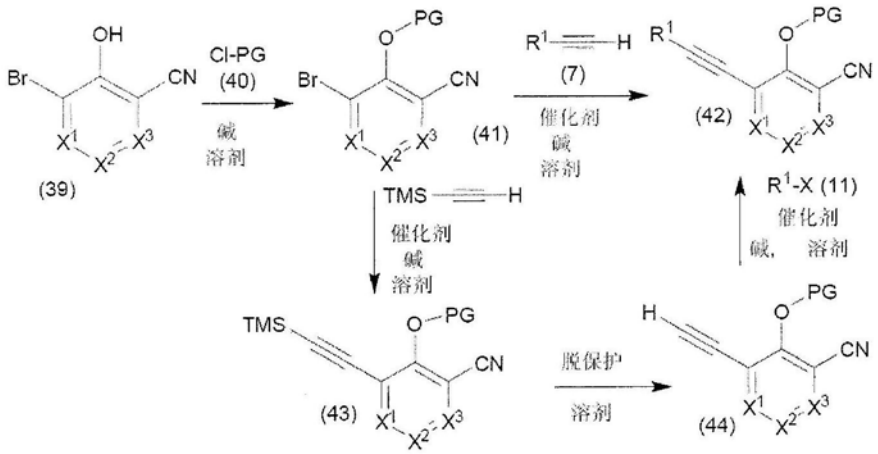
[0191] 方案8.

[0192] 

[0193] 在催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(33)与氢反应以提供化合物(34)。在酸如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(34)与亚硝酸钠反应,任选地加热,任选地用微波照射加热。进一步在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,与化合物(19)(其中M为金属如钠、钾等)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(35)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(35)与化合物(7)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(36)。可选地,在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(35)与三甲基甲硅烷基乙炔反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(37)。随后在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,通过使用氟源如四丁基氟化铵等除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(37)脱保护,以提供化合物(38)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(38)与化合物(11)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(36)。

[0194] 方案9.

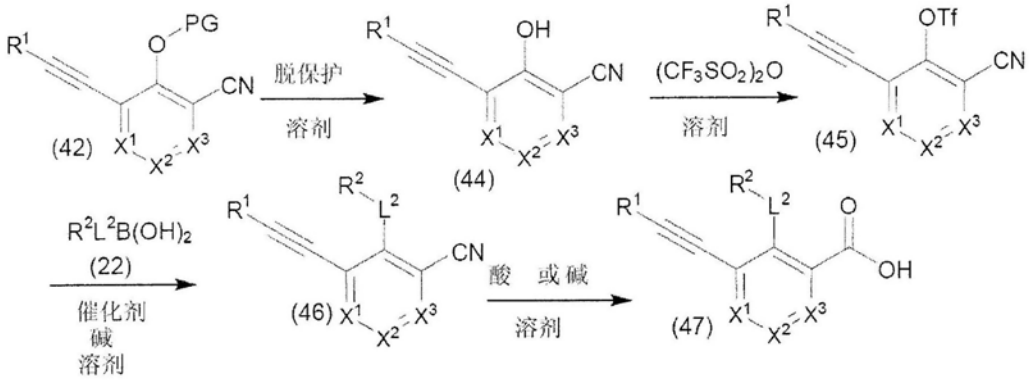
[0195]



[0196] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(39)与化合物(40)(其中PG是叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、乙酰基、苯甲酰基等)反应,以提供化合物(41)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(41)与化合物(7)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(42)。可选地,在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(41)与三甲基甲硅烷基乙炔反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(43)。随后在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,通过利用氟源如四丁基氟化铵等除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(43)脱保护,以提供化合物(44)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中,化合物(44)与化合物(11)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(42)。

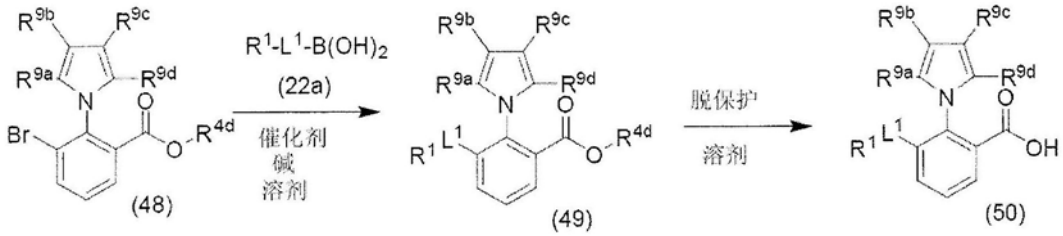
[0197] 方案10.

[0198]



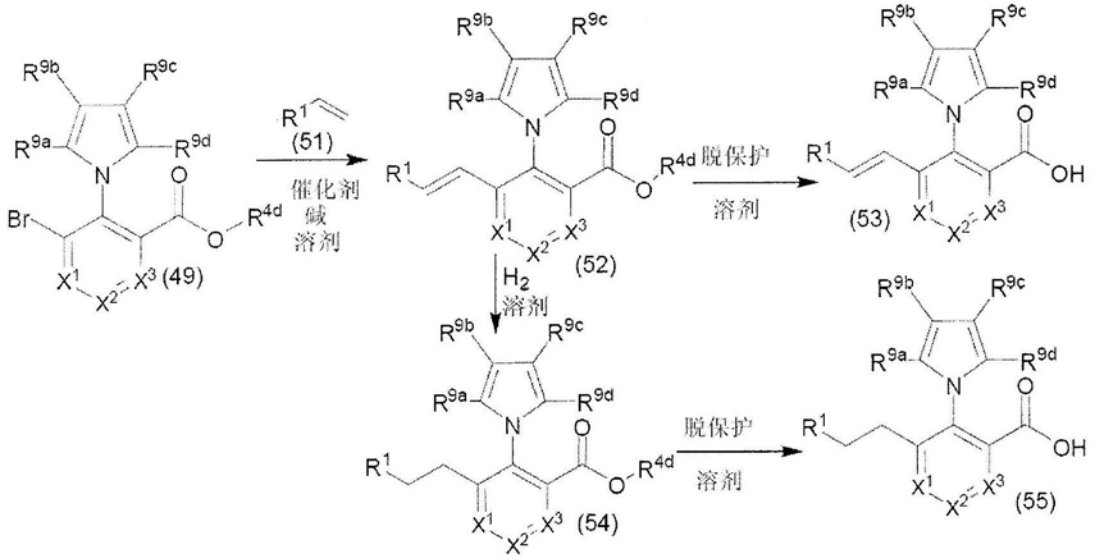
[0199] 在有机溶剂如甲醇、乙醇中，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷等中通过氟源如四丁基氟化铵等或碱如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等水溶液，使化合物(42)脱保护以提供化合物(44)。在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，化合物(44)与三氟甲磺酸酐反应，以提供化合物(45)。在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中，化合物(45)与化合物(22)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(46)。随后在溶剂如水、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(46)与酸如盐酸、硫酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(47)。可选地，在溶剂如水、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(46)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(47)。

[0200] 方案11.

[0201] 

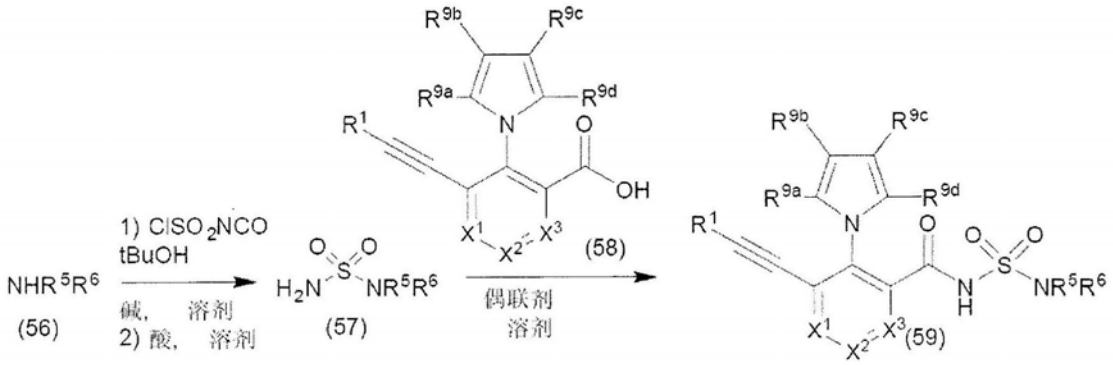
[0202] 在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(48)与化合物(22a)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(49)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(49)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(50)。

[0203] 方案12.

[0204] 

[0205] 在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(49)与化合物(51)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(52)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(52)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(53)。可选地,在催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下,在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(52)与氢反应以提供化合物(54)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(54)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(55)。

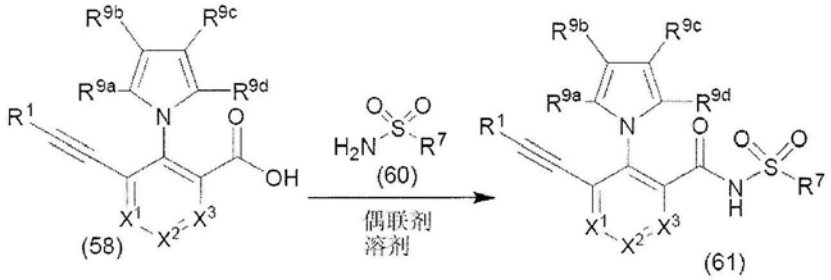
[0206] 方案13.

[0207] 

[0208] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(56)与氯磺酰异氰酸酯和叔丁醇反应,并且随后通过在有机溶剂如乙酸乙酯、二氯甲烷等中用酸如盐酸、三氟乙酸等处理而进行脱保护,以提供化合物(57)。在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨

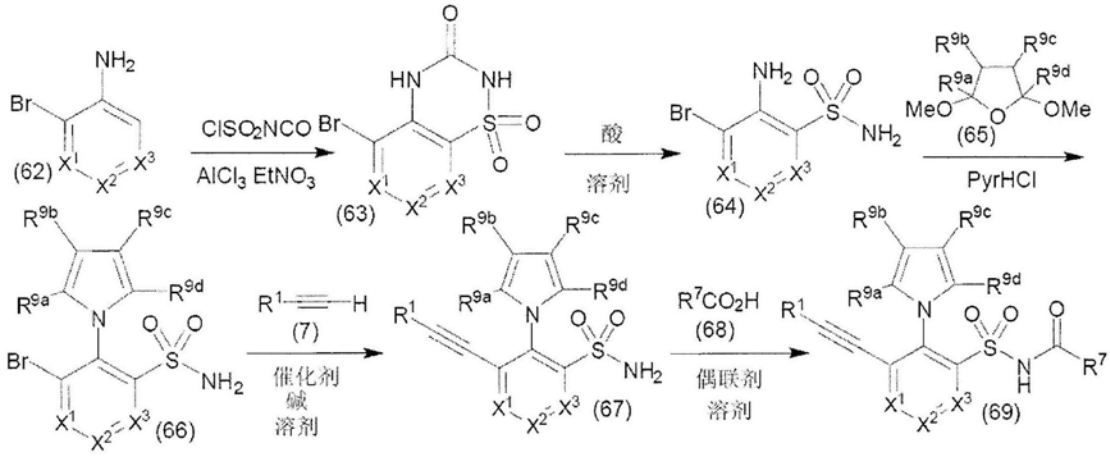
基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下,在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中,任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下,化合物(57)与化合物(58)反应以提供化合物(59)。

[0209] 方案14.

[0210] 

[0211] 可选地,在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下,在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中,任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下,化合物(58)与化合物(60)反应以提供化合物(61)。

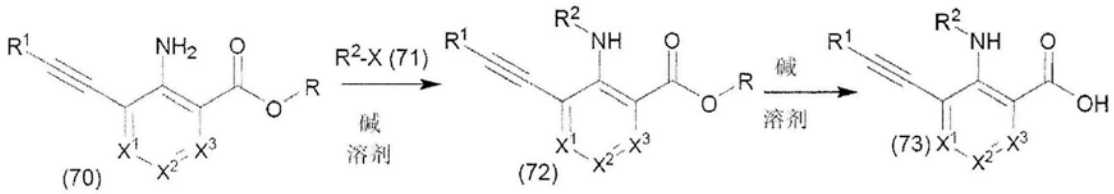
[0212] 方案15.

[0213] 

[0214] 在硝基乙烷中的三氯化铝的存在下,化合物(62)与氯磺酰异氰酸酯反应以提供化合物(63)。任选地在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中,化合物(63)与酸如盐酸、硫酸、三氟乙酸、乙酸等反应,以提供化合物(64)。在吡啶盐酸盐的存在下,任选地在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇等中,化合物(64)与化合物(65)反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(66)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲

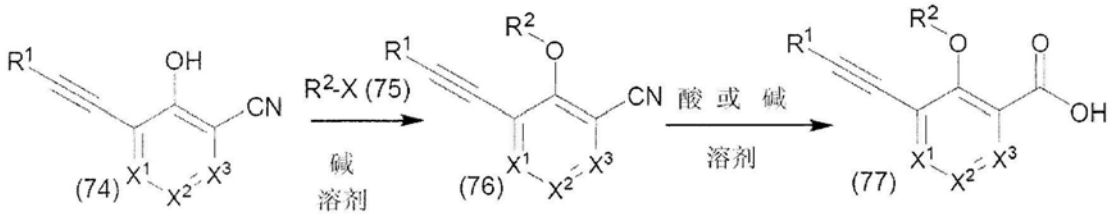
基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(66)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(67)。在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸盐磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中，任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下，化合物(67)与化合物(68)反应以提供化合物(69)。

[0215] 方案16.

[0216] 

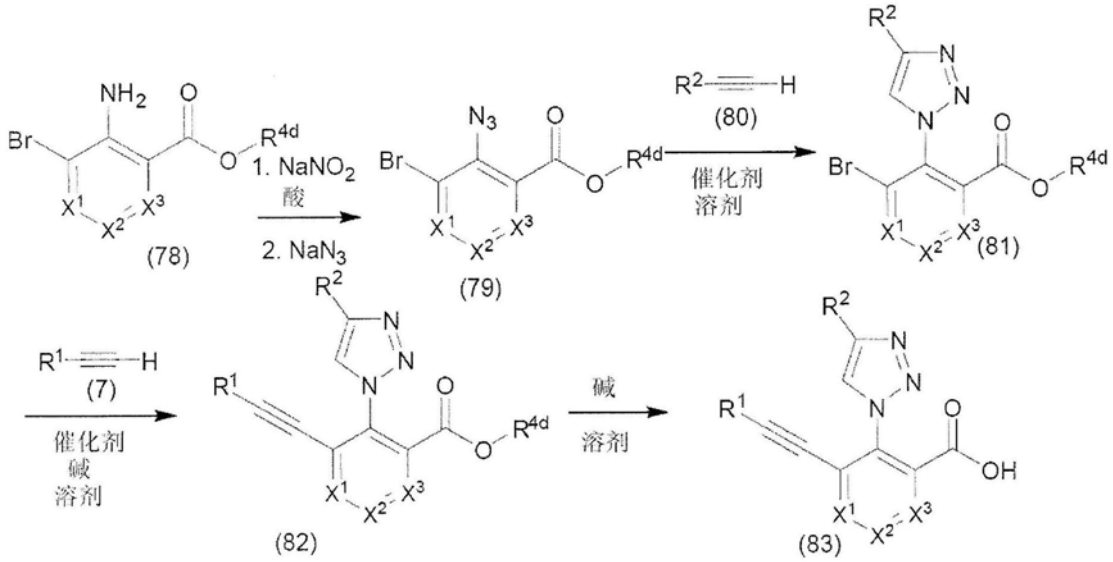
[0217] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(70)与化合物(71)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，以提供化合物(72)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(72)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(73)。

[0218] 方案17.

[0219] 

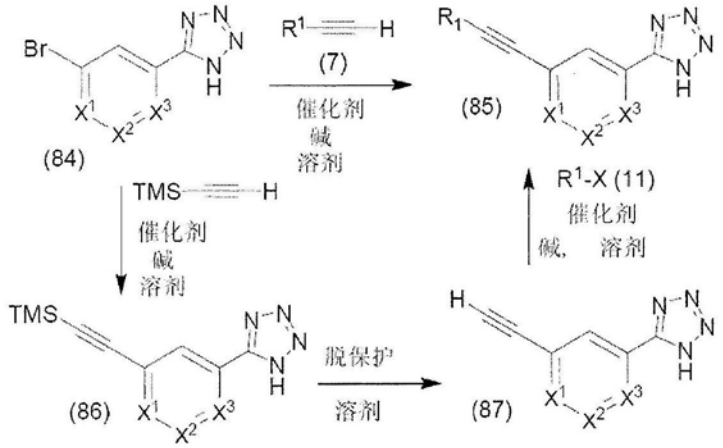
[0220] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(74)与化合物(75)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，以提供化合物(76)。随后在溶剂如水、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(76)与酸如盐酸、硫酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(77)。可选地，在溶剂如水、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(76)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(77)。

[0221] 方案18.

[0222] 

[0223] 在酸如盐酸、硫酸、四氟硼酸等的存在下，任选地在溶剂如水、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(78)与亚硝酸钠反应，随后在溶剂如水、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中与叠氮化钠反应，以提供化合物(79)。在催化剂如抗坏血酸钠和硫酸铜等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(79)与化合物(80)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(81)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(81)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(82)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(82)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(83)。

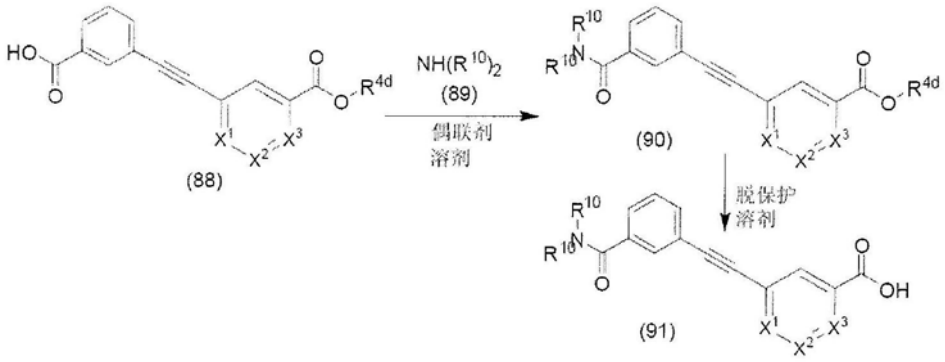
[0224] 方案19.

[0225] 

[0226] 在碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-

二氯乙烷等中，化合物(84)与化合物(7)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(85)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(84)与三甲基甲硅烷基乙炔反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(86)。随后通过在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中利用氟源如四丁基氟化铵等除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(86)脱保护，以提供化合物(87)。可选地，在碱如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺等的存在下，任选地在溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，化合物(86)与氟化氢反应，以提供化合物(87)。可选地，在溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中，化合物(86)与碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等水溶液反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(87)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(87)与化合物(11)(其中X为离去基团如氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(85)。

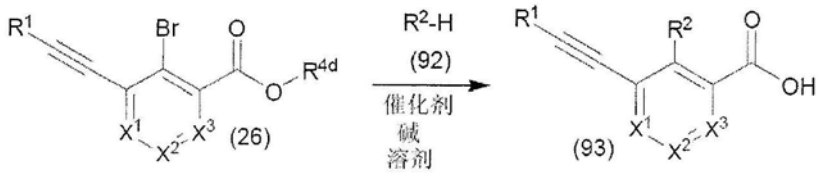
[0227] 方案20.

[0228] 

[0229] 在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中，任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下，化合物(88)与化合物(89)反应，以提供化合物(90)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(90)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(91)。可选地，任选地在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等的存在下，化合物

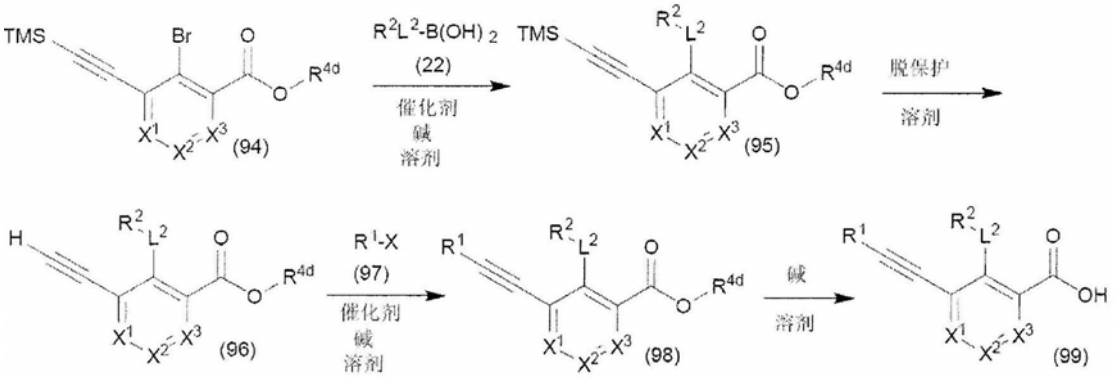
(90)与酸如三氟乙酸、盐酸、硫酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(91)。

[0230] 方案21.

[0231] 

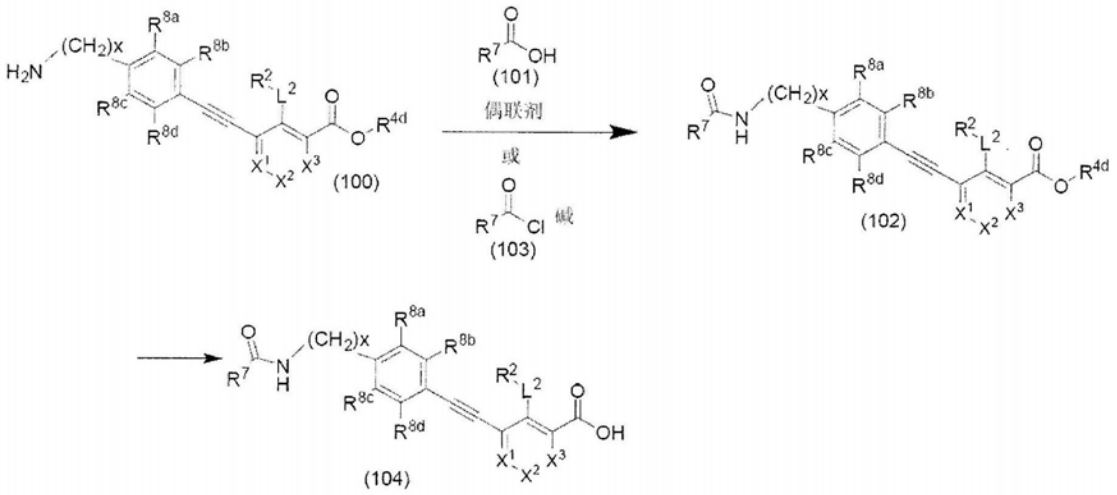
[0232] 在碱如磷酸钾、碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇钠等的存在下，在铜(I)催化剂如碘化亚铜等，或钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、1,2-二氯乙烷等中，化合物(26)与化合物(92)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(93)。

[0233] 方案22.

[0234] 

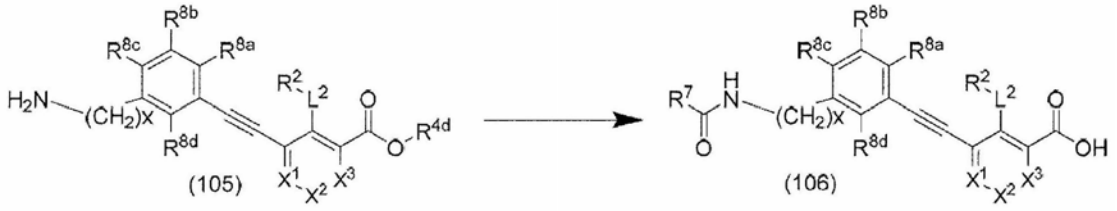
[0235] 在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中，化合物(94)与化合物(22)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(95)。随后通过在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中利用氟源如四丁基氟化铵等除去三甲基甲硅烷基部分使化合物(95)脱保护，以提供化合物(96)。在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等中，化合物(96)与化合物(97)(其中X为氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(98)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(98)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(99)。

[0236] 方案23.

[0237] 

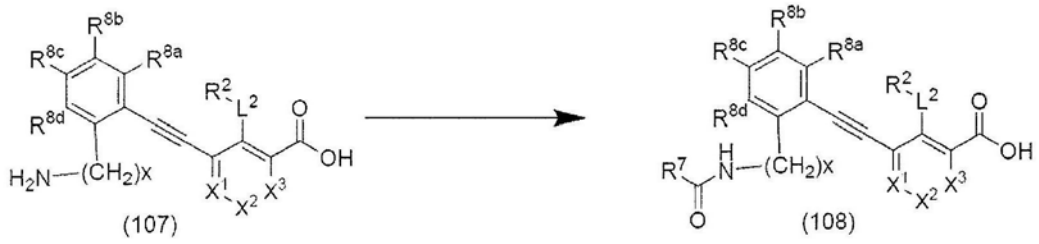
[0238] 在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下,在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中,任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下,化合物(100)与化合物(101)反应,以提供化合物(102)。可选地,在碱如三甲胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶等的存在下,在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃等中,式(100)的化合物与酰氯(103)反应,以提供化合物(102)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中,化合物(102)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(104)。可选地,任选地在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等的存在下,化合物(102)与酸如三氟乙酸、盐酸、硫酸等反应,任选地加热,任选地用微波照射加热,以提供化合物(104)。

[0239] 方案24.

[0240] 

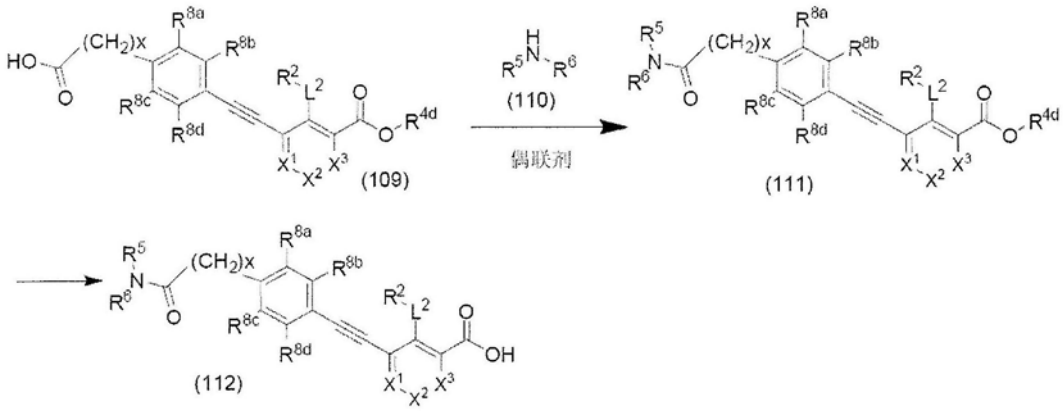
[0241] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法,根据方案24将化合物(105)转化为化合物(106)。

[0242] 方案25.

[0243] 

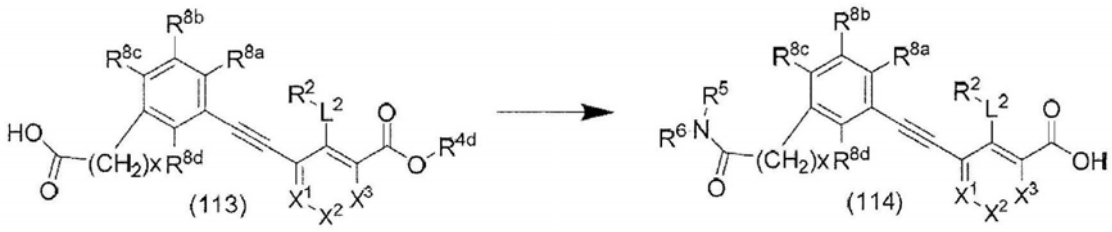
[0244] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案25将化合物(107)转化为化合物(108)。

[0245] 方案26.

[0246] 

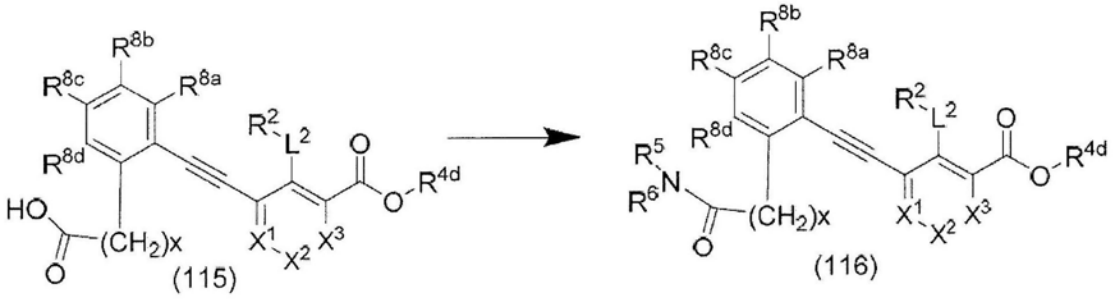
[0247] 在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中，任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，任选地在4-N,N-二甲基氨基吡啶的存在下，化合物(109)与化合物(110)反应，以提供化合物(111)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(111)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(112)。可选地，化合物(111)与酸如三氟乙酸、盐酸、硫酸等反应，任选地在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等的存在下，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(112)。

[0248] 方案27.

[0249] 

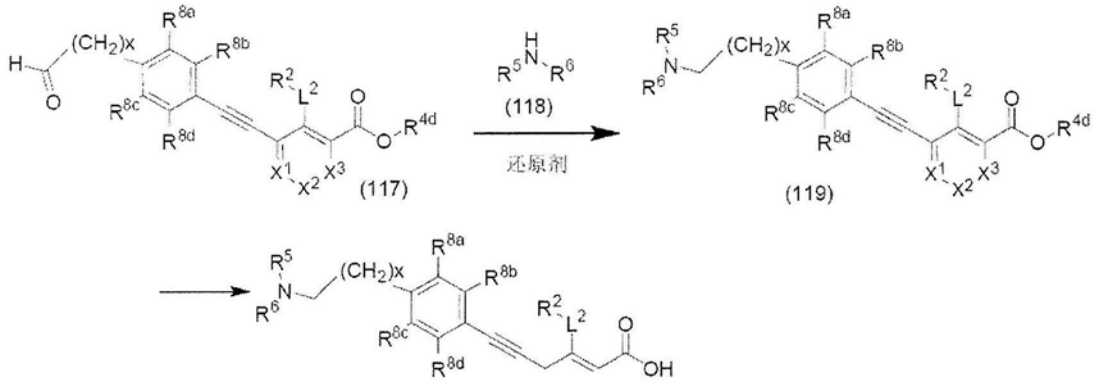
[0250] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案27将化合物(113)转化为化合物(114)。

[0251] 方案28.

[0252] 

[0253] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案28将化合物(115)转化为化合物(116)。

[0254] 方案29.

[0255] 

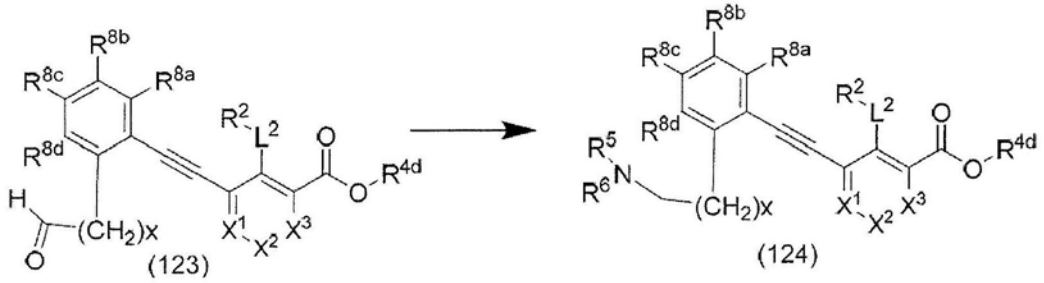
[0256] 在还原剂如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等中，化合物(117)与化合物(118)反应，以提供化合物(119)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(119)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(120)。可选地，任选地在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等的存在下，化合物(119)与酸如三氟乙酸、盐酸、硫酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(120)。

[0257] 方案30.

[0258] 

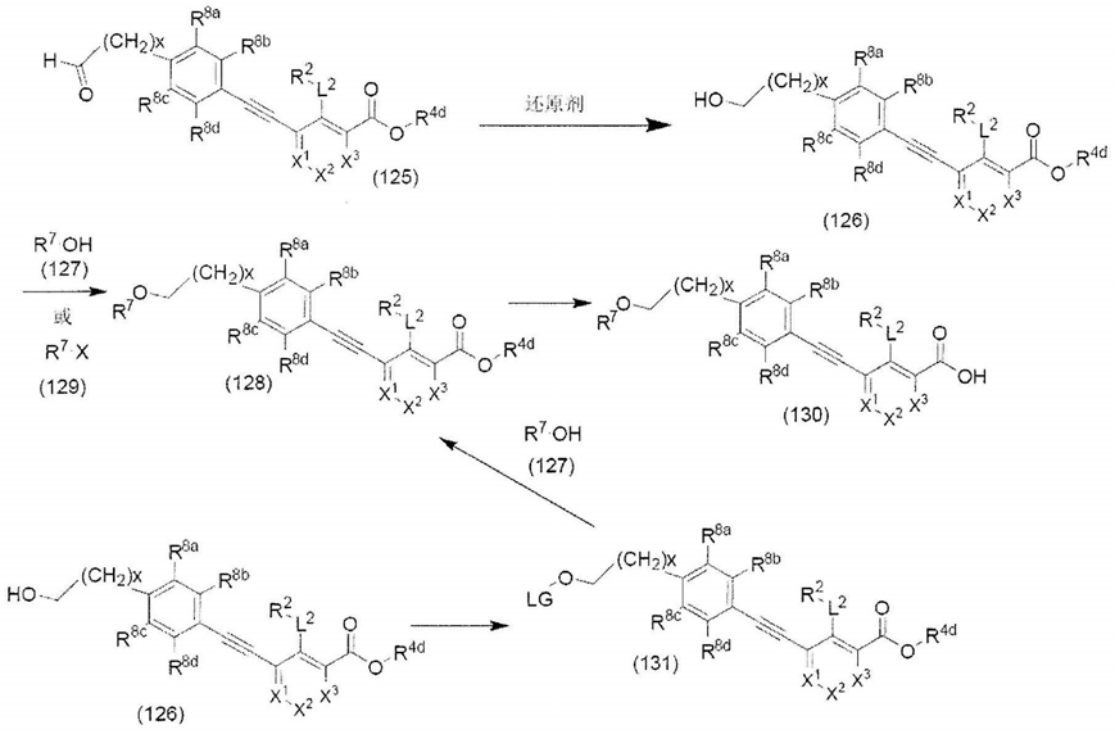
[0259] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案30将化合物(121)转化为化合物(122)。

[0260] 方案31.

[0261] 

[0262] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案31将化合物(123)转化为化合物(124)。

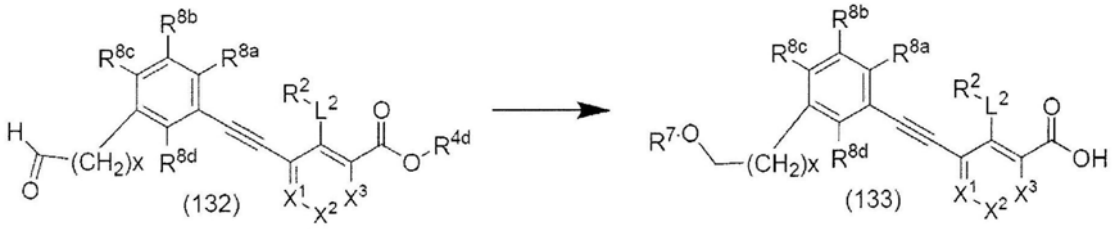
[0263] 方案32.

[0264] 

[0265] 在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等中，化合物(125)与还原剂如硼氢化钠、氢化铝锂等反应，以提供化合物(126)。在剂如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙基酯等，和膦如三苯基膦等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中，化合物(126)与化合物(127)在Mitsunobu条件下反应，以提供化合物(128)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等的存在下，在溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺等中，化合物(126)与化合物(129)(其中X为离去基团如卤素、甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应，以提供化合物(128)。可选地，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等的存在下，在溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺等中，化合物(126)与活化基团(其将羟基转化成离去基团)如甲磺酰氯、甲苯磺酰氯等反应，以提供化合物(131)，随后在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等的存在下，在溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺等中，将所述化合物(131)用化合物(127)处理，以提供化合物(128)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，式(128)的化合物与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选

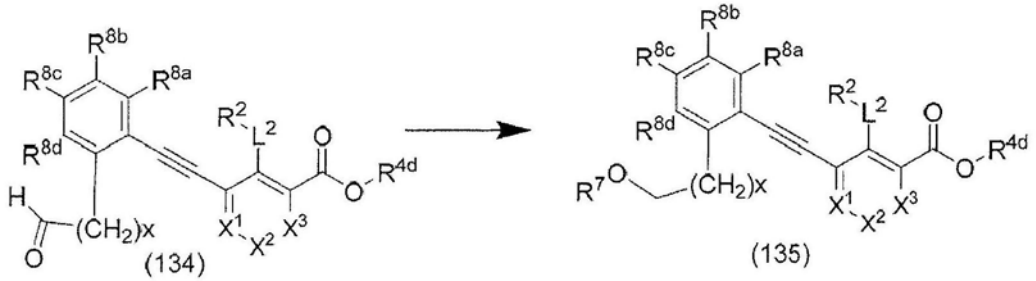
地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(130)。可选地，任选地在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等的存在下，化合物(128)与酸如三氟乙酸、盐酸、硫酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(130)。

[0266] 方案33.

[0267] 

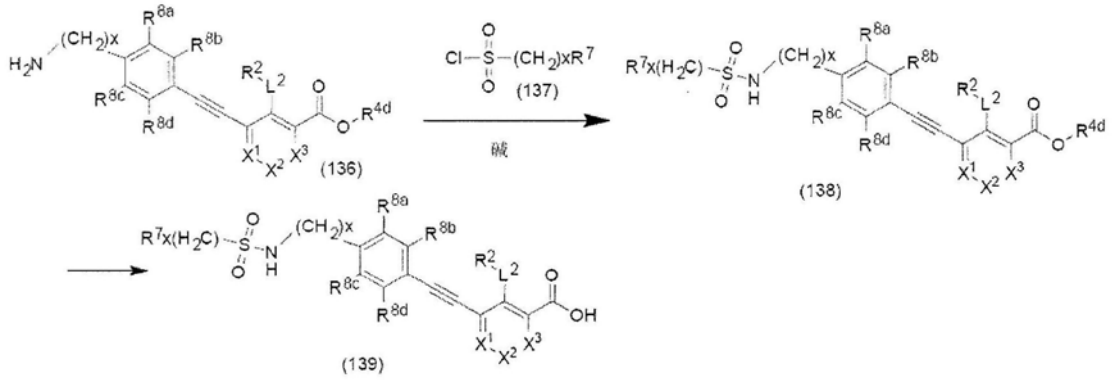
[0268] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案33将化合物(132)转化为化合物(133)。

[0269] 方案34.

[0270] 

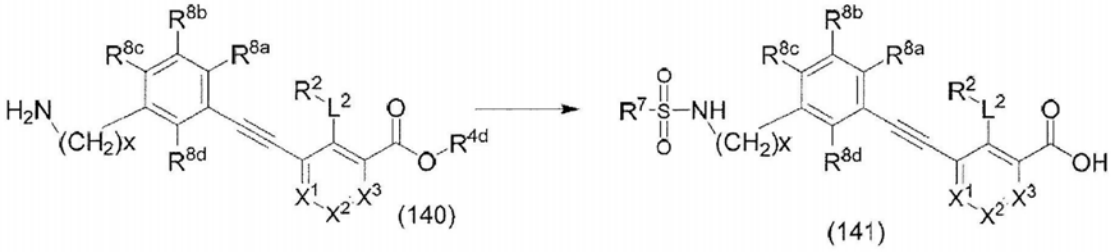
[0271] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案34将化合物(134)转化为化合物(135)。

[0272] 方案35.

[0273] 

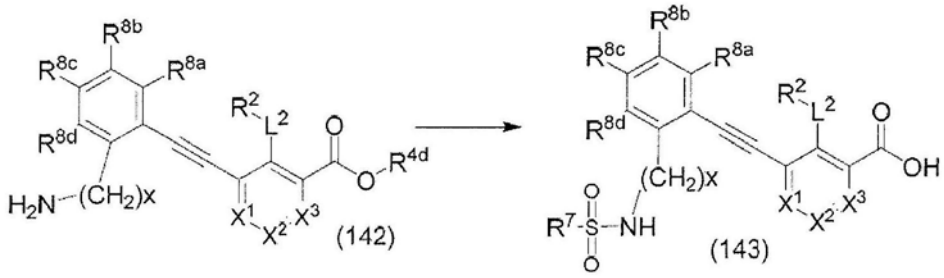
[0274] 在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等的存在下，在溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺等中，化合物(136)与式(137)的磺酰氯反应，以提供化合物(128)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，式(138)的化合物与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(139)。

[0275] 方案36.

[0276] 

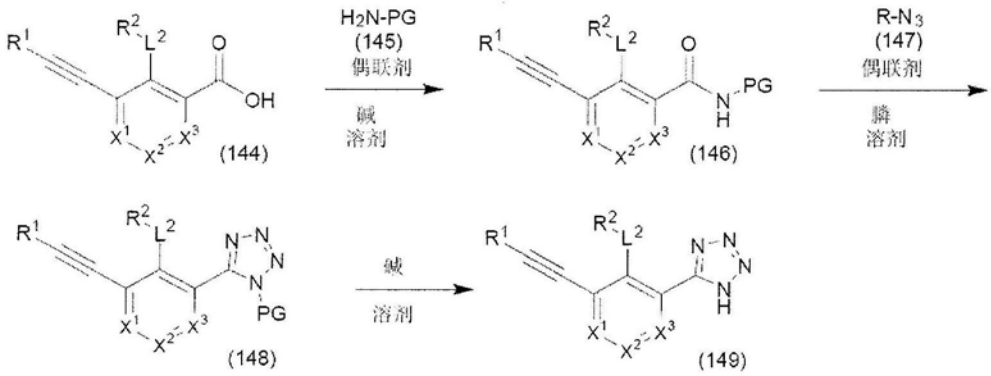
[0277] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案36将化合物(140)转化为化合物(141)。

[0278] 方案37.

[0279] 

[0280] 利用本领域技术人员已知的适当试剂、起始材料和纯化方法，根据方案36将化合物(142)转化为化合物(143)。

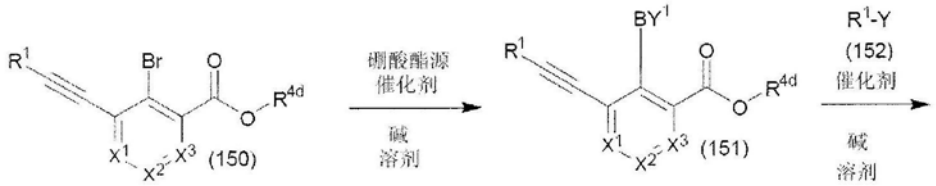
[0281] 方案38.

[0282] 

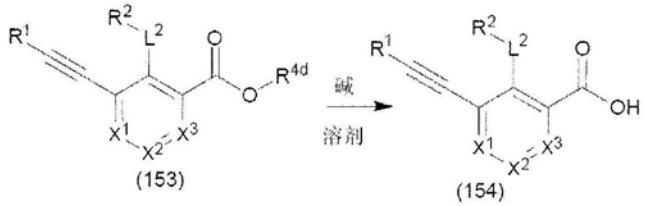
[0283] 在偶联剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲、O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸磷鎓等的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇等中，任选地在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下，化合物(144)与化合物(145)(其中PG是保护基团如苄氧羰基(carboxylbenzy，Cbz)、叔丁氧基羰基(Boc)、芴基甲氧基羰基(FMoc)等)反应，任选地经加热，任选地经微波照射，以提供化合物(146)。在化合物(147)——适当保护的甲硅烷基叠氮化物，如三甲基甲硅烷基叠氮化物的存在下，在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷等中，化合物(146)与偶联剂如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙基酯、二羧酸二-叔丁基酯等和膦如三苯基膦、三-正丁基膦等反应，任选地经加热，任选地经微波照射，以提供化合物(148)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四

氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(148)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾、三乙胺(triethlamine)、二异丙基乙基胺、N-甲基吡咯烷(N-methylpyrrolidine,NMP)、2,6-二甲基吡啶、吡啶等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(149)。可选地，在溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷等中，化合物(148)与酸如三氟乙酸、乙酸、甲酸、盐酸、氢溴酸等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(149)。可选地，在钯催化剂如碳负载钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(148)与氢反应，以提供化合物(149)。

[0284] 方案39.



[0285]



[0286] 在钯催化剂如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等，和铜催化剂，如碘化亚铜(I)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中，化合物(150)与硼酸酯源，如双(频哪醇合)二硼、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(151)(其中Y1选自频哪醇基和$(OH)_2$)。在钯催化剂如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳负载钯、双(乙腈)二氯钯(II)等的存在下，在碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等中，化合物(151)与化合物(152)(其中Y选自氯、溴、碘和三氟甲磺酸根)反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(153)。在有机溶剂如甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等中，化合物(153)与碱如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应，任选地加热，任选地用微波照射加热，以提供化合物(154)。

[0287] 组合治疗

[0288] 利用本文描述的方法所鉴定的化合物组合一种或多种用于治疗EBV感染和/或EBV-相关癌症的另外的剂用于本发明的方法。这些另外的剂可包含本文鉴定的化合物或剂，例如，可商业上获得的剂——已知治疗、预防或减少EBV感染和/或EBV-相关癌症的症

状。

[0289] 一种或多种本文所描述的本发明的化合物可与这些剂的一种或多种施用给对其有需要的患者。在某些实施方式中，本发明的化合物与剂的一种或多种组合，即，同时地递送至患者。在其它实施方式中，本发明的化合物与这些剂的一种或多种同时地递送至患者。在再一其它实施方式中，在这些剂的一种或多种之前将本发明的化合物递送。在再一其它实施方式中，在这些剂的一种或多种之后将本发明的化合物递送。

[0290] 如本文所用，两种或更多种化合物/剂的组合可指的是这样的组合物，其中将单个化合物/剂物理上混合或其中将单个化合物/剂物理上分开。组合治疗包括分开地施用组分/剂以产生所期望的相加、互补或协同效果。在某些实施方式中，将化合物和剂物理上地混合在组合物中。在其它实施方式中，化合物和剂在组合物中物理上分开。

[0291] 在某些实施方式中，在化合物之前、与化合物同时地或在化合物之后施用剂。

[0292] 在某些实施方式中，剂是化疗。基于被治疗的癌症、患者身体情况等因素，本领域技术人员能够容易地选择用于与本发明的化合物的一种或多种施用的化疗。在某一实施方式中，化疗选自顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松。

[0293] 在某些实施方式中，剂是抗病毒剂。在某些实施方式中，抗病毒剂选自更昔洛韦、阿昔洛韦、缬更昔洛韦、阿糖腺苷、溴夫定、阿糖胞苷、碘苷、喷昔洛韦和泛昔洛韦。在其它实施方式中，抗病毒剂是更昔洛韦。

[0294] 在某些实施方式中，剂是组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。在某些实施方式中，组蛋白脱乙酰基酶抑制剂选自丁酸精氨酸、丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)和丙戊酸。

[0295] 在某些实施方式中，剂是DNA甲基化抑制剂。在某些实施方式中，DNA甲基化抑制剂是5'-氮杂胞苷。

[0296] 在某些实施方式中，剂是蛋白酶体抑制剂。在某些实施方式中，蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。

[0297] 在某些实施方式中，剂是免疫疗法和/或疫苗。期望地，免疫疗法和/或疫苗根据被治疗的患者和特异性疾病/病况进行调整。在某些实施方式中，免疫疗法和/或疫苗根据被治疗的患者和特异性癌症进行调整。在某些实施方式中，免疫疗法是患者源性(自体)EBV特异性T-细胞或非患者源性EBV-特异性T-细胞(CART细胞)。在某些实施方式中，剂是免疫调节剂。在某些实施方式中，免疫调节剂是选自利妥昔单抗、PD1、PD-L1、CTLA4、抗B-细胞抗体和调节性T-细胞和NK细胞的调节剂的至少一种。

[0298] 在某些实施方式中，化疗和/或放疗加强本文所描述的EBV-活化疗法的效果。在其它实施方式中，基于免疫的疗法根除残留疾病并且活化内源性免疫响应。在再一其它实施方式中，这种组合方法(外科手术加化疗/放射加免疫疗法)与本文所描述的方法一起预计在治疗很多癌症方面是成功的。

[0299] 利用本文描述的方法所鉴定的化合物组合一种或多种用于治疗EBV感染和/或EBV-相关癌症的另外的治疗策略用于本发明的方法。这些另外的治疗策略可包含已知治疗、预防或减少EBV感染和/或EBV-相关癌症的症状的治疗策略。

[0300] 在某些实施方式中，与本文所描述的方法和组合物使用的辅助疗法包括针灸。在其它实施方式中，非化学治疗策略是外科手术。在再一其它实施方式中，非化学治疗策略是脊柱指压保健(chiropractic care)。在再一其它实施方式中，非化学治疗策略是被动或主

动免疫疗法。在再一其它实施方式中，非化学治疗策略包括X-射线。在再一其它实施方式中，非化学治疗策略包括超声等。在其它实施方式中，辅助治疗策略包括诊断性评估，例如，血液检测，以确定或监测感染的发展、疾病的进程或状况、复发或辅助组合物施用的任何需要。

[0301] 这些另外的治疗策略可在施用本发明的化合物之前、与施用本发明的化合物同时、或在施用本发明的化合物之后进行施用。在某些实施方式中，在化合物之前、与化合物同时、或在化合物之后施用放射。

[0302] 当本发明的化合物与另外的药理学活性试剂组合施用时或在另外的治疗策略中施用时，本文其它部分所描述的范围内的本发明的化合物的剂量可被使用。在其它实施方式中，当与另外的药理学活性试剂组合施用时，较低剂量的本发明的化合物是有用的。在再一其它实施方式中，本发明的化合物与另一种药理学剂或治疗策略的组合允许低于另外的药理学剂的通常剂量或另外的策略方案的调节和/或本发明的化合物的较低剂量，以实现所期望的治疗效果。

[0303] 协同效果可被计算——例如，利用适合的方法如，例如，Sigmoid-E_{max}方程(Holford & Scheiner,19981,Clin.Pharmacokinet.6:429-453)、Loewe additivity方程(Loewe & Muischnek,1926,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326)和中效方程(Chou & Talalay,1984,Adv.Enzyme Regul.22:27-55)。上面提到的每个方程可应用于实验数据以产生相应的图表来帮助评估药物组合的效果。与上面提到的方程有关的相应图表分别是浓度-效应曲线、等效线图曲线和组合指数曲线。

[0304] 试剂盒

[0305] 还提供了药学制剂的试剂盒或包装，所述药学制剂包含(i)至少一种本发明的化合物；和(ii)抗病毒和/或抗癌剂。在某些实施方式中，本发明的化合物和抗病毒和/或抗癌剂被配制用于所期望的递送载体和途径。在某些实施方式中，试剂盒还包括本文所描述的化疗剂。在其它实施方式中，化合物和抗病毒和/或抗癌剂被配制用于任意适合的途径，如用于口服施用或肠胃外施用，例如，透皮施用、透粘膜施用(例如，舌下施用、经舌施用、(经)颊施用、(经)尿道施用、阴道施用(例如，经阴道施用和阴道周围施用)、鼻(内)施用和(经)直肠施用)、膀胱内施用、肺内施用、十二指肠内施用、胃内施用、鞘内施用、皮下施用、肌内施用、皮内施用、动脉内施用、静脉内施用、支气管内施用、吸入施用和局部施用。在再一其它实施方式中，试剂盒被设计用于在家递送。试剂盒可因此包括管或其它容器、施加器、针、注射器和其它适当的包装和使用说明。

[0306] 方法

[0307] 本发明提供治疗和/或预防对象中由EBNA1活性引起的疾病或障碍的方法。本发明进一步提供在对象中治疗和/或预防EB病毒(EBV)感染，和/或与EBV感染有关的疾病或障碍的方法。本发明进一步提供在对象中治疗和/或预防裂解性和/或潜伏性EBV病毒感染的方法。

[0308] 在某些实施方式中，疾病或障碍是选自以下的至少一种：癌症、感染性单核细胞增多症、慢性疲乏综合征、多发性硬化、系统性红斑性狼疮和类风湿性关节炎。在某些实施方式中，癌症是选自以下的至少一种：鼻咽癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、网状内皮

组织增殖、网状细胞过多症、小神经胶质细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、结外T/NK淋巴瘤/血管中心性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴结瘤、黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿、血管免疫母细胞性淋巴结病、平滑肌肉瘤、X-连锁性淋巴组织增生性疾病、移植后淋巴增生性障碍、霍奇金淋巴瘤和乳腺癌。

[0309] 在某些实施方式中，本发明的方法包含施用治疗有效量的本发明的化合物和/或组合物至对其有需要的对象。在其它实施方式中，本发明的化合物是进一步包含至少一种药学可接受载体的药物组合物的部分。在再一其它实施方式中，将化合物和/或组合物通过选自以下的至少一种途径施用于对象：口服、鼻、吸入、局部、颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌内、皮下、透皮、硬膜外、气管内、耳、眼内、鞘内和静脉内途径。在再一其它实施方式中，化合物作为药物组合物的部分被施用。在再一其它实施方式中，对象是哺乳动物。在再一其它实施方式中，哺乳动物是人。

[0310] 施用/剂量/制剂

[0311] 施用方案可影响有效量的构成。治疗制剂可在本发明中所考虑的疾病或障碍发作之前或之后被施用于对象。进一步，若干分剂量(divided dosage)以及交错剂量(staggered dosage)可每曰或相继地施用，或剂量可连续灌输，或可为弹丸注射。进一步，如治疗或预防情况的紧急情况所示，治疗制剂的剂量可成比例增加或减少。

[0312] 本发明的组合物向患者——优选哺乳动物，更优选人——的施用可利用已知程序以有效治疗本发明中所考虑的疾病或障碍的剂量和时间段进行。实现治疗效果所必要的治疗化合物的有效量可根据以下因素而改变：如患者中疾病或障碍的状态；患者的年龄、性别和体重；和治疗化合物治疗本发明中所考虑的疾病或障碍的能力。剂量方案可被调节以提供最佳治疗响应。例如，若干分剂量(divided dose)可每天施用或如治疗情况的紧急情况所示，剂量可成比例地减少。本发明的治疗化合物的有效剂量范围的非限制性实例是约1和5，000mg/k体重/每天。可用于实践本发明的药物组合物可被施用以递送1ng/kg/天和100mg/kg/天的剂量。本领域普通技术人员将能够研究相关因素并且在不进行过度实验的情况下确定关于治疗化合物的有效量。

[0313] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可被改变以针对具体患者、组合物和施用方式获得有效实现所期望治疗响应，而不对患者有毒的活性成分的量。

[0314] 具体地，所选择的剂量水平取决于各种因素：包括所使用的具体化合物的活性、施用时间、化合物的排泄率、治疗持续时间、与化合物组合使用的其它药物、化合物或材料、被治疗患者的年龄、性别、重量、病况、一般健康和先前病历和医疗领域中所熟知的类似因素。

[0315] 具有本领域通常技术的医生(例如，医师或兽医)可容易地确定和开出所需药物组合物的有效量的处方。例如，医师或兽医可以低于所需的水平开始药物组合物中所使用的本发明的化合物的剂量，以便实现所期望的治疗效果，并且逐渐增加剂量直到达到所期望的效果。

[0316] 在具体实施方式中，为方便施用和剂量一致，以剂量单位形式配制化合物是有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适于作为要治疗的患者的单位剂量的物理上独立的单位；每个单位含有经计算的预定量的治疗化合物，以结合所需的药物媒介物而产生所期望

的治疗效果。本发明的剂量单位形式由以下决定或直接取决于以下：(a)治疗化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果，和(b)配合(compounding)/配制这种用于治疗本发明考虑的疾病或障碍的治疗化合物的领域中所固有的限制。

[0317] 在某些实施方式中，利用一种或多种药学可接受赋形剂或载体配制本发明的组合物。在其它实施方式中，本发明的药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物和药学可接受载体。在再一其它实施方式中，本发明的化合物在组合物中是唯一生物学活性剂。在再一其它实施方式中，本发明的化合物在组合物中是治疗有效量的唯一生物学活性剂。

[0318] 载体可为溶剂或分散介质，其包含，例如，水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适合的混合物和植物油。适当的流动性可被保持——例如，通过使用包衣如卵磷脂，通过在分散的情况下维持所需的颗粒尺寸和通过使用表面活性剂。通过各种抗菌和抗真菌剂，例如，对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等可以实现抑制微生物的作用。在许多情况下，优选在组合物中包括等渗剂，例如，糖、氯化钠，或多元醇如甘露醇和山梨醇。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包含延缓吸收的剂，例如，单硬脂酸铝或明胶来实现。

[0319] 在某些实施方式中，将本发明的组合物以范围每天一次到五次或更多的剂量施用于患者。在其它实施方式中，将本发明的组合物以这样的剂量范围施用于患者，所述剂量范围包括，但不限于，每天一次、每两天一次、每三天一次至每周一次和每两周一次。本领域技术人员显而易见，本发明的各种组合的组合物的施用频率是因人而异的，其取决于许多因素，所述因素包括，但不限于，年龄、待治疗的疾病或障碍、性别、整体健康和其它因素。因此，本发明不应该被解释为限于任何特定的剂量方案，并且要施用于任何患者的精确剂量和组合物通过主治医师考虑关于患者的所有其他因素来确定。

[0320] 用于施用的本发明的化合物可在以下范围中：约1μg至约10,000mg、约20μg至约9,500mg、约40μg至约9,000mg、约75μg至约8,500mg、约150μg至约7,500mg、约200μg至约7,000mg、约3050μg至约6,000mg、约500μg至约5,000mg、约750μg至约4,000mg、约1mg至约3,000mg、约10mg至约2,500mg、约20mg至约2,000mg、约25mg至约1,500mg、约30mg至约1,000mg、约40mg至约900mg、约50mg至约800mg、约60mg至约750mg、约70mg至约600mg、约80mg至约500mg和其间任意和全部或部分增量。

[0321] 在某些实施方式中，本发明的化合物的剂量为自约1mg和约2,500mg。在某些实施方式中，本文所描述的组合物中所使用的本发明的化合物的剂量为小于约10,000mg、或小于约8,000mg、或小于约6,000mg、或小于约5,000mg、或小于约3,000mg、或小于约2,000mg、或小于约1,000mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地，在某些实施方式中，本文所描述的第二化合物的剂量为小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg和其任意和全部或部分增量。

[0322] 在某些实施方式中，本发明涉及包装的药物组合物，其包含容器，所述容器单独或组合第二药剂容纳治疗有效量的本发明的化合物；和用于使用化合物治疗、预防或减少本发明中所考虑的疾病或障碍的一个或多个症状的说明。

[0323] 制剂可以与常规赋形剂(即,本领域已知的适用于口服、肠胃外、鼻、静脉内、皮下、肠或任何其它合适的施用形式的药学可接受的有机或无机载体物质)混合使用。药学制剂可以进行灭菌,并且如果需要,与辅助剂,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香族物质等混合。如果需要,还可以将其与其他活性剂组合。

[0324] 本发明的任意组合物的施用途径包括口服、鼻、直肠、阴道内、肠胃外、颊、舌下或局部。可配制本发明中使用的组合物用于通过任意适合的途径施用,如用于口服或肠胃外施用,例如,透皮施用、透粘膜施用(例如,舌下施用、经舌施用、(经)颊施用、(经)尿道施用、阴道施用(例如,经阴道或阴道周围施用)、鼻(内)施用和(经)直肠施用)、膀胱内施用、肺内施用、十二指肠内施用、胃内施用、鞘内施用、皮下施用、肌内施用、皮内施用、动脉内施用、静脉内施用、支气管内施用、吸入施用和局部施用。

[0325] 适合的组合物和剂型包括,例如,片剂、胶囊剂、囊剂、丸剂(pills)、软胶囊(gel caps)、锭剂、分散液、悬浮液、溶液、糖浆剂、颗粒剂、珠剂(beads)、透皮贴剂、凝胶剂、粉末剂、弹丸剂(pellets)、乳浆剂、含剂(lozenges)、乳霜剂、糊剂、膏剂、洗剂、圆片剂、栓剂、用于鼻或口服施用的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化制剂、用于膀胱内施用的组合物和制剂等。应该理解,可用于本发明中的制剂和组合物不限于本文所描述的具体制剂和组合物。

[0326] 口服施用

[0327] 对于口服应用,具体适合的是片剂、糖衣丸(dragees)、液体、滴剂、栓剂或胶囊剂、囊剂和软胶囊。旨在口服使用的组合物可根据本领域已知的任何方法进行制备,并且这样的组合物可包含选自适合于制造片剂的惰性、非毒性的药学赋形剂的一种或多种剂。这样的赋形剂包括,例如惰性稀释剂如乳糖;造粒剂和崩解剂如玉米淀粉;粘合剂如淀粉;和润滑剂如硬脂酸镁。片剂可不被包衣或其可通过已知技术进行包衣以美观或延缓活性成分的释放。口服使用的制剂还可表现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性稀释剂混合。

[0328] 对于口服施用,本发明的化合物可以是用如下药学可接受赋形剂通过常规方法制备的片剂或胶囊剂的形式:如粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、羟基丙基纤维素或羟基丙基甲基纤维素);填充剂(例如,玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如,淀粉羟乙酸钠);或润湿剂(例如,月桂基硫酸钠)。如果所需,片剂可使用适合的方法和包衣材料如可获自Colorcon,West Point,Pa.的OPADRY™膜包衣系统(例如,OPADRYTM OYType、OYC Type、Organic Enteric OY-P Type、Aqueous Enteric OY-A Type、OY-PMType和OPADRY™ White,32K18400)进行包衣。用于口服施用的液体制剂可以是溶液、糖浆剂或悬浮液的形式。液体制剂可用如下药学可接受添加剂通过常规方法进行制备:如悬浮剂(例如,山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯树胶(acacia));非水性媒介物(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。

[0329] 造粒技术在制药领域中是众所周知的,用于改性活性成分的起始粉末或其它颗粒材料。通常将粉末剂与粘结剂材料混合成更大的永久自由流动的附聚物或颗粒剂,称为“造粒”。例如,使用溶剂的“湿法”造粒工艺的特征通常在于,将粉末剂与粘结剂材料组合,并在导致形成湿的粒状物质的条件下用水或有机溶剂湿润,随后溶剂必须从所述湿的粒状物质

中蒸发。

[0330] 熔融造粒通常在于在基本上没有添加水或其他液体溶剂的情况下，使用在室温下为固体或半固体(即，具有相对低的软化或熔点范围)的材料以促进粉末或其他材料的造粒。当加热到熔点范围内的温度时，低熔点固体液化以充当粘结剂或造粒介质。液化的固体在与其接触的粉末材料的表面上自己扩展开，并且在冷却时形成固体粒状物质，其中初始材料结合在一起。然后可以将得到的熔融造粒供应到压片机中或封装用于制备口服剂型。熔融造粒通过形成固体分散液或固体溶液来改善活性物(即，药物)的溶解速率和生物利用度。

[0331] 美国专利号5,169,645公开了具有改进的流动性的直接可压缩的含蜡颗粒剂。当蜡在熔化物中与某些流动改进添加剂混合，随后冷却和使混合物造粒时，获得颗粒剂。在某些实施方式中，只有蜡本身在蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的熔融组合中熔融，而在其它情况下，蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)都熔融。

[0332] 本发明还包括多层片剂，其包含提供用于延缓释放一种或多种本发明化合物的层和提供用于立即释放治疗本发明所考虑的疾病或障碍的药物的另一层。使用蜡/pH敏感性聚合物混合物，可以获得胃不溶性组合物，其中包埋(entrap)活性成分，确保其延迟释放。

[0333] 肠胃外施用

[0334] 如本文所用，药物组合物的“肠胃外施用”包括任意途径的施用，其特征在于对对象的组织的物理破坏以及通过组织中的缺口施用药物组合物。肠胃外施用因此包括，但不限于，通过注射组合物施用药物组合物、通过经手术切口施加组合物、通过经组织穿透性非手术伤口施加组合物等。具体地，肠胃外施用考虑包括，但不限于，皮下、静脉内、腹膜内、肌内、胸骨内注射和肾透析灌输技术。

[0335] 适合于肠胃外施用的药物组合物的制剂包含与药学可接受载体如无菌水或无菌等渗盐水组合的活性成分。可以适合于弹丸施用或连续施用的形式制备、包装或销售这样的制剂。可以单位剂量形式，如以包含防腐剂的安瓿瓶或多剂量容器制备、包装或销售可注射制剂。用于肠胃外施用的制剂包括，但不限于，油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液、乳化液、糊剂和可植入持续释放或可生物降解的制剂。这样的制剂可进一步包含一种或多种另外的成分，其包括，但不限于，悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外施用的制剂的一个实施方式中，以干燥(即，粉末或颗粒)形式提供活性成分用于与适合的媒介物(例如，无菌无热原的水)重构，随后将重构的组合物肠胃外施用。

[0336] 药物组合物可以以无菌可注射水性或油性悬浮液或溶液的形式进行制备、包装或销售。该悬浮液或溶液可以根据已知技术进行配制，并且除了活性成分之外还可以包含另外的成分，如本文所述的分散剂、润湿剂或悬浮剂。例如，可以使用非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(如水或1,3-丁二醇)来制备这样的无菌可注射制剂。其他可接受的稀释剂和溶剂包括，但不限于，林格氏液、等渗氯化钠溶液和固定油如合成的甘油单酯或甘油二酯。可用的其它可肠胃外施用(parentally-administrable)制剂包括含有微晶形式的、在脂质体制剂中的或作为生物可降解聚合物体系的成分的活性成分的制剂。用于持续释放或植入的组合物可包含药学上可接受的聚合物或疏水材料如乳化液、离子交换树脂、微溶聚合物或微溶盐。

[0337] 控制释放制剂和药物递送体系

[0338] 在某些实施方式中，本发明的制剂可以是，但不限于，短期、快速补偿以及控制的，例如持续释放、延迟释放和脉冲释放的制剂。

[0339] 术语持续释放以其常规含义使用，指的是在延长的时间段内提供逐渐释放药物的药物制剂，并且可以，但不一定，导致药物在延长的时间段内基本上恒定的血液水平。这段时间可能长达一个月或更久，并且应是比以弹丸形式施用的相同量的剂释放更久。

[0340] 对于持续释放，化合物可用适合的聚合物或疏水材料——其向化合物提供持续释放性质——进行配制。因此，可用于本发明的方法中的化合物可以微粒的形式，例如通过注射进行施用，或以片或圆片剂的形式通过植入进行施用。

[0341] 在本发明一个实施方式中，利用持续释放制剂将本发明的化合物单独地或组合另一种药剂施用至患者。

[0342] 本文中术语延缓释放以其常规含义使用，指的是药物制剂在药物施用后一定延缓后提供药物的初始释放的药物制剂，并且其可以，但不一定，包括从约10分钟上至约12小时的延缓。

[0343] 本文中术语脉冲释放以其常规含义使用，指的是药物施用后以产生药物的脉冲血浆曲线的方式提供药物释放的药物制剂。

[0344] 术语立即释放以其常规含义使用，指的是药物施用后立即提供药物释放的药物制剂。

[0345] 如本文所用，短期是指在药物施用后上至并且包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、约10分钟、或约1分钟和其任意或全部或部分增量的任意时间段。

[0346] 如本文所用，快速补偿是指在药物施用后上至并且包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、约10分钟、或约1分钟和其任意和全部或部分增量的任意时间段。

[0347] 给药(Dosing)

[0348] 本发明的化合物的治疗有效量或剂量取决于患者的年龄、性别和重量，患者目前的医疗状况和本发明中所考虑的疾病或障碍的进展。技术人员依据这些或其它因素能够确定适当的剂量。

[0349] 本发明的化合物的适合剂量可以在约0.01mg至约5,000mg/天的范围内，如约0.1mg至约1,000mg，例如，约1mg至约500mg，如约5mg至约250mg/天。该剂量可以单剂量或以多剂量施用，例如1至5或更多次/天。当使用多剂量时，每次剂量的量可以相同或不同。例如，1mg/天的剂量可以以两个0.5mg剂量施用，其中剂量之间间隔约12小时。

[0350] 要理解，在非限制性实例中，每天给予的化合物的量可每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天地进行施用。例如，在每隔一天施用的情况下，5mg/天剂量可以在星期一开始，随后的第一次5mg/天剂量在星期三施用，随后的第二次5mg/天剂量在星期五施用，等等。

[0351] 在其中患者的状态确实改善的情况中，在医生判断后，任选地连续给予本发明的抑制剂的施用；可选地，正在施用的药物的剂量暂时地减少或暂时地暂停一定长度的时间(即，“药物假期(drug holiday)”)。药物假期的长度任选地在2天和1年之间改变，包括(仅举例来说)，2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100

天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天、或365天。药物假期期间的剂量减少包括10％-100％，包括(仅举例来说)10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。

[0352] 一旦患者病况发生改善，如果必要，则施用维持剂量。随后，根据疾病或障碍，将施用的剂量或频率或两者降低至保持改善的疾病的水平。在某些实施方式中，当任何症状和/或感染复发时，患者需要长期间歇治疗。

[0353] 用于本发明的方法中的化合物可以单位剂量形式进行配制。术语“单位剂量形式”是指适合作为单位剂量用于正在经历治疗的患者的物理上分开的单元，其中每个单位包含计算的预定量的活性材料以产生所期望的治疗效果，任选地与适合的药物载体联合。单位剂量形式可以用于单日剂量或多日剂量中的一种(例如，约1至5次或更多次/天)。当使用多日剂量时，对于每个剂量单位剂量形式可以相同或不同。

[0354] 这样的治疗方案的毒性和治疗效力任选地在细胞培养物或实验动物中确定，包括，但不限于，确定LD_{50}(50％群体致死剂量)和ED_{50}(50％群体治疗有效剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数，其表示为LD_{50}和ED_{50}之间的比。从细胞培养物测定和动物研究获得的数据任选地用于配制用于人的剂量范围。这样的化合物的剂量优选在毒性最小的包括ED_{50}的循环浓度范围内。根据所用的剂型和使用的施用途径，剂量任选地在该范围内变化。

[0355] 本领域的技术人员将认识到，或仅仅使用常规实验就能够确定，本文所述的具体程序、实施方式、权利要求和实施例的多个等同物。这样的等同物被认为是在本发明的范围内，并且由所附的权利要求覆盖。例如，应当理解的是，用技术认可的替代方案和仅使用常规实验进行的反应条件——其包括但不限于反应时间、反应大小/体积，和实验试剂如溶剂、催化剂、压力、大气条件(例如氮气气氛)和还原/氧化剂——的改变也在本申请的范围内。

[0356] 应该理解的是，无论在本文提供的数值和范围，还是由这些数值和范围所涵盖的所有数值和范围均意为包括在本发明的范围内。此外，落入这些范围内的所有值以及值范围的上限或下限也是本申请所考虑的。

[0357] 以下实施例进一步说明了本发明的方面。然而，它们决不是对本文所述的本发明的教导或公开的限制。

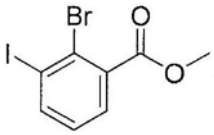
实施例

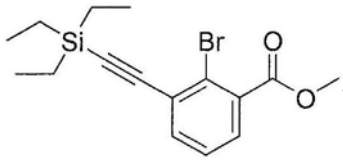
[0358] 现参考以下实施例描述本发明。仅以说明为目的提供这些实施例，并且本发明不限于这些实施例，而相反包括由于本文所提供的教导而明显的所有变化。

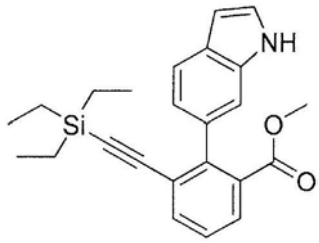
[0359] 材料和方法

[0360] 在Varian Mercury 300-MHz NMR或Bruker 400MHz NMR上获得^{1}H-NMR谱。用具有210-400nm的2996二极管阵列检测器的Waters Alliance 2695 HPLC/MS(Waters Symmetry C18,4.6x 75mm,3.5μm)或用Agilent Technologies-离子阱质谱仪-LC-MSD TRAPXCT PLUS确定纯度(％)和质谱数据。

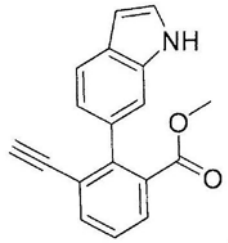
[0361] 实施例1:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸

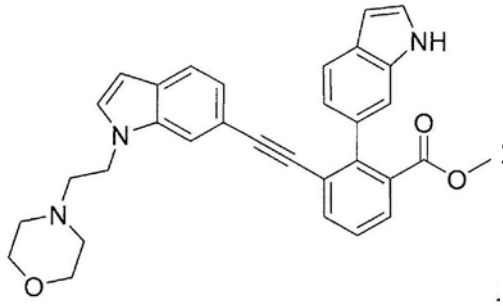
[0362]  2-溴-3-碘-苯甲酸甲基酯:在10分钟时间内于冰浴温度向2-溴-3-碘苯甲酸(50.0g,0.15mol)在甲醇(125mL)中的搅拌溶液添加氯化亚砜(12.2mL,0.168mol)。允许反应混合物在60℃下在12小时时间内搅拌。允许得到的反应混合物达到室温,用乙酸乙酯(500mL)稀释,用碳酸氢钠(250mL)、水(2X250mL)、盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将硅胶(100g,60-120目)添加至滤液,在25-30℃下搅拌30分钟,过滤并在减压下浓缩,得到2-溴-3-碘苯甲酸甲基酯,浅黄色液体(50.0g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.62(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),7.23(t,J=7.7Hz,1H),3.85(s,3H)。MS m/z(M+)340.9,(M+2)342.9。

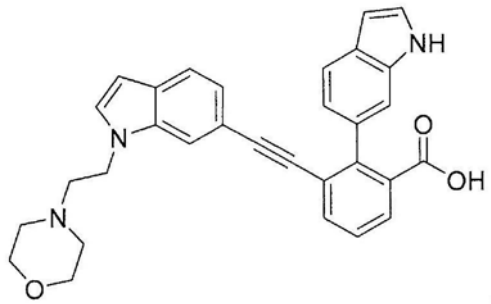
[0363]  2-溴-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯:将2-溴-3-碘苯甲酸甲基酯(400g,1.176mol)在四氢呋喃和三乙胺(1.0L:1.0L)中的溶液用氩气在15分钟时间内脱气。在30分钟时间内于环境温度下向该溶液添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(8.24g,0.0117mol)、碘化亚铜(I)(11.23g,0.058mol)和三乙基-乙炔基-硅烷(253.6mL,1.412mol)。允许反应混合物在环境温度下在4小时时间内搅拌。在减压下浓缩反应混合物,将乙醚(1.5L)添加至粗产物,搅拌30分钟并通过硅藻土垫过滤。随后将滤液在减压下浓缩,得到2-溴-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯,浅棕色液体(372g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70(ddd,J=16.6,7.7,1.7Hz,2H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),3.86(s,3H),1.01-1.05(t,J=7.9Hz,9H),0.65-0.71(q,J=7.7Hz,6H)。MS m/z(M+)353.3,(M+2)355.2。

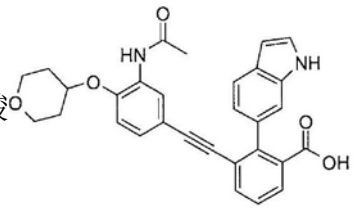
[0364]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯:将2-溴-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯(300g,0.85mol)在1,4-二噁烷:水(750mL:750mL)中的溶液使用氩气在15分钟时间内脱气。在环境温度下向该溶液添加6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(227.1g,0.93mol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)——与二氯甲烷的复合物(6.94g,0.0085mol)和碳酸钾(235g,1.7mol)。在3小时时间内将反应混合物加热至90℃。随后允许得到的反应混合物达到环境温度,用乙酸乙酯(2L)稀释并且经硅藻土过滤。分离水层并且用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。得到的粗产物用10%乙酸乙酯的己烷悬浮,搅拌30分钟,过滤并干燥,得到2-(1H-吲哚-6-基)-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯,棕色固体(248g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),7.68(ddd,J=10.9,7.7,1.4Hz,2H),7.55-7.39(m,2H),7.36(t,J=2.7Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),6.84(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.43(ddd,J=3.1,1.9,0.9Hz,1H),3.45(s,3H),0.69(t,J=

7.9Hz,9H),0.36(q,J=7.7Hz,6H)。MS m/z(M+H)390.2。

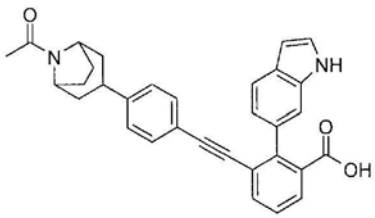
[0365]  3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯:在30分钟时间内于0-5℃下向2-(1H-吲哚-6-基)-3-三乙基硅烷基乙炔基-苯甲酸甲基酯(250g,0.645mol)在四氢呋喃(1.25L)中的搅拌溶液添加1.0M四丁基氟化铵(838mL,0.838mol)。允许反应混合物在环境温度下在60分钟时间内搅拌。通过TLC和LC-MS监测反应的完成。在减压下浓缩反应混合物。随后将得到的粗产物用乙酸乙酯(2000mL)稀释并且用水(2x 500mL)洗涤。用盐水(600mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。经硅胶柱用乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化得到的粗产物,得到3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯,浅黄色固体(124g,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(s,1H),7.74(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.68(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.57-7.35(m,3H),7.31(dt,J=1.7,0.9Hz,1H),6.85(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.45(ddd,J=3.0,1.9,0.9Hz,1H),4.03(s,3H),3.44(s,1H)。MS m/z(M+H)276.3。

[0366]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸甲基酯:向6-溴-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚(560mg,1.82mmol)在甲苯:三乙胺(5:5mL)中的搅拌溶液添加碳酸铯(1.54g,4.73mmol),使用氩气气球脱气反应混合物15分钟。在环境温度下向该悬浮液添加钯(II)二氯乙腈复合物(5.0mg,0.0182mmol)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(26mg,0.055mmol)。得到的反应混合物在惰性气氛下搅拌30分钟。向上面反应混合物添加3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯(500mg,1.82mmol),并且在4小时时间内将反应物加热至90℃。随后允许得到的反应混合物冷却至环境温度并且用乙酸乙酯(50mL)稀释并经硅藻土过滤。用水(2x 20mL)、盐水(20mL)洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。经硅胶柱用二氯甲烷/甲醇洗脱而纯化得到的粗产物,得到产物2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸甲基酯,浅黄色固体,产率49%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),7.79(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.67(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.51-7.41(m,5H),7.15(s,1H),6.99(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.82(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.50(s,1H),6.40(d,J=3.2Hz,1H),4.14(t,J=6.4Hz,2H),3.49-3.47(m,7H),2.55(t,J=6.0Hz,2H),2.35(bs,4H)。MS m/z(M+H)504.2。

[0367]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸：在环境温度下向2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸甲基酯(120mg,0.24mmol)在四氢呋喃：甲醇(1：1mL)中的溶液添加2N氢氧化钠(aq)(48mg,1.2mmol)并且搅拌得到的溶液约24小时。随后浓缩反应混合物并且用1N盐酸溶液调pH至4。然后使用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取水层，用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。合并有机层，干燥(硫酸钠)，过滤并且在减压下浓缩。随后使用反相HPLC纯化得到的粗产物，得到2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸，浅黄色固体，产率70％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(brs,1H),11.22(s,1H),7.74(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),7.65(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),7.61(d,J＝8.4Hz,1H),7.48-7.44(m,3H),7.42-7.40(m,2H),7.14(s,1H),7.06(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),6.80(dd,J＝8.0,0.8Hz,1H),6.49(s,1H),6.39(d,J＝2.8Hz,1H),4.14(t,J＝6.4Hz,2H),3.49(t,J＝4.0Hz,4H),2.55(bs,2H),2.35(bs,4H)。MS m/z(M+H)490.3。

[0368] 实施例2:3-[3-乙酰氨基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

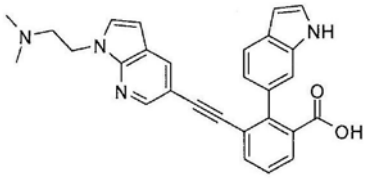
[0369] 通过与实施例1相同的程序制备3-[3-乙酰氨基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),11.15(d,J＝2.6Hz,1H),8.95(s,1H),7.82(s,1H),7.73(dd,J＝7.8,1.4Hz,1H),7.66-7.54(m,2H),7.48-7.34(m,3H),7.08-6.98(m,2H),6.74(dd,J＝8.5,2.2Hz,1H),4.59(tt,J＝8.6,4.2Hz,1H),3.85(dt,J＝11.6,4.4Hz,2H),3.49-3.33(m,3H),2.09(s,3H),1.90(dt,J＝13.5,3.9Hz,2H),1.64(dtd,J＝13.0,9.0,4.0Hz,2H)。MS m/z(M+H)495.4。

[0370] 实施例3:3-[4-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0371] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.16(s,1H),7.61-7.54(m,1H),7.49(dd,J＝16.2,7.7Hz,3H),7.38-7.29(m,2H),7.25-7.11(m,2H),7.10-7.00(m,3H),6.44(s,1H),4.48(d,J＝5,5Hz,1H),4.25-4.18(m,1H),3.14(tt,J＝11.4,

6.1Hz,1H),1.99(s,4H),2.00-1.80(m,2H),1.80(s,2H),1.81-1.66(m,2H),1.70-1.50(m,2H)。MS m/z(M+H)489.4。

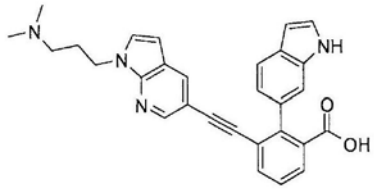
[0372] 实施例4:3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0373] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21(s,1H),7.97(d,J=1.9Hz,1H),7.71(dd,J=7.5,1.7Hz,2H),7.63-7.55(m,3H),7.50-7.37(m,3H),7.06(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.48(s,1H),6.39(d,J=3.5Hz,1H),4.29(t,J=6.5Hz,2H),2.60(t,J=6.5Hz,2H),2.14(s,6H)。MS m/z(M+H)449.2

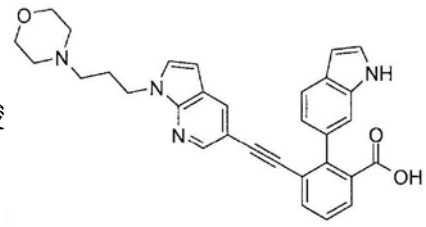
[0374] 实施例5:3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0375]



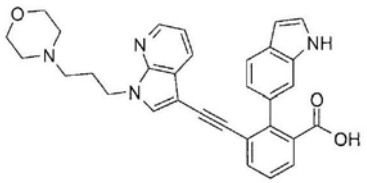
[0376] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMF-d_7)δ11.62(d,J=2.3Hz,1H),8.38(s,1H),8.14(q,J=2.9Hz,2H),8.07-7.96(m,3H),7.90-7.78(m,3H),7.47(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.82(d,J=3.5Hz,1H),4.63(t,J=7.1Hz,2H),2.59(t,J=7.0Hz,2H),2.54(s,6H),2.28(p,J=7.1Hz,2H)。MS m/z(M+H)463.2。

[0377] 实施例6:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸

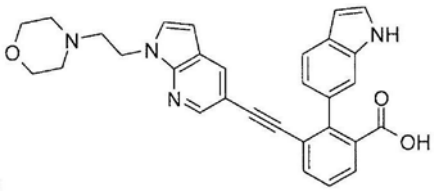


[0378] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),11.22(d,J=2.5Hz,1H),7.96(d,J=1.9Hz,1H),7.79-7.56(m,4H),7.51-7.38(m,3H),7.05(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.40(d,J=3.5Hz,1H),4.24(t,J=7.0Hz,2H),3.52(t,J=4.6Hz,4H),2.27(s,4H),2.18(t,J=7.0Hz,2H),1.90(p,J=7.0Hz,2H)。MS m/z(M+H)505.2。

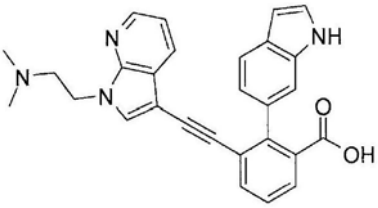
[0379] 实施例7:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-3-基乙炔基]-苯甲酸 

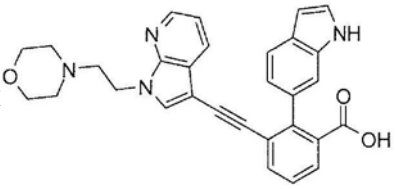
[0380] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,^{1}H),11.16(s,1H),8.20(dd,J=4.6,1.7Hz,1H),7.78-7.66(m,2H),7.65-7.54(m,2H),7.49-7.39(m,3H),6.99(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.90-6,77(m,2H),6.51(s,1H),4.22(t,J=7.0Hz,2H),3.50(t,J=4.6Hz,4H),2.25(s,4H),2.19(t,J=6.9Hz,2H),1.90(p,J=7.0Hz,2H)。MS m/z(M+H)505.2。

[0381] 实施例8:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸 

[0382] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),11.21(d,J=2.4Hz,1H),7.96(d,J=2.0Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.70-7.56(m,3H),7.52-7.38(m,3H),7.05(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.40(d,J=3.5Hz,1H),4.33(t,J=6.4Hz,2H),3.49(t,J=4.6Hz,4H),2.65(t,J=6.5Hz,2H),2.40(d,J=4.7Hz,4H)。MS m/z(M+H)491.3。

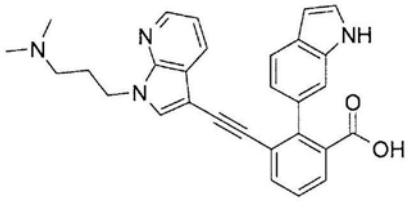
[0383] 实施例9:3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0384] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(bs,1H),11.18(d,J=2.5Hz,1H),8.20(dd,J=4.3,2.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.72(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.50-7.39(m,3H),6.99(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.87-6.76(m,2H),6.52(ddd,J=3.0,2.0,0.9Hz,1H),4.29(t,J=6.3Hz,2H),2.63(t,J=6.3Hz,2H),2.15(s,6H)。MS m/z(M+H)449.4。

[0385] 实施例10:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸 

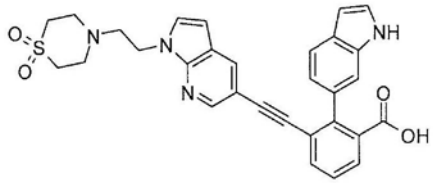
[0386] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.18(d,J=4.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.53-7.42(m,2H),7.38-7.29(m,2H),7.20(s,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.97(d,J=7.8Hz,1H),6.86-6.79(m,1H),6.45(s,1H),4.30(t,J=6.3Hz,2H),3.48(t,J=4.6Hz,4H),2.64(d,J=6.1Hz,2H),2.39(s,4H)。MS m/z(M+H)491.4。

[0387] 实施例11:3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0388] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(t,J=2.3Hz,1H),8.21(dd,J=4.5,1.7Hz,1H),7.75(s,1H),7.78-7.66(m,1H),7.66-7.54(m,2H),7.50-7.39(m,3H),6.99(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.90-6.78(m,2H),6.52(s,1H),4.20(t,J=7.1Hz,2H),2.19(t,J=7.1Hz,2H),2.13(s,6H),1.87(p,J=7.1Hz,2H)。MS m/z(M+H)463.5。

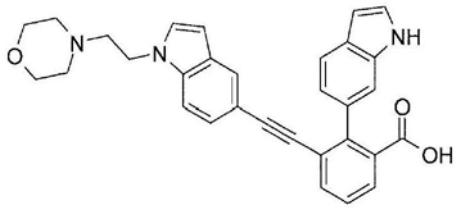
[0389] 实施例12:3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H.吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0390] 通过与实施例1相同的程序制备3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),11.21(s,1H),7.96(d,J=1.9Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.70-7.61(m,2H),7.60(d,J=8.1Hz,1H),7.52-7.38(m,3H),7.05(dd,J=82,1.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.41(d,J=3.5Hz,1H),4.32(t,J=6.3Hz,2H),2.98(q,J=3.9Hz,4H),2.95-2.82(m,6H)。MS m/z(M+H)539.3。

[0391] 实施例13:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸

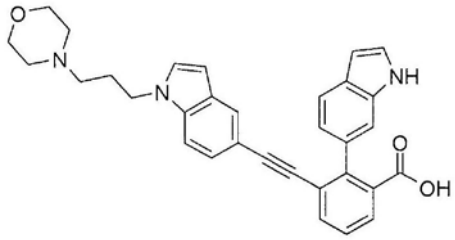
[0392]



[0393] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),11.21(d,J=2.3Hz,1H),7.73(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.49-7.36(m,4H),7.33(d,J=

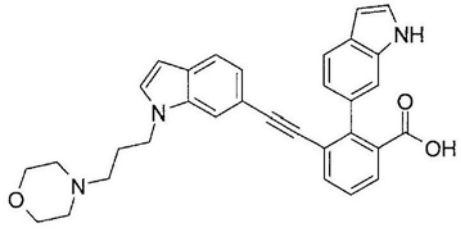
1.4Hz,1H),7.04(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.87(dd,J＝8.5,1.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.34(d,J＝3.1Hz,1H),4.24(t,J＝6.5Hz,2H),3.50(t,J＝4.6Hz,4H),2.60(t,J＝6.5Hz,2H),2.38(s,2H),2.38(d,J＝9.3Hz,2H)。MS m/z(M+H)490.3。

[0394] 实施例14:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸

[0395] 

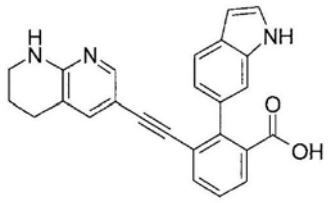
[0396] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21(t,J＝2.3Hz,1H),7.72(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.49-7.36(m,6H),7.33(d,J＝1.4Hz,1H),7.04(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.86(dd,J＝8.5,1.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.35(d,J＝3.1Hz,1H),4.16(t,J＝6.7Hz,2H),3.55(t,J＝4.6Hz,4H),2.26(d,J＝5.7Hz,4H),2.11(t,J＝6.8Hz,2H),1.86(q,J＝6.8Hz,2H)。MS m/z(M+H)504.3。

[0397] 实施例15:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸

[0398] 

[0399] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),7.73(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.68-7.57(m,2H),7.51-7.38(m,5H),7.20(s,1H),7.05(dd,J＝8.1,1.5Hz,1H),6.77(dd,J＝8.2,1.3Hz,1H),6.49(s,1H),6.41(d,J＝3.0Hz,1H),4.10(t,J＝6.2Hz,2H),3.58(s,4H),2.28(s,4H),2.09(s,2H),1.84(s,2H)。MS m/z(M+H)504.3。

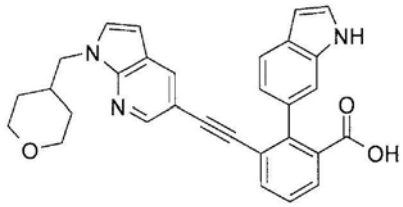
[0400] 实施例16:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-基乙炔基)-苯甲酸

[0401] 

[0402] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.69(s,1H),11.20(s,1H),7.62(dd,J＝13.5,7.7Hz,2H),7.58-748(m,2H),7.42(t,J＝7.3Hz,2H),6.96(d,J＝8.2Hz,1H),6.91-

6.90(m,2H),6.75(s,1H),6.47(t,J＝2.4Hz,1H),3.30-3.29(m,2H),3.22(t,J＝4.3Hz,2H),1.69-1.67(m,2H)。MS m/z(M+H)394.0。

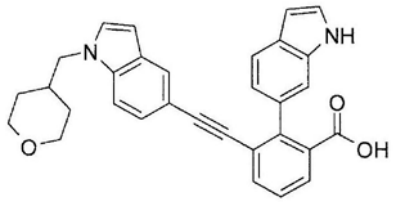
[0403] 实施例17:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸



[0404] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-I吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.21(s,1H),7.98(d,J＝1.9Hz,1H),7.80-7.71(m,2H),7.64(d,J＝7.6Hz,1H),7.60(s,1H),7.59-7.56(m,2H),7.50-7.42(m,1H),7.41(t,J＝2.7Hz,1H),7.05(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.49(t,J＝2.6Hz,1H),6.41(d,J＝3.5Hz,1H),4.11(d,J＝7.3Hz,2H),3.85-3.71(m,2H),3.17(td,J＝11.5,2.5Hz,2H),2.06(ddd,J＝11.4,7.2,4.0Hz,1H),1.36-1.18(m,4H)。MS m/z(M+H)476.2。

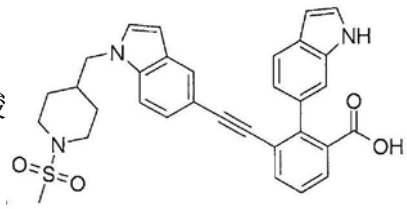
[0405] 实施例18:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸

[0406]



[0407] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),11.21(t,J＝2.2Hz,1H0,7.72(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.63(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.59(d,J＝8.1Hz,1H),7.48-7.43(m,2H),7.43-7.39(m,2H),7.38(d,J＝3.1Hz,1H),7.34(d,J＝1.5Hz,1H),7.04(dd,J＝8.2,1.6Hz,1H),6.86(dd,J＝8.5,1.6Hz,1H),6.49(ddd,J＝3.0,1.9,0.9Hz,1H),6.35(dd,J＝3.1,0.8Hz,1H),4.03(d,J＝7.2Hz,2H),3.85-3.73(m,2H),3.16(td,J＝11.4,2.7Hz,2H),2.06-1.89(m,1H),1.38-1.18(m,4H)。MS m/z(M+H)475.2。

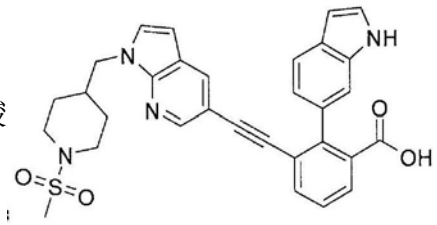
[0408] 实施例19:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸



[0409] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),11.21(s,1H),7.76-7.69(m,1H),7.65-7.56(m,2H),7.50-7.33(m,6H),7.04(dd,J＝8,2,1.6Hz,1H),6.86(dd,J＝8.6,1.6Hz,1H),6.52-6.47(m,1H),6.36(d,J＝3.1Hz,1H),4.07(d,J＝7.2Hz,2H),3.50(d,J＝11.7Hz,2H),2.79(s,3H),2.57(td,J＝12.0,2.5Hz,2H),1.86(d,J＝

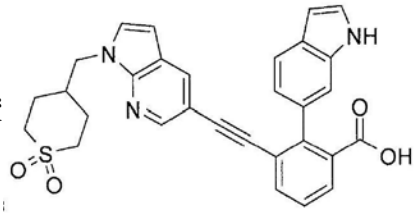
3.8Hz,1H),1.56-1.43(m,2H),1.26(dd,J=13.4,9.5Hz,2H)。MS m/z(M+H)552.3。

[0410] 实施例20:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸



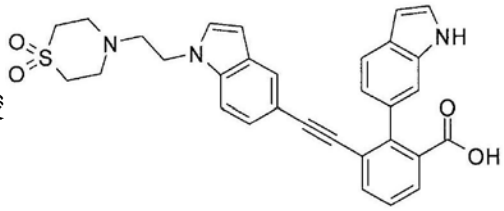
[0411] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.71(s,1H),11.21(t,J=2.2Hz,1H),7.97(d,J=2.0Hz,1H),7.85-7.73(m,2H),7.66(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.63-7.57(m,2H),7.55-7.24(m,3H),7.05(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.49(t,J=2.5Hz,1H),6.42(d,J=3.4Hz,1H),4.15(d,J=7.3Hz,2H),3.49(d,J=11.8Hz,2H),2.73-2.52(m,5H),1.97(m,1H),1.49(d,J=12.6Hz,2H),1.24(m,2H)。MS m/z(M+H)553.2。

[0412] 实施例21:3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



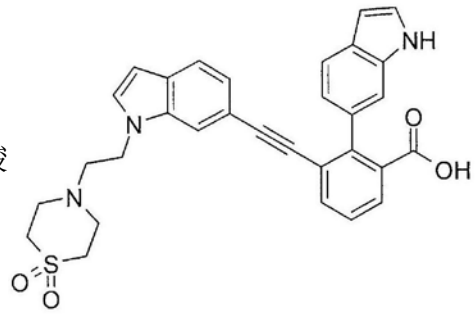
[0413] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),11.21(d,J=2.4Hz,1H),7.97(d,J=2.0Hz,1H),7.75(dt,J=3.9,2.2Hz,2H),7.65(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.53-7.37(m,3H),7.05(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.49(t,J=2.4Hz,1H),6.43(d,J=3.5Hz,1H),4.18(d,J=7.3Hz,2H),3.02(qd,J=12.7,9.4Hz,4H),2.17(ddt,J=12.1,8.2,4.1Hz,1H),1.76(d,J=13.7Hz,2H),1.72-1.51(m,2H)。MS m/z(M+H)524.5。

[0414] 实施例22:3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

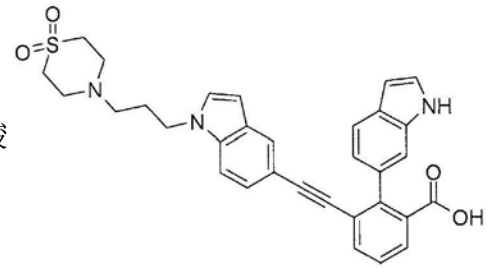


[0415] 以与实施例1相同的程序制备3-{1-[2-(1,1-二氧-λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),7.73(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.46-7.40(m,5H),7.33(d,J=0.8Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.87(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),6.48(d,J=2Hz,1H),6.35(d,J=3.2Hz,1H),4.23(t,J=6.4Hz,2H),2.99(d,J=5.2Hz,4H),2.91(d,J=5.6Hz,4H),2.81(t,J=6.4Hz,2H)。MS m/z(M-H)536.3。

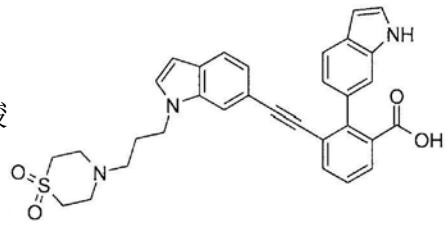
[0416] 实施例23:3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ^6-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基乙炔

基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0417] 以与实施例1相同的程序制备3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.68(s,1H),11.21(s,1H),7.74(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.65(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.48-7.43(m,3H),7.43-7.40(m,2H),7.16(s,1H),7.05(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.79(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.50(s,1H),6.40(d,J=3.2Hz,1H),4.13(t,J=6.4Hz,2H),2.96(d,J=4.0Hz,4H),2.87(d,J=5.6Hz,4H),2.76(t,J=6.4Hz,2H)。MS m/z(M+H)538.2。

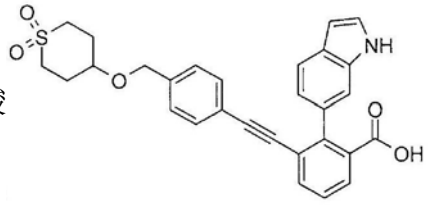
[0418] 实施例24:3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0419] 通过与实施例1相同的程序制备3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-5-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.64(brs,1H),11.19(s,1H),7.68-7.56(m,3H),7.45-7.33(m,6H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.87(d,J=7.2Hz,1H),6.48(s,1H),6.35(s,1H),4.17(t,2H),3.05(m,4H),2.74(m,4H),2.25(t,2H),1.84(t,2H),MS m/z(M-H)550.3。

[0420] 实施例25:3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-6-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

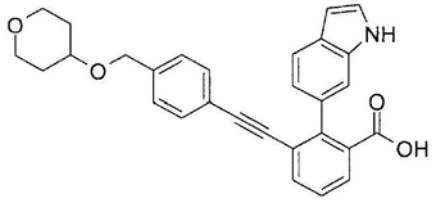
[0421] 以与实施例1相同的程序制备3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-6-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.71(brs,1H),11.21(s,1H),7.74(d,J=7.2Hz,1H),7.64-5.59(m,2H),7.46-7.40(m,5H),7.19(s,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.50(s,1H),6.40(d,J=2.8Hz,1H),4.12(t,J=6.4Hz,2H),3.03 3.01(m,4H),2.73-2.71(m,4H),2.21(t,J=6.4Hz,2H),1.80(t,J=6.4Hz,2H)。MS m/z(M-H)550.2。

[0422] 实施例26:3-[4-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基氧基甲基)-苯乙炔基]-2-(1H-

吲哚-6-基)-苯甲酸 

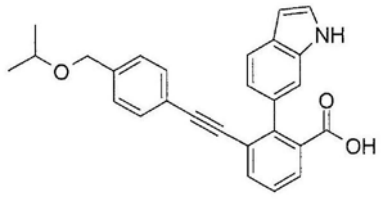
[0423] 以与实施例1相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.70(brs,1H),11.20(s,1H,NH),7.74(dd,J=6.8,0.8Hz,1H),7.68(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.46(t,J=8Hz,1H),7.41-7.38(m,2H),7.27(d,J=8Hz,2H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),7.03(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),4.48(s,2H),3.68-3.64(m,1H),3.13-2.99(m,4H),2.13-2.04(m,4H)。MS m/z(M+H)500.1。

[0424] 实施例27:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0425] 

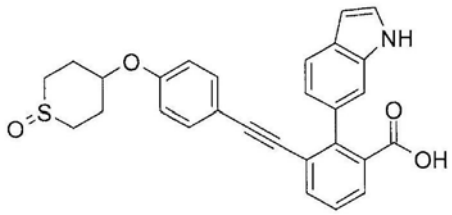
[0426] 以与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.76(brs,1H),11.18(s,1H,NH),7.73(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.65(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.46-7.42(m,2H),7.39(t,J=2.4Hz,2H),7.24(d,J=8Hz,2H),7.11(d,J=8.0Hz,2H),7.03(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.46(s,1H),4.47(s,1H),3.81-3.76(m,2H),3.51(q,J=4.4Hz,1H),3.32-3.28(m,2H),1.78-1.73(m,2H),1.46-1.42(m,2H)。MS m/z(M-H)450.2。

[0427] 实施例28:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-异丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸

[0428] 

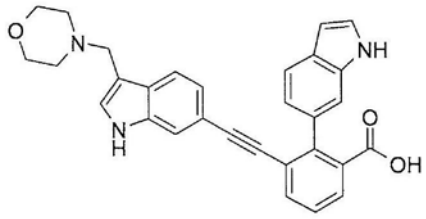
[0429] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-异丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸。2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-异丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲基酯。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.75(s,1H),11.19(s,1H),7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=7.7Hz,1H),7.57(d,J=8.2Hz,1H),7.49-7.36(m,3H),7.22(d,J=8.2Hz,2H),7.09(d,J=8.2Hz,2H),7.02(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),4.41(s,2H),3.59(p,J=6.1Hz,1H),1.11(d,J=6.1Hz,6H)。MS m/z(M-H)408.3。

[0430] 实施例29:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(1-氧-六氢-1λ⁴-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0431] 

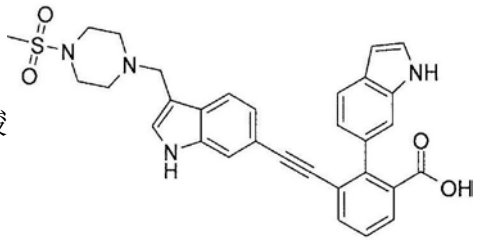
[0432] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(1-氧-六氢-1λ⁴-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.70(s,1H),11.19(s,1H),7.71(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.45(t,J=7.7Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.12-7.04(m,2H),7.02(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.97-6.89(m,2H),6.47(t,J=2.7Hz,1H),4.69(dt,J=5.6,2.8Hz,1H),2.90(td,J=12.9,11.9,3.1Hz,2H),2.68(ddd,J=12.9,5.1,2.5Hz,2H),2.31(ddt,J=14.7,12.0,2.9Hz,2H),1.88-1.74(m,2H)。MS m/z(M+H)470.1。

[0433] 实施例30:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸

[0434] 

[0435] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.64(s,1H),11.20(s,1H),11.08(d,J=2.4Hz,1H),7.75(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.66-7.56(m,2H),7.52(d,J=8.2Hz,1H),7.50-7.37(m,3H),7.31(d,J=2.4Hz,1H),7.21(s,1H),7.07(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.75(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.48(s,1H),3.60-3.48(m,6H),2.34(s,4H)。MS m/z(M+H)476.2。

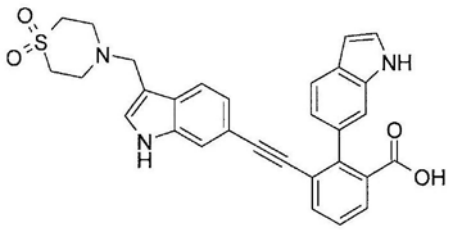
[0436] 实施例31:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸



[0437] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.69(bs,1H),11.20(s,1H),11.10(s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.61(dd,J=13.6,7.9Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),7.45-7.37(m,3H),7.32(s,1H),7.22(s,1H),7.07(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.75(d,J=8.3Hz,1H),6.49(s,1H),3.63(s,2H),3.05(s,4H),2.84(s,3H),2.44(s,4H)。MS m/z(M-H)552.0。

[0438] 实施例32:3-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-

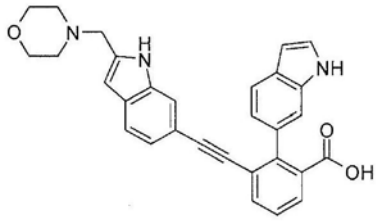
(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0439] 通过与实施例1相同的程序制备3-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.61(s,1H),11.19(t,J=2.1Hz,1H),11.12(s,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67-7.52(m,3H),7.50-7.33(m,4H),7.22(s,1H),7.07(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.74(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.48(s,1H),3.77(s,2H),3.05(s,2H),3.05(d,J=10.7Hz,2H),2.85(d,J=4.6Hz,4H)。MS m/z(M-H)522.6。

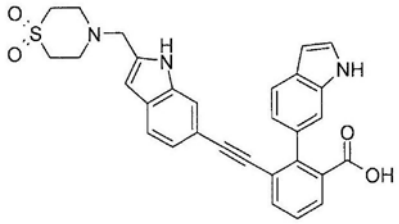
[0440] 实施例33:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(2-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸

[0441]



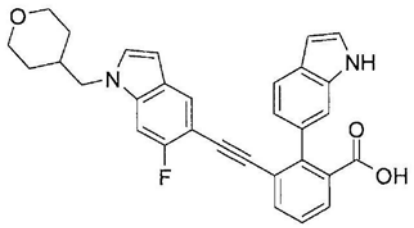
[0442] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(2-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,CD3OD)δ7.70(ddd,J=17.5,7.7,1.4Hz,2H),7.60(d,J=8.2Hz,1H),7.49-7.34(m,3H),7.28(d,J=3.2Hz,1H),7.17-7.07(m,2H),6.77(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.57(s,1H),6.51(dd,J=3.2,1.0Hz,1H),4.24(s,2H),3.81(s,4H),3.06(s,4H)。MS m/z(M-H)474.8。

[0443] 实施例34:3-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

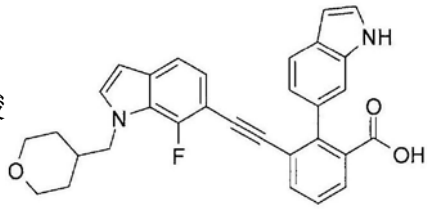


[0444] 通过与实施例1相同的程序制备3-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.69(s,1H),11.22-11.13(m,2H),7.74(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.42-7.31(m,2H),7.20(s,1H),7.08(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.73(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),6.47(s,1H),6.31(d,J=1.8Hz,1H),3.81(s,2H),3.11(t,J=5.1Hz,4H),2.90(dd,J=7.0,3.6Hz,4H)。MS m/z(M-H)522.4。

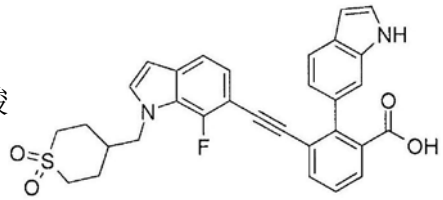
[0445] 实施例35:3-[1-(4-乙氧基-2-甲基-丁基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-

吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0446] 通过与实施例1相同的程序制备3-[6-氟-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(s,1H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=7.7Hz,1H),7.54(d,J=8.2Hz,1H),7.50-7.34(m,5H),7.20(d,J=6.9Hz,1H),7.05(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.46(s,1H),6.33(d,J=3.1Hz,1H),4.00(d,J=7.2Hz,2H),3.83-3.73(m,2H),3.17(td,J=11.4,2.7Hz,2H),1.98(s,1H),1.33-1.16(m,4H)。MS m/z(M-H)491.4。

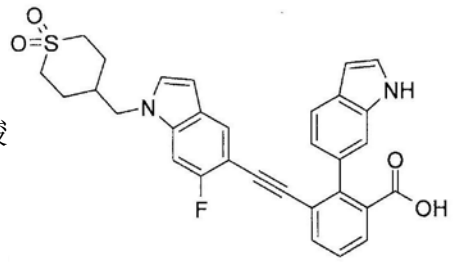
[0447] 实施例36:3-[7-氟-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0448] 通过与实施例1相同的程序制备3-[7-氟-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.11(s,1H),δ7.53(s,1H),7.51-7.39(m,3H),7.41-7.24(m,3H),7.22(d,J=8.2Hz,1H),7.13(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.67(dd,J=8.2,5.9Hz,1H),6.43(dt,J=18.8,2.5Hz,2H).4.11(d,J=7.1Hz,2H),3.81(dd,J=10.9,3.6Hz,2H),3.20(m,2H),1.93(bs,1H),1.26(dt,J=13.7,6.5Hz,4H)。MS m/z(M+H)493.3。

[0449] 实施例37:3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-7-氟-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-1)-苯甲酸 

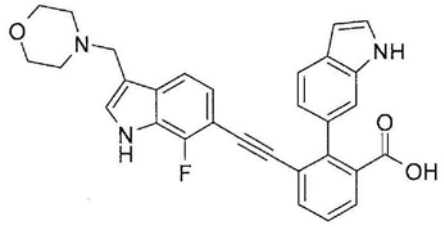
[0450] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-7-氟-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-1)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),7.55(s,1H),7.52-7.37(m,3H),7.30(dd,J=5.4,2.5Hz,2H),7.27-7.12(m,3H),6.68(dd,J=8.2,5.8Hz,1H),6.46(t,J=2.7Hz,1H),6.41(t,J=2.4Hz,1H),4.17(d,J=7.2Hz,2H),3.28-2.87(m,4H),2.05(s,1H),1.71(q,J=13.9,11.9Hz,4H)。MS m/z(M+H)541.3。

[0451] 实施例38:3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ^6-噻喃-4-基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔

基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

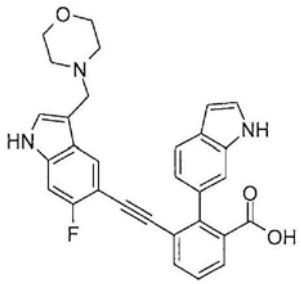
[0452] 通过与实施例1相同的程序制备3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.70(s,1H),11.18(s,1H),7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.65(d,J=7.7Hz,1H),7.60-7.34(m,6H),7.22(d,J=6.9Hz,1H),7.03(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.47(t,J=2.3Hz,1H),6.35(d,J=3.2Hz,1H),4.08(d,J=7.3Hz,2H),3.05-2.99(m,4H),2.11-2.05(m,1H),1.75(d,J=14.0Hz,2H),1.65(d,J=11.9Hz,2H)。MS m/z(M+H)541.3。

[0453] 实施例39:3-(7-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0454] 

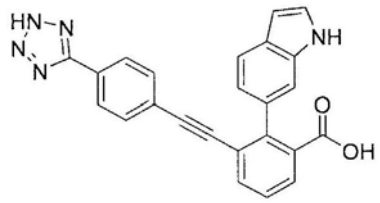
[0455] 通过与实施例1相同的程序制备3-(7-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.65(d,J=2.5Hz,1H),11.17(s,1H),7.74(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.56(d,J=8.1Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.41-7.31(m,3H),7.07(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.65(dd,J=8.2,6.1Hz,1H),6.46(t,J=2.4Hz,1H),3.56(s,2H),3.52(d,J=4.5Hz,4H),2.40-2.23(m,4H)。MS m/z(M+H)494.2。

[0456] 实施例40:3-(6-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-5-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0457] 

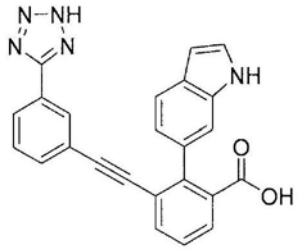
[0458] 通过与实施例1相同的程序制备3-(6-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-5-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.67(s,1H),11.18(d,J=2.6Hz,2H),δ7.73(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.50-7.34(m,3H),7.32-7.22(m,2H),7.18-7.03(m,2H),6.46(t,J=2.4Hz,1H),3.56-3.46(m,4H),3.39(bs,2H),2.30(s,4H)。MS m/z(M+H)494.3。

[0459] 实施例41:3-((4-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0460] 

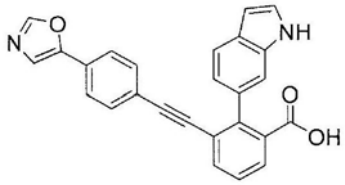
[0461] 通过与实施例1相同的程序制备3-((4-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 7.84(d,J=8.21Hz,2H)7.76(d,J=7.62Hz,2H)7.59-7.64(m,1H)7.42-7.50(m,2H)7.30(d,J=2.93Hz,1H)7.19(d,J=8.21Hz,2H)7.06(dd,J=8.06,1.32Hz,1H)6.52(d,J=3.22Hz,1H)。MS m/z(M+H)406.2。

[0462] 实施例42:3-((3-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0463] 

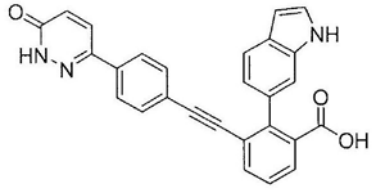
[0464] 通过与实施例1相同的程序制备3-((3-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 7.87(d,J=7.04Hz,1H)7.73-7.82(m,3H)7.56-7.67(m,2H)7.36-7.49(m,3H)7.25(br。s.,1H)7.16(d,J=7.92Hz,1H)7.07(d,J=7.92Hz,1H)6.47(br.s.,1H)。MS m/z(M+H)406.1。

[0465] 实施例43:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(噁唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酸

[0466] 

[0467] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(噁唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 8.21(s,1H)7.73(d,J=7.92Hz,2H)7.60(d,J=8.21Hz,1H)7.53(d,J=8.21Hz,2H)7.38-7.50(m,3H)7.29(s,1H)7.00-7.15(m,3H)6.51(d,J=2.64Hz,1H)。MS m/z(M+H)405.1。

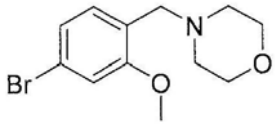
[0468] 实施例44:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯基)乙炔基)苯甲酸

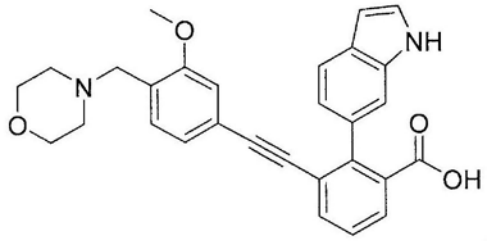
[0469] 

[0470] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 7.95(d,J=9.97Hz,1H)7.72(dd,J=11.87,8.06Hz,4H)7.60(d,J=8.21Hz,1H)7.40-7.49(m,2H)7.29(d,J=2.93Hz,1H)

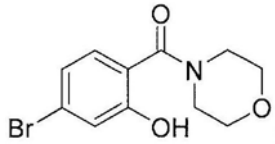
6.97-7.16(m,4H)6.51(d,J＝2.93Hz,1H)。MS m/z(M+H)432.1。

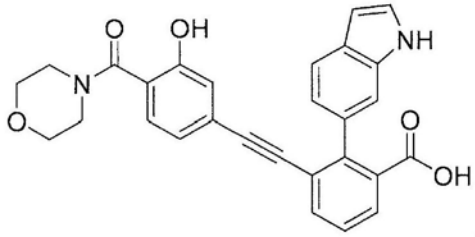
[0471] 实施例45:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((3-甲氧基-4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸

[0472]  4-(4-溴-2-甲氧基苄基)吗啉:在室温下将4-溴-2-甲氧基苯甲醛(214mg,1mmol)和吗啉(87mg,1mmol)溶解于四氢呋喃中。将三乙酰氧基硼氢化钠(254mg,1.2mmol)添加至混合物。将反应加热至50℃持续18小时。随后,添加饱和碳酸氢钠溶液以终止反应。将乙酸乙酯添加至反应混合物并且分离层。合并有机层并浓缩,得到作为油的粗产物4-(4-溴-2-甲氧基苄基)吗啉,其不经进一步纯化用于下一个步骤。

[0473]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-((3-甲氧基-4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸:按照与实施例1相同的程序将4-(4-溴-2-甲氧基苄基)吗啉与3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯反应。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 10.61(br.s.,1H)7.74(dd,J＝11.73,7.62Hz,2H)7.60(d,J＝8.21Hz,1H)7.38-7.52(m,2H)7.19-7.31(m,2H)7.03(dd,J＝8.21,1.17Hz,1H)6.81(d,J＝7.92Hz,1H)6.36-6.57(m,2H)4.25(s,2H)3.83(br.s.,1H)3.63(s,3H)3.20(br.s.,4H)。MS m/z(M+H)467.2。

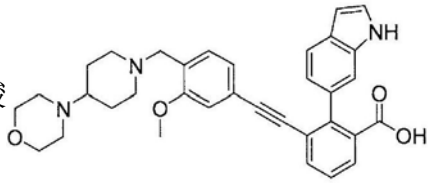
[0474] 实施例46:3-((3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0475]  (4-溴-2-羟基苯基)(吗啉基)甲酮:将4-溴-2-羟基苯甲酸(215.9mg,1mmol)吗啉(87mg,1mmol)和二异丙基乙基胺(260mg,2mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺中。添加1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]3-氧化物六氟磷酸吡啶鎓(HATU)(456mg,1.2mmol)并且在环境温度下搅拌反应18小时。随后在真空下除去溶剂。用柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化得到的油,得到产物(4-溴-2-羟基苯基)(吗啉基)甲酮,浅黄色固体。

[0476]  3-((3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸:按照与实施例1相同的程序将(4-溴-2-羟基苯基)(吗啉基)甲酮与3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯反应。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 7.65-

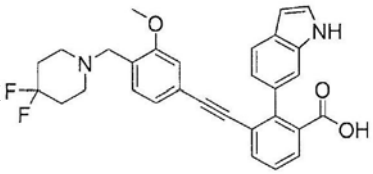
7.74(m,3H)7.58(d,J＝8.21Hz,1H)7.42(d,J＝5.57Hz,3H)7.25(d,J＝2.93Hz,1H)7.08(d,J＝9.38Hz,1H)7.01(d,J＝7.92Hz,1H)6.64(s,1H)6.57(d,J＝9.09Hz,1H)6.47(s,1H)3.64(br.s.,3H)。MS m/z(M+H)467.2。

[0477] 实施例47:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



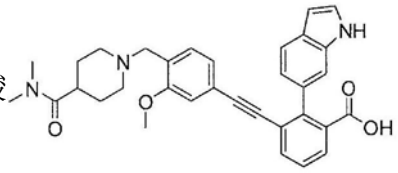
[0478] 通过与实施例45相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.75(dd,J＝13.49,7.62Hz,2H)7.58(d,J＝8.21Hz,1H)7.36-7.49(m,2H)7.27(d,J＝2.93Hz,1H)7.22(d,J＝7.62Hz,1H)6.97(d,J＝8.21Hz,1H)6.76(d,J＝7.62Hz,1H)6.48(d,J＝3.22Hz,1H)6.41(s,1H)4.21(s,2H)3.88(br.s.,4H)3.44-3.65(m,1H)3.59(s,3H)3.48-3.52(m,2H)3.22(br.s.,3H)3.01(t,J＝12.31Hz,2H)2.26(d,J＝12.61Hz,2H)1.95(d,J＝11.43Hz,2H)。MS m/z(M+H)550.4。

[0479] 实施例48:3-((4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸



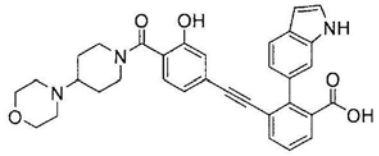
[0480] 通过与实施例45相同的程序制备3-((4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.74(dd,J＝12.31,7.62Hz,2H)7.60(d,J＝7.92Hz,1H)7.38-7.50(m,2H)7.25(d,J＝7.62Hz,2H)7.04-7.11(m,1H)7.02(dd,J＝8.21,1.17Hz,1H)6.81(d,J＝7.04Hz,1H)6.48(d,J＝2.64Hz,1H)6.43(s,1H)4.29(s,2H)3.61(s,3H)3.36(br.s.,4H)2.28(br.s.,4H)。MS m/z(M+H)501.3。

[0481] 实施例49:3-((4-((4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸



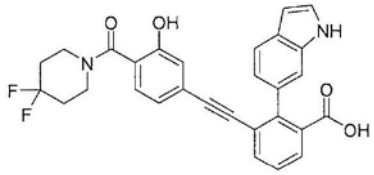
[0482] 通过与实施例45相同的程序制备3-((4-((4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.75(dd,J＝13.05,7.77Hz,2H)7.60(d,J＝8.21Hz,1H)7.38-7.51(m,2H)7.20-7.33(m,2H)7.03(d,J＝8.21Hz,1H)6.82(d,J＝7.62Hz,1H)6.48(d,J＝2.93Hz,1H)6.44(s,1H)4.20(s,2H)3.62(s,3H)3.45(d,J＝12.90Hz,1H)3.09(s,4H)2.99(d,J＝14.07Hz,2H)2.91(s,4H)1.79-1.96(m,3H)。MS m/z(M+H)536.3。

[0483] 实施例50:3-((3-羟基-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0484] 

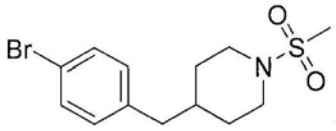
[0485] 通过与实施例46相同的程序制备3-((3-羟基-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.71(d,J=7.62Hz,3H)7.57(d,J=8.21Hz,1H)7.32-7.46(m,2H)7.25(br.s.,1H)7.06(d,J=8.21Hz,1H)7.00(d,J=7.92Hz,1H)6.66(s,1H)6.57(d,J=7.62Hz,1H)6.47(br.s.,1H)3.41(d,J=11.43Hz,4H)1.64(d,J=8.80Hz,4H)。MS m/z(M+H)550.2.

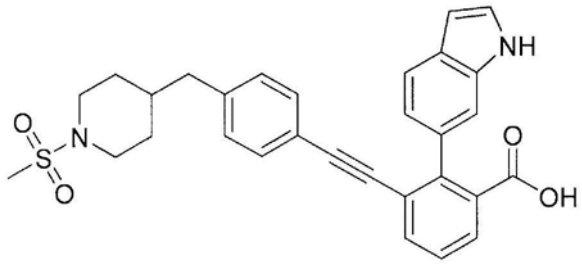
[0486] 实施例51:3-((4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-3-羟基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0487] 

[0488] 通过与实施例46相同的程序制备3-((4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-3-羟基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.72(d,J=7.62Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.37-7.49(m,2H)7.26(d,J=2.64Hz,1H)7.04(dd,J=11.87,8.06Hz,2H)6.65(s,1H)6.57(d,J=7.92Hz,1H)6.48(d,J=3.22Hz,1H)2.00(br.s.,4H)。MS m/z(M+H)501.2。

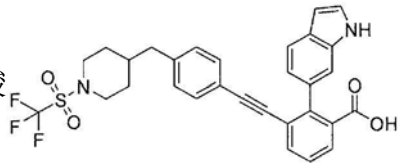
[0489] 实施例52:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸

[0490]  4-(4-溴-苄基)-1-甲磺酰基-哌啶:在0℃下,向4-(4-溴苄基)哌啶(253mg,1mmol)和三乙胺(80mg,1.2mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液缓慢加入甲磺酰氯(171mg,1.5mmol)。将反应温热至室温并搅拌16小时。添加水(2mL)并分离层。2X3mL二氯甲烷萃取水层。用硫酸钠干燥合并的溶剂,过滤并且在真空下除去。粗材料在不进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

[0491]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸:按照与实施例1相同的程序将4-(4-溴-苄基)-1-甲磺酰基-哌啶与3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯反应。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm8.27(br.s.,1H)7.68-7.85(m,3H)7.64(d,J=8.21Hz,1H)7.31-7.43(m,2H)7.09-7.20(m,2H)6.55(br.s.,1H)6.11(br.s.,2H)3.71(d,J=12.02Hz,2H)2.71(s,

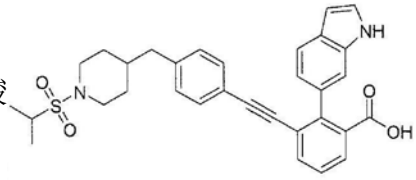
3H)2.37-2.61(m,5H)1.64(d,J＝12.90Hz,2H)1.44-1.57(m,1H)1.17-1.39(m,2H)。MS m/z(M+H)513.1。

[0492] 实施例53:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸



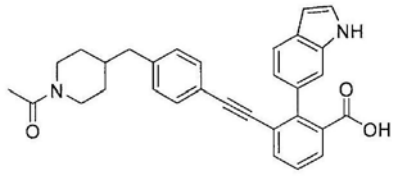
[0493] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.21(br.s.,1H)7.83(d,J＝7.62Hz,1H)7.74(d,J＝7.62Hz,1H)7.65(d,J＝8.21Hz,1H)7.31-7.45(m,2H)7.10-7.21(m,2H)6.56(br.s.,1H)6.27(br.s.,3H)3.89(d,J＝12.90Hz,2H)2.92(t,J＝12.31Hz,2H)2.49(d,J＝6.74Hz,2H)1.53-1.72(m,3H)1.12-1.34(m,2H).)。MS m/z(M+H)557.1。

[0494] 实施例54:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸



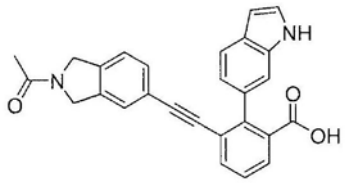
[0495] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.25(br.s.,1H)7.83(d,J＝7.62Hz,1H)7.74(d,J＝7.62Hz,1H)7.65(d,J＝7.92Hz,1H)7.33-7.42(m,2H)7.09-7.22(m,2H)6.56(br.s.,1H)5.90(br.s.,2H)3.74(d,J＝12.61Hz,2H)3.13(quin,J＝6.82Hz,1H)2.74(t,J＝11.87Hz,2H)2.46(d,J＝6.74Hz,2H)1.49-1.63(m,3H)1.12-1.36(m,8H)。MS m/z(M+H)541。

[0496] 实施例55:3-((4-((1-乙酰哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0497] 

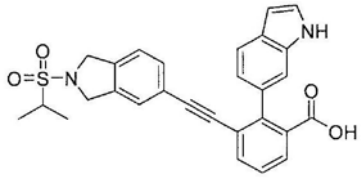
[0498] 通过与实施例52相同的程序制备3-((4-((1-乙酰哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。1H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 8.24(br.s.,1H)7.83(d,J＝7.62Hz,1H)7.74(d,J＝7.62Hz,1H)7.65(d,J＝7.92Hz,1H)7.33-7.41(m,2H)7.16-7.19(m,2H)6.96-6.93(m,4H)6.55(s,1H)4.49-4.52(m,1H)3.71-3.75(m,1H)2.90-2.98(m,2H)2.44-2.46(m,3H)2.07(s,3H)1.61-1.64(m,3H)1.08-1.12(m,2H)。MS m/z(M+H)477.2。

[0499] 实施例56:3-((2-乙酰异吲哚啉-5-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0500] 

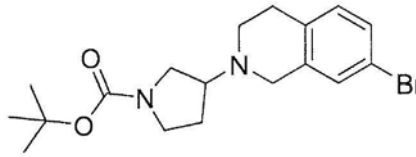
[0501] 通过与实施例52相同的程序制备3-((2-乙酰异吲哚啉-5-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.77(d,J＝7.92Hz,2H)7.64(d,J＝7.92Hz,1H)7.44-7.54(m,2H)7.37(br.s.,1H)7.22(d,J＝4.69Hz,1H)7.02-7.12(m,2H)6.98(br.s.,1H)6.55(br.s.,1H)2.63(d,J＝1.47Hz,4H)2.15(s,3H)。MS m/z(M+H)421.1。

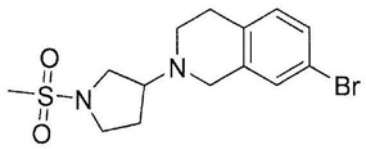
[0502] 实施例57:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸

[0503] 

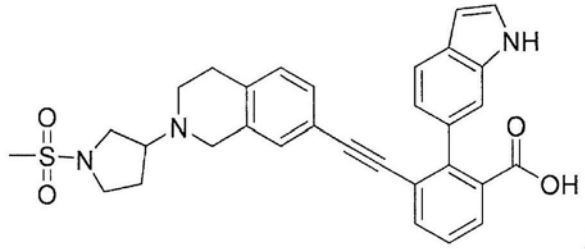
[0504] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δppm 8.21(br.s.,1H)7.89(d,J＝7.92Hz,1H)7.75(d,J＝7.62Hz,1H)7.68(d,J＝8.21Hz,1H)7.37-7.48(m,3H)7.15(d,J＝8.21Hz,1H)6.99-7.07(m,1H)6.89-6.98(m,1H)6.71(s,1H)6.61(br.s.,1H)4.68(s,2H)4.59(s,2H)3.31(dt,J＝13.71,6.78Hz,1H)1.38(d,J＝7.04Hz,6H)。MS m/z(M+H)485.2。

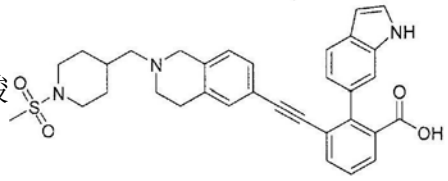
[0505] 实施例58:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸

[0506]  7-溴-2-(吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:在室温下将7-溴-1,2,3,4-四氢-异喹啉(211mg,1mmol)和3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(185mg,1mmol)溶解于1,2-二氯乙烷。将$NaBH(OAc)_3$(254mg,1.2mmol)和1滴乙酸添加至混合物。在室温下搅拌反应18小时。随后,添加饱和碳酸氢钠溶液以终止反应。将乙酸乙酯添加至反应混合物并分离层。合并有机层并浓缩得到粗材料。粗材料与4N HCl在二噁烷(2mL)中搅拌18小时。用2N氢氧化钠溶液碱化反应直到pH＝10。随后用3X10ml二氯甲烷萃取反应。用硫酸钠干燥合并的二氯甲烷并且在真空下除去。粗产物在不进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

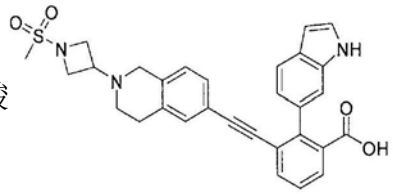
[0507]  7-溴-2-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:在0℃下向7-溴-2-(吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(280mg,1mmol)和三乙胺(80mg,1.2mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液缓慢添加甲磺酰氯(171mg,1.5mmol)。将反应温热至室温并搅拌16小时。添加水(2mL)并分离层。2X3mL二氯甲烷萃取水层。用硫酸钠干燥合并的

溶剂并在真空下除去,粗材料在不进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

[0508]  2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸:按照与实施例1相同的程序将7-溴-2-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉与3-乙炔基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯反应。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.72(dd,J=15.83,7.62Hz,2H)7.59(d,J=7.92Hz,1H)7.27-7.49(m,3H)6.96-7.19(m,3H)6.63(s,1H)6.53(d,J=3.22Hz,1H)4.26(d,J=2.35Hz,2H)4.01-4.15(m,1H)3.85(dd,J=10.85,7.62Hz,1H)3.49-3.68(m,4H)3.33-3.47(m,1H)3.13(t,J=6.16Hz,2H)2.98(s,3H)2.47-2.63(m,1H)2.17-2.36(m,1H)。MS m/z(M+H)540.2。

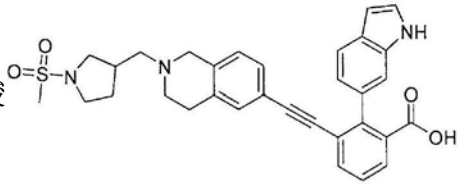
[0509] 实施例59:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

[0510] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.72(dd,J=9.97,7.92Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.36-7.49(m,2H)7.29(d,J=3.23Hz,1H)6.90-7.11(m,3H)6.76(s,1H)6.51(d,J=2.93Hz,1H)4.35(br.s.,1H)3.72(d,J=12.02Hz,2H)3.49(br.s.,1H)3.12(d,J=6.74Hz,2H)2.97(br.s.,2H)2.59-2.88(m,5H)2.05(dd,J=10.85,7.33Hz,1H)1.86(d,J=12.61Hz,2H)1.34(qd,J=12.22,3.81Hz,2H)。MS m/z(M+H)568.2。

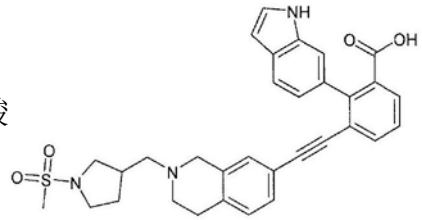
[0511] 实施例60:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

[0512] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.73(dd,J=12.17,7.77Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.38-7.50(m,2H)7.28(d,J=2.93Hz,1H)6.92-7.07(m,3H)6.77(s,1H)6.50(d,J=3.22Hz,1H)4.29(s,2H)4.11-4.26(m,5H)3.41(t,J=6.16Hz,2H)2.92-3.03(m,5H)。MS m/z(M+H)526.1。

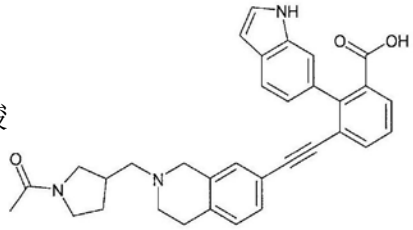
[0513] 实施例61:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,

2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

[0514] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ ppm 7.72(dd,J=10.85,7.92Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.39-7.48(m,2H)7.29(d,J=2.93Hz,1H)6.90-7.10(m,3H)6.76(s,1H)6.50(d,J=2.64Hz,1H)4.38(br.s.,2H)3.40-3.69(m,5H)2.95-3.14(m,4H)2.89(s,3H)2.71-2.84(m,1H)2.14-2.35(m,1H)1.67-1.83(m,1H)。MS m/z(M+H)554.2。

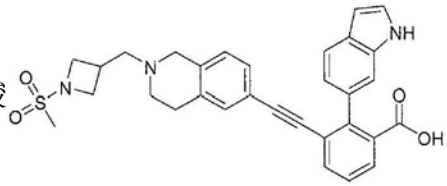
[0515] 实施例62:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸 

[0516] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ ppm 7.71(dd,J=12.31,7.62Hz,2H)7.58(d,J=7.92Hz,1H)7.37-7.49(m,2H)7.25-7.36(m,1H)6.95-7.12(m,3H)6.69(s,1H)6.52(d,J=3.22Hz,1H)4.22(br.s.,2H)3.62(dd,J=9.97,7.33Hz,1H)3.47(td,J=9.16,3.37Hz,3H)2.98-3.14(m,3H)2.90(s,3H)2.71-2.87(m,1H)2.15-2.28(m,1H)1.64-1.85(m,1H)。MS m/z(M+H)554.2。

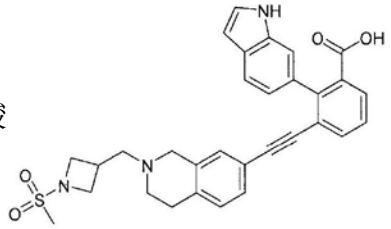
[0517] 实施例63:3-((2-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸 

[0518] 通过与实施例58相同的程序制备3-((2-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.71(dd,J=11.58,7.77Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.34-7.47(m,2H)7.24-7.33(m,1H)6.94-7.15(m,3H)6.72(d,J=15.83Hz,1H)6.39-6.55(m,1H)4.23(br.s.,2H)3.73-3.87(m,1H)3.43-3.69(m,4H)3.15-3.25(m,1H)2.95-3.15(m,3H)2.57-2.88(m,1H)2.11-2.32(m,1H)2.04(m,3H)1.60-1.90(m,1H)。MS m/z(M+H)518.2。

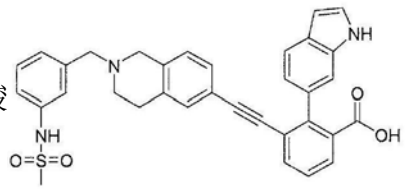
[0519] 实施例64:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲

基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

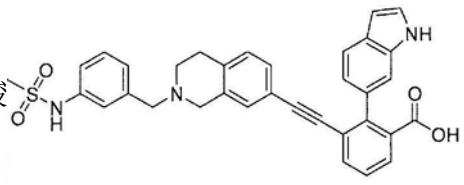
[0520] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm7.68-7.79(m,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.35-7.49(m,2H)7.28(d,J=2.93Hz,1H)6.99-7.08(m,2H)6.88-6.99(m,1H)6.76(s,1H)6.50(d,J=2.93Hz,1H)4.34(s,2H)4.10(t,J=8.21Hz,2H)3.78(dd,J=7.92,6,45Hz,2H)3.38-3.61(m,4H)3.09-3.25(m,1H)2.99(t,J=6.16Hz,2H)2.94(s,3H)。MSm/z(M+H)540.2。

[0521] 实施例65:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸 

[0522] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm7.67-7.78(m,2H)7.59(d,J=7.92Hz,1H)7.36-7.47(m,2H)7.31(d,J=2.93Hz,1H)6.89-7.13(m,3H)6.71(s,1H)6.52(d,J=2.93Hz,1H)4.05-4.24(m,4H)3.79(dd,J=8.06,6.60Hz,2H)3.43-3.59(m,4H)3.05-3.24(m,3H)2.96(s,3H)。MS m/z(M+H)540.2。

[0523] 实施例66:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

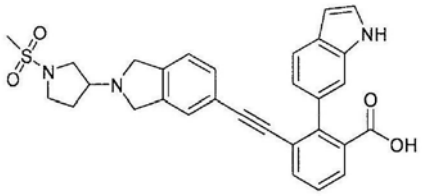
[0524] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.768-7.75(m,2H)7.57(d,J=8.21Hz,1H)7.38-7.50(m,4H)7.23-7.35(m,3H)6.90-7.03(m,3H)6.75(s,1H)6.49(d,J=2.64Hz,1H)4.39(s,2H)4.29(s,2H)3.50(br.s.,2H)2.91-3.06(m,5H)。MS m/z(M+H)576.2。

[0525] 实施例67:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸 

[0526] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.74(dd,J

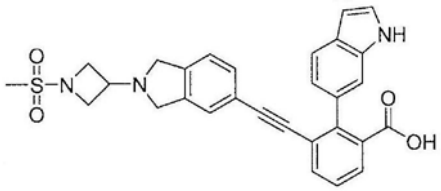
=7.77,1.03Hz,1H)7.67(dd,J=7.77,1.03Hz,1H)7.50-7.57(m,2H)7.48(s,1H)7.34-7.46(m,3H)7.30(d,J=7.62Hz,1H)7.17(d,J=2.93Hz,1H)7.04-7.12(m,1H)6.91-7.04(m,2H)6.33-6.45(m,2H)4.40(s,2H)4.08(s,2H)3.53(br.s.,2H)3.09(t,J=6.16Hz,2H)2.99-3.05(m,3H)。MS m/z(M+H)576.2。

[0527] 实施例68:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸



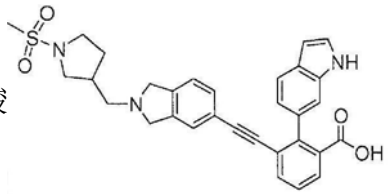
[0528] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.73(t,J=7.92Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.37-7.50(m,2H)7.27-7.31(m,1H)7.23(d,J=7.92Hz,1H)7.00-7.12(m,2H)6.97(s,1H)6.50(d,J=2.93Hz,1H)4.54-4.72(m,4H)4.12-4.31(m,1H)3.76(dd,J=11.29,6.89Hz,1H)3.51-3.67(m,2H)3.34-3.47(m,1H)2.96(s,3H)2.43-2.65(m,1H)2.14-2.36(m,1H)。MS m/z(M+H)556.3。

[0529] 实施例69:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸



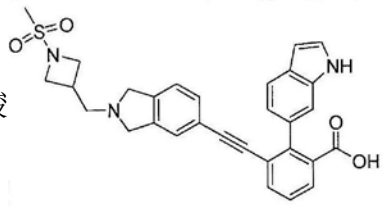
[0530] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.73(t,J=7.77Hz,2H)7.57(d,J=8.21Hz,1H)7.35-7.48(m,2H)7.17-7.31(m,2H)6.90-7.12(m,3H)6.49(d,J=3.22Hz,1H)4.62(s,2H)4.55(s,2H)4.19-4.33(m,3H)4.05-4.19(m,2H)2.91-3.05(m,3H)。MS m/z(M+H)512。

[0531] 实施例70:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸

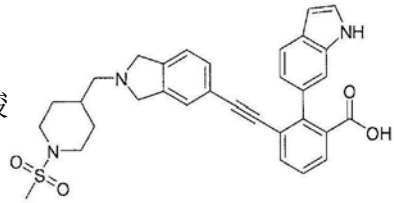


[0532] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.73(t,J=7.92Hz,2H)7.58(d,J=7.92Hz,1H)7.39-7.49(m,2H)7.21-7.34(m,2H)6.86-7.15(m,3H)6.50(d,J=2.93Hz,1H)4.51-4.73(m,3H)3.63(dd,J=9.82,7.48Hz,1H)3.44-3.57(m,3H)3.34-3.42(m,1H)3.05-3.16(m,1H)2.91(s,3H)2.64-2.83(m,1H)2.15-2.36(m,1H)1.70-1.94(m,1H)。MS m/z(M+H)540.2。

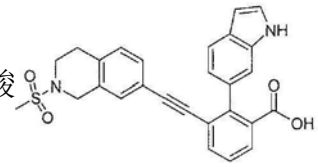
[0533] 实施例71:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)

异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸 

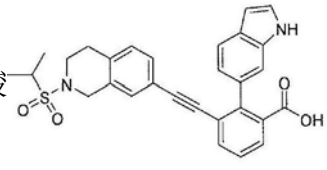
[0534] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.73(t,J=8.21Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.37-7.48(m,2H)7.18-7.32(m,2H)7.01-7.12(m,2H)6.95(s,1H)6.50(d,J=2.93Hz,0H)4.64(br.s.,2H)4.57(br.s.,2H)4.09(t,J=8.21Hz,2H)3.79(dd,J=8.06,6.30Hz,2H)3.70(d,J=7.04Hz,2H)3.03-3.16(m,1H)2.95(s,3H)。MS m/z(M+H)526.2。

[0535] 实施例72:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸 

[0536] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.74(t,J=7.92Hz,2H)7.58(d,J=8.21Hz,1H)7.37-7.50(m,2H)7.18-7.33(m,2H)7.01-7.15(m,2H)6.98(s,1H)6.50(d,J=2.93Hz,1H)4.65(d,J=19.06Hz,2H)3.78(d,J=11.73Hz,2H)3.36(d,.J=7.04Hz,2H)2.72-2.89(m,5H)1.86-2.08(m,3H)1.30-1.49(m,2H)。MS m/z(M+H)554.2。

[0537] 实施例73:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸 

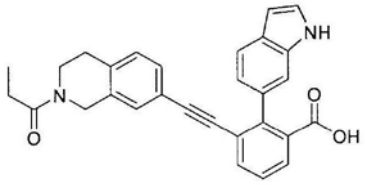
[0538] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.71(dd,J=10.11,7.77Hz,2H)7.59(d,J=8.21Hz,1H)7.37-7.47(m,2H)7.30(s,1H)7.00(d,J=9.67Hz,2H)6.83-6.93(m,1H)6.56(s,1H)4.18(s,2H)3.45(t,J=5.86Hz,2H)2.82-2.91(m,5H)。MS m/z(M+H)471.2。

[0539] 实施例74:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸 

[0540] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.63-7.75(m,2H)

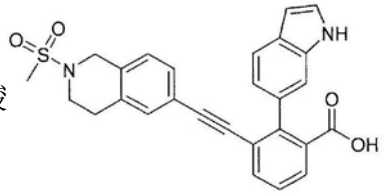
7.58(d,J＝8.21Hz,1H)7.24-7.47(m,3H)7.01(dd,J＝8.21,1.17Hz,1H)6.79-6.96(m,2H)6.48(s,1H)4.22(s,2H)3.49(t,J＝5.86Hz,2H)2.77(t,J＝5.86Hz,2H)1.17-1.36(m,6H)。MS m/z(M+H)499.1。

[0541] 实施例75:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸



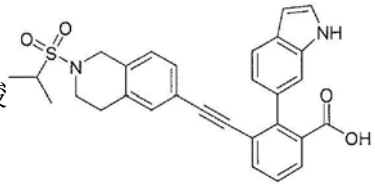
[0542] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.63-7.75(m,2H)7.58(dd,J＝8.06,2.78Hz,1H)7.35-7.49(m,2H)7.30(s,1H)7.01(d,J＝8.21Hz,1H)6.89-6.98(m,1H)6.75-6.89(m,1H)6.49-6.66(m,1H)4.39(d,J＝18.47Hz,2H)3.66(t,J＝5.86Hz,1H)3.58(t,J＝5.86Hz,1H)2.64-2.80(m,2H)2.41(qd,J＝7.43,2.93Hz,2H)1.11(t,J＝7.48Hz,3H)。MS m/z(M+H)449.3。

[0543] 实施例76:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸



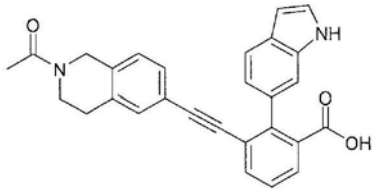
[0544] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD3OD)δppm 7.63-7.74(m,2H)7.58(d,J＝8.21Hz,1H)7.34-7.48(m,2H)7.28(s,1H)7.02(dd,J＝8.21,1.17Hz,1H)6.87(q,J＝8.60Hz,2H)6.66(s,1H)4.28(s,2H)3.38(t,J＝5.86Hz,2H)2.81(s,3H)2.70(t,J＝5.86Hz,2H)。MS m/z(M+H)471.1。

[0545] 实施例77:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸

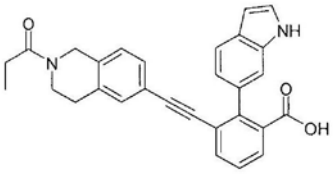


[0546] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.35-7.77(m,5H)7.28(s,1H)7.02(dd,J＝8.06,1.32Hz,1H)6.82-6.96(m,2H)6.66(s,1H)4.40(s,2H)3.51(t,J＝6.01Hz,2H)2.68(t,J＝5.86Hz,2H)1.27(d,J＝6.74Hz,6H)。MS m/z(M+H)499.2。

[0547] 实施例78:3-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-

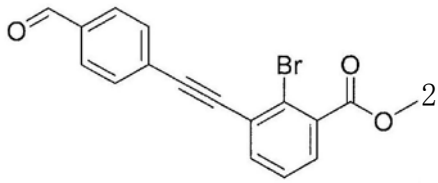
基)苯甲酸 

[0548] 通过与实施例52相同的程序制备3-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.70(t,J＝8.06Hz,2H)7.58(d,J＝7.92Hz,1H)7.35-7.51(m,2H)7.28(s,1H)6.83-7.08(m,3H)6.68(s,1H)4.57(br.s.,2H)3.48-3.77(m,2H)2.69(t,J＝5.57Hz,1H)2.61(t,J＝5.72Hz,1H)2.12(s,3H)。MS m/z(M+H)435.2。

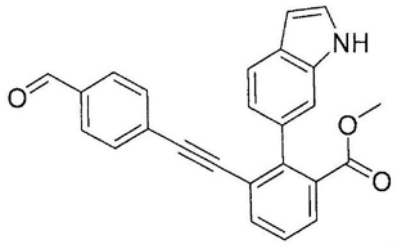
[0549] 实施例79:2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸 

[0550] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.63-7.75(m,2H)7.58(d,J＝8.21Hz,1H)7.34-7.48(m,2H)7.28(s,1H)7.02(d,J＝8.21Hz,1H)6.80-6.98(m,2H)6.66(s,1H)4.53(d,J＝4.98Hz,2H)3.64(t,J＝6.01Hz,1H)3.57(t,J＝5.86Hz,1H)2.60(dt,J＝16.93,5.75Hz,2H)2.40(q,J＝7.33Hz,2H)1.08(q,J＝7.52Hz,3H)。MS m/z(M+H)449.2。

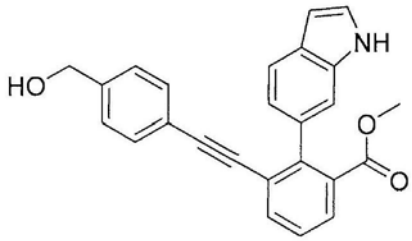
[0551] 实施例80:3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0552] 2-溴-3-(4-甲酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲基酯:

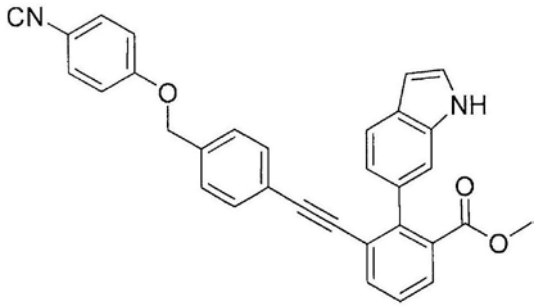
将2-溴-3-碘苯甲酸甲基酯(1.5g,4mmol)和4-乙炔基-苯甲醛(0.51g,4mmol)在四氢呋喃:三乙胺(8:8mL)中的溶液使用N_2气球脱气15分钟。向该溶液添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(310mg,0.04mmol)和碘化亚铜(I)(50mg,0.3mmol)并在环境温度下搅拌16小时。随后使用乙酸乙酯(50mL)将反应混合物经硅藻土过滤。在减压下浓缩得到的溶液并经硅胶柱用乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化,得到浅黄色固体,产率67%。

[0553] 3-(4-甲酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯:向2-溴-3-(4-甲酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲基酯(250mg,0.95mmol)在1,4-二噁烷:水(2.5:2.5mL)中的搅拌溶液添加6-吲哚硼酸(277mg,1.13mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)——与二氯甲烷的复合物(78mg,0.095mmol)、碳酸钾(321mg,

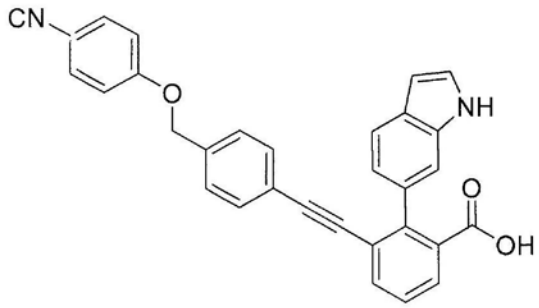
2.4mmol)并且将得到的混合物加热至90℃持续3h。随后允许得到的混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(50mL)稀释,经硅藻土过滤。分离水层和用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取和随后用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤合并的有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。经硅胶柱用乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化得到的粗产物,得到黄色固体,产率70%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),9.95(s,1H),7.87(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.75(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.53(t,J=8.0Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),7.33(d,J=8.0Hz,2H),6.98(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.49(dd,J=2.0,0.8Hz,1H),3.49(s,3H)。MS m/z(M-H)378.2。

[0554] 

3-(4-羟基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯:在0-5℃下向3-(4-甲酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯(2g,5.26mmol)在甲醇(40mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.234mg,6.32mmol)并在环境温度下搅拌1h。随后用乙酸乙酯(300mL)稀释反应混合物并用水(2x 50mL)洗涤。用盐水(50mL)洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。经硅胶柱用乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化得到的粗产物,得到浅黄色固体,产率90%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.42-7.40(m,2H),7.21(d,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=8.0Hz,2H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),6.47(bs,1H),5.23(t,J=5.6Hz,1H),4.44(d,J=5.2Hz,2H),3.49(s,3H)。MS m/z(M-H)380.0。

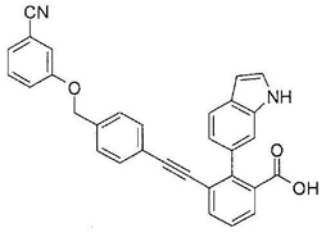
[0555] 

3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯:向3-(4-羟基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯(400mg,1.06mmol)在四氢呋喃(6mL)中的搅拌溶液中添加1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶(400mg,1.60mmol)、三丁基膦(0.8mL,1.6mmol)、4-氰基苯酚(116mg,1.06mmol)并在环境温度下搅拌12小时。随后用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物并用水(2x 20mL)洗涤。用盐水(10mL)洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。经硅胶柱用乙酸乙酯/己烷洗脱而纯化得到的粗产物,得到灰白色固体,产率50%。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.21(s,1H),7.79-7.75(m,3H),7.71(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.42(s,1H),7.40(t,J=2.8Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.18-7.13(m,4H),6.96(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.48(bs,1H),5.17(s,2H),3.48(s,3H)。MS m/z(M-H)483.1。

[0556] 

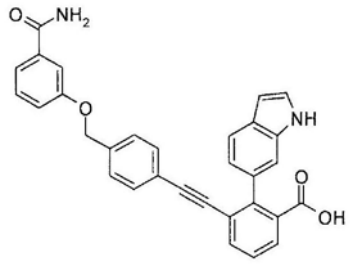
3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸:向3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯(200mg,0.42mmol)在四氢呋喃:甲醇(1:1mL)中的溶液中添加2N氢氧化钠(aq)(84mg,2.1mmol)并在环境温度下搅拌得到的溶液约24小时。随后浓缩反应混合物并使用1N盐酸溶液调pH至4。随后使用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取水层并用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。合并有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。随后使用反相HPLC纯化得到的粗产物,得到灰白色固体,产率70%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(bs,1H),11.19(s,1H),7.77-7.74(m,3H),7.68(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.39(t,J=2.8Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,2H),7.17-7.13(m,4H),7.03(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.47(t,J=2Hz,1H),5,17(s,2H)。MS m/z(M-H)469.0。

[0557] 实施例81:3-[4-(3-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0558] 

[0559] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(3-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.77(s,1H),11.20(s,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.53-7.29(m,9H),7.19-7.12(m,2H),7.03(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.14(s,2H)。MSm/z(M+H)469.1。

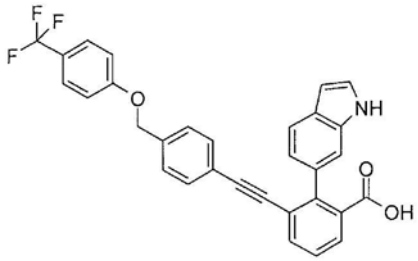
[0560] 实施例82:3-[4-(3-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0561] 

[0562] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(3-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19(t,J=2.2Hz,1H),7.95(s,1H),7.72(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.63(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.48(t,J=2.0Hz,1H),7.49-7.39(m,3H),7.43-7.30(m,5H),7.19-7.08(m,3H),7.04(dd,J

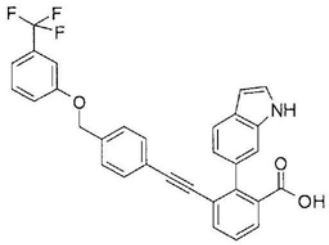
=8.2,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.11(s,2H)。MS m/z(M+H)487.1。

[0563] 实施例83:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0564] 

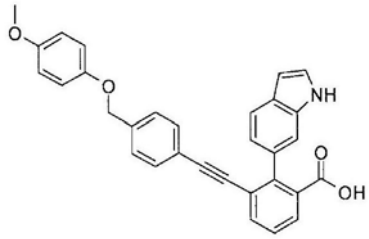
[0565] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),11.19(s,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.65(dd,J=8.5,6.7Hz,3H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.50-7.33(m,5H),7.16(d,J=8.1Hz,4H),7.03(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.47(t,J=2.3Hz,1H),5.17(s,2H)。MS m/z(M-H)510.1。

[0566] 实施例84:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0567] 

[0568] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),11.20(d,J=2.6Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.56-7.44(m,1H),7.47-7.36(m,3H),7.37(s,2H),7.29(d,J=8.1Hz,3H),7.16(d,J=8.2Hz,2H),7.03(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.16(s,2H)。MS m/z(M-H)510.9。

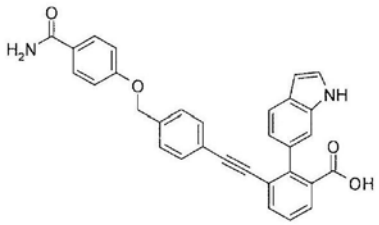
[0569] 实施例85:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0570] 

[0571] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H),11.20(t,J=2.2Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.51-7.36(m,3H),7.36-7.29(m,2H),7.17-7.10(m,2H),7.02(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.94-6.85(m,2H),6.88-6.79(m,2H),6.50-6.44(m,1H),5.00(s,2H),3.68(s,3H)。MS m/z(M-H)

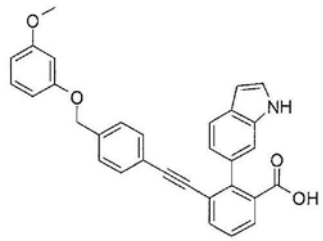
472.1。

[0572] 实施例86:3-[4-(4-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0573] 

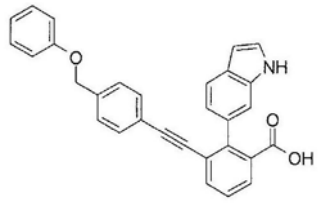
[0574] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(4-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.81(s,1H),11.17(s,1H),7.86-7.77(m,3H),7.69(d,J=7.5Hz,1H),7.58(dd,J=18.2,7.7Hz,1H),7.44(s,1H),7.44-7.32(m,5H),7.16(dd,J=10.4,8.5Hz,3H),7.10-6.97(m,3H),6.46(s,1H),5.13(s,2H)。MS m/z(M+H)487.0。

[0575] 实施例87:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0576] 

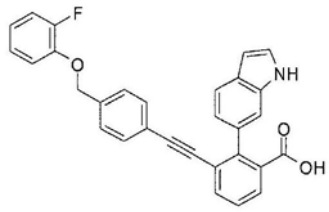
[0577] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.76(s,1H),11.21(t,J=2.3Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.51-7.36(m,3H),7.35(d,J=8.1Hz,2H),7.21-7.11(m,3H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.59-6.47(m,3H),6.47(s,1H),5.05(s,2H),3.71(s,3H)。MS m/z(M+H)474.1。

[0578] 实施例88:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-苯氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸

[0579] 

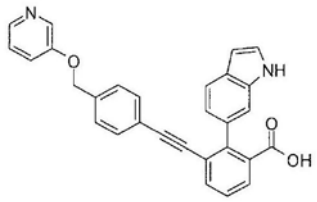
[0580] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-苯氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.20(s,1H),7.75(d,J=7.7Hz,1H),7.67(d,J=7.5Hz,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),7.45-7.32(m,4H),7.27(t,J=8.0Hz,2H),7.15(d,J=8.0Hz,2H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.94(dd,J=19.2,7.8Hz,3H),6.47(s,1H),5.06(s,2H)。MS m/z(M+H)444.0。

[0581] 实施例89:3-[4-(2-氟-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0582] 

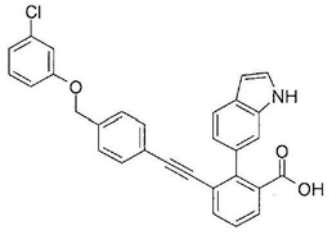
[0583] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(2-氟-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.21(d,J=2.3Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.68(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.46(dd,J=15.9,8.1Hz,2H),7.43-7.32(m,3H),7.26-7.12(m,4H),7.14-7.05(m,1H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.93(tdd,J=7.7,4.6,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.14(s,2H)。MS m/z(M+H)462.0。

[0584] 实施例90:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(吡啶-3-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0585] 

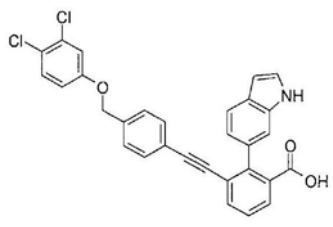
[0586] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(吡啶-3-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)12.72(s,1H),11.19(s,1H),8.33(d,J=2.9Hz,1H),8.16(dd,J=4.6,1.3Hz,1H),7.76(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.68(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),7.51-7.24(m,7H),7.19-7.12(m,2H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.15(s,2H)。MS m/z(M+H)445.0。

[0587] 实施例91:3-[4-(3-氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0588] 

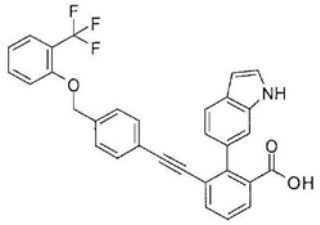
[0589] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(3-氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),11.20(s,1H),7.75(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.51-7.25(m,6H),7.15(d,J=7.9Hz,2H),7.11-6.91(m,4H),6.47(t,J=2.5Hz,1H),5.10(s,2H)。MS m/z(M+H)478.0。

[0590] 实施例92:3-[4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0591] 

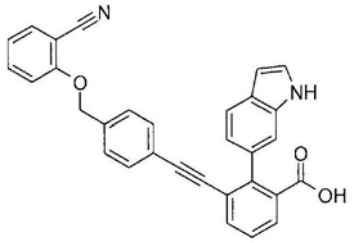
[0592] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.76(s,1H),11.20(s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.55-7.27(m,6H),7.15(d,J=7.8Hz,2H),7.06-6.96(m,2H),6.47(t,J=2.3Hz,1H),5.11(s,2H)。MS m/z(M^+)512.0和(M+2)514.0。

[0593] 实施例93:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0594] 

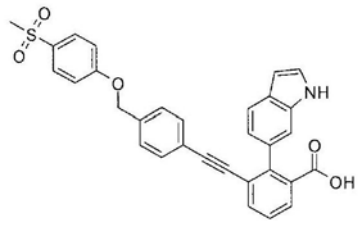
[0595] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.20(d,J=2.3Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.71-7.55(m,4H),7.51-7.36(m,3H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.28(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.1Hz,2H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),7.02(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.24(s,2H)。MS m/z(M+H)512.0。

[0596] 实施例94:3-[4-(2-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0597] 

[0598] 通过与实施例80相同的程序制备3-[4-(2-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.20(t,J=2.2Hz,1H),7.75(ddd,J=7.6,3.9,1.5Hz,2H),7.65(ddd,J=16.4,7.7,1.6Hz,2H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.55-7.35(m,5H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.21-7.14(m,2H),7.10(td,J=7.6,0.9Hz,1H),7.02(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.26(s,2H)。MS m/z(M+H)469.2。

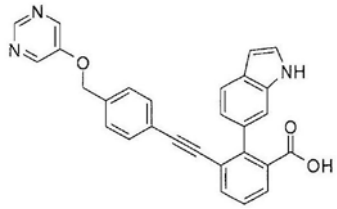
[0599] 实施例95:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0600] 

[0601] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.18(d,J=2.6Hz,1H),7.87-7.78(m,2H),7.69(d,J=7.7Hz,1H),7.58(dd,J=16.6,7.9Hz,2H),7.47-7.33(m,5H),7.24-

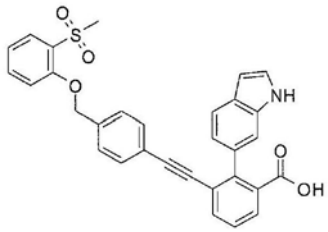
7.13(m,4H),7.04(dd,J＝8.2,1.6Hz,1H),6.46(s,1H),5.19(s,2H),3.14(s,3H)。MSm/z(M+H)522.0。

[0602] 实施例96:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(嘧啶-5-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0603] 

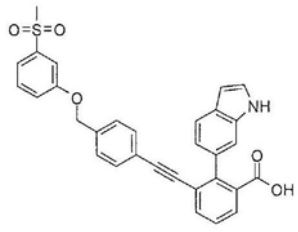
[0604] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(嘧啶-5-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.20(s,1H),8.81(s,1H),8.59(s,2H),7.76(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.68(dd,J＝7.8,1.4Hz,1H),7.58(d,J＝8.2Hz,1H),7.47(t,J＝7.7Hz,1H),7.45-7.35(m,4H),7.16(d,J＝8.2Hz,2H),7.02(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.51-6.44(m,1H),5.24(s,2H)。MS m/z(M+H)446.1。

[0605] 实施例97:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0606] 

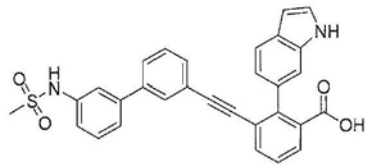
[0607] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H),11.20(t,J＝2.3Hz,1H),7.79(ddd,J＝24.5,7.7,1.6Hz,2H),7.67(ddd,J＝8.2,6.4,1.6Hz,2H),7.58(d,J＝8.1Hz,1H),7.51-7.36(m,5H),7.31(d,J＝8.4Hz,1H),7.18(d,J＝7.8Hz,3H),7.03(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.31(s,2H),3.20(s,3H)。MS m/z(M+H)522.0。

[0608] 实施例98:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0609] 

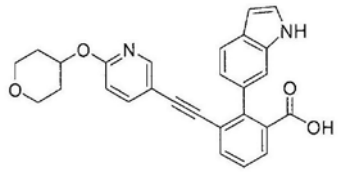
[0610] 通过与实施例80相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),11.21(t,J＝2.2Hz,1H),7.76(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.68(dd,J＝7.8,1.4Hz,1H),7.62-7.52(m,2H),7.53-7.29(m,8H),7.20-7.13(m,2H),7.03(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),6.47(s,1H),5.18(s,2H),3.21(s,3H)。MS m/z(M+H)522.1。

[0611] 实施例99:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(3-甲磺酰氨基苯基)苯基]乙炔基}苯甲酸

[0612] 

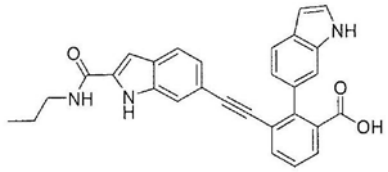
[0613] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(3-甲磺酰氨基苯基)苯基]乙炔基}苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.16(s,1H),9.81(s,1H),7.64-7.80(m,2H),7.32-7.62(m,7H),7.10-7.29(m,4H),7.02(dd,J=8.21,1.47Hz,2H),6.46(br s,1H),3.01(s,3H),2.50-2.78(m,1H)。MS m/z(M+H)507.4。

[0614] 实施例100:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酸

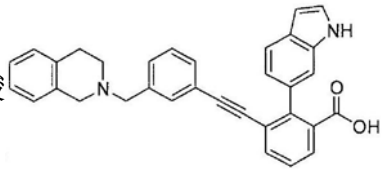
[0615] 

[0616] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.16(br s,1H),7.90(d,J=2.35Hz,1H),7.59-7.80(m,2H),7.55(d,J=8.21Hz,1H),7.22-7.50(m,4H),6.99(dd,J=8.06,1.32Hz,1H),6.71(d,J=8.50Hz,1H),6.44(br s,1H),5.10(td,J=8.87,4.25Hz,1H),3.70-3.83(m,2H),3.64(br s,1H)3.19-3.47(m,2H),1.91(br d,J=10.55Hz,2H),1.37-1.75(m,2H)。MS m/z(M+H)439.5。

[0617] 实施例101:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[2-(丙基氨基甲酰基)-1H-吲哚-6-基]乙炔基}苯甲酸

[0618] 

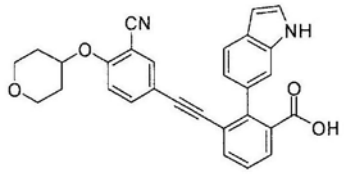
[0619] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[2-(丙基氨基甲酰基)-1H-吲哚-6-基]乙炔基}苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.60-11.65(m,1H),11.13-11.16(m,1H),8.44-8.50(m,1H),7.80-7.83(m,1H),7.67-7.76(m,1H),7.51-7.62(m,1H),7.26-7.48(m,3H),6.91-7.08(m,2H),6.80-6.90(m,1H),6.67-6.78(m,1H),6.45(brd,J=2.05Hz,1H)2.89-3.23(m,2H),1.44-1.59(m,2H),1.11-1.27(bs,1H),0.77-0.94(m,3H)。MS m/z(M+H)462.6。

[0620] 实施例102:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)苯基]乙炔基}苯甲酸 

[0621] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,2,3,4-四氢异喹

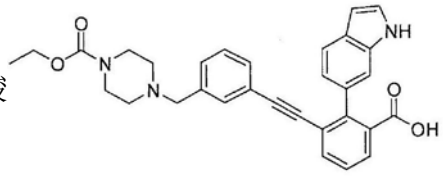
啉-2-基甲基)苯基]乙炔基}苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.15(br s,1H),7.58-7.92(m,4H),7.19-7.55(m,7H),6.86-7.14(m,4H),6.39(br s,1H),3.41-3.72(m,4H),2.65-2.98(m,2H),2.51-2.64(m,2H)。MS m/z(M+H)483.2。

[0622] 实施例103:3-{2-[3-氰基-4-(噁烷-4-基氧基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0623] 

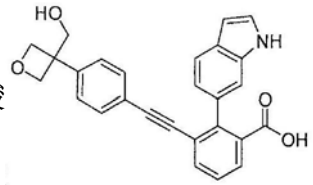
[0624] 通过与实施例1相同的程序制备3-{2-[3-氰基-4-(噁烷-4-基氧基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.74(br s,1H),11.17(br s,1H),7.50-7.80(m,3H),7.20-7.50(m,5H),6.86-7.16(m,2H),6.45(br s,1H),4.56-4.84(m,1H),3.64-3.91(m,2H),3.36-3.60(m,2H),1.86-2.08(m,2H),1.57(ddt,J=12.94,8.61,4.18,4.18Hz,2H)。MS m/z(M+H)463.5。

[0625] 实施例104:3-[2-(3-{[4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸



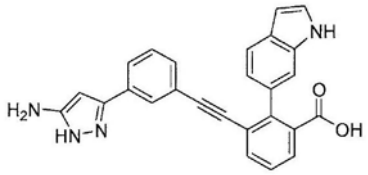
[0626] 通过与实施例1相同的程序制备3-[2-(3-{[4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.16(br s,1H),7.60-7.75(m,2H),7.55(d,J=7.92Hz,1H),7.28-7.48(m,2H),7.21(br d,J=4.40Hz,3H),6.77-7.11(m,3H),6.43(br s,1H),4.00(q,J=7.04Hz,2H),3.39(s,2H)2.07-2.44(m,8H),1.15(t,J=7.04Hz,3H)。MS m/z(M+H)508.3。

[0627] 实施例105:3-(2-{4-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]苯基}乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸



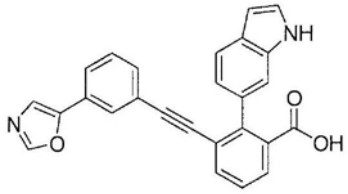
[0628] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-{4-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]苯基}乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.15(br s,1H),7.59-7.93(m,2H),7.29-7.49(m,2H),7.20(br d,J=7.92Hz,1H),6.92-7.14(m,4H),6.84(br s,2H),6.44(br s,1H),5.06(br s,1H),4.37-4.73(m,4H),3.36-3.74(m,2H)。MS m/z(M+H)424.0。

[0629] 实施例106:3-{2-[3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

[0630] 

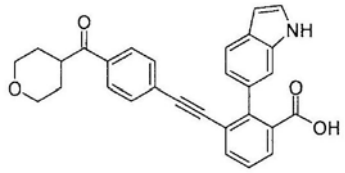
[0631] 通过与实施例1相同的程序制备3-{2-[3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.18(br s,1H),7.51-7.88(m,4H),7.27-7.51(m,3H),7.14(m,2H),7.01(br d,J=9.09Hz,2H),6.46(br s,1H),6.12(s,1H),3.60(br s,3H)。MS m/z(M+)418.9。

[0632] 实施例107:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]乙炔基}苯甲酸

[0633] 

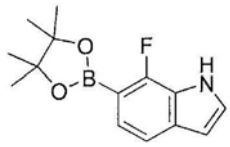
[0634] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]乙炔基}苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.62-12.97(bs,1H),11.18(br s,1H),8.31-8.54(m,1H),8.23(br s,1H),7.55-7.77(m,4H),7.34-7.52(m,4H),7.10(br d,J=7.33Hz,1H),6.70-7.05(m,2H),6.47(s,1H)。MS m/z(M+H)406.0。

[0635] 实施例108:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[4-(噁烷-4-羰基)苯基]乙炔基}苯甲酸

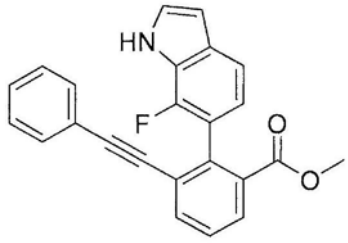
[0636] 

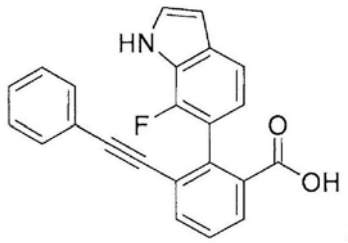
[0637] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[4-(噁烷-4-羰基)苯基]乙炔基}苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.17(br s,1H),7.63-7.96(m,4H),7.30-7.60(m,4H),7.22(d,J=8.21Hz,2H),7.02(d,J=8.21Hz,1H),6.46(br s,1H),3.81-3.85(bs,1H),3.40-3.60(m,4H),1.39-1.74(m,4H)。MS m/z(M+H)450.1。

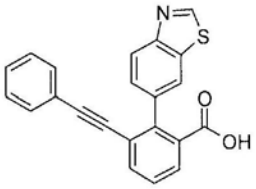
[0638] 实施例109:2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-(苯基乙炔基)苯甲酸

[0639]  7-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚:6-溴-7-氟-1H-吲哚(PCT国际申请2014151005)(1.25g,5.8mmol)、醋酸钾(1.14g,11.68mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.9g,7.54mmol)在干燥1,4-二噁烷(18mL)中的搅拌悬浮液使用氩气气球脱气15分钟。向得到的悬浮液中添加与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(473mg,0.58mmol)并且将反应加热至100℃持续12小时。随后允许得到的反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(150mL)稀释并经硅藻土过滤。用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤由此获得的有机层,干燥(无水硫酸钠),过滤并且在减压下浓

缩，获得粗产物，褐色液体。得到的粗产物如此在不表征的情况下进行下一个步骤。

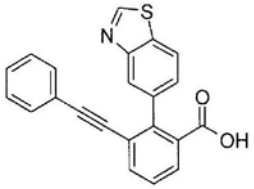
[0640]  2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-(苯基乙炔基)苯甲酸甲基酯：7-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(1.2g,4.5mmol)，2-溴-3-(苯基乙炔基)苯甲酸甲基酯(1.4g,4.5mmol)和碳酸钾(1.2g,9.0mmol)在1,4-二噁烷：水(4:1)(20mL)中的搅拌悬浮液使用氩气气球脱气15分钟。向得到的悬浮液中添加与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(440mg,0.45mmol)并且将反应混合物在100℃下回流4小时。随后允许得到的反应混合物冷却至环境温度，用乙酸乙酯(250mL)稀释并且经硅藻土床过滤。用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤由此获得的有机层，干燥(无水硫酸钠)，过滤并且在减压下浓缩，获得粗产物，褐色液体。通过制备HPLC纯化由此获得的粗产物，得到浅黄色固体，产率35％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.65(s,1H)，7.86(d,J＝7.8Hz,2H)，7.58(t,J＝7.8Hz,1H)，7.48-7.37(m,2H)，7.35-7.20(m,3H)，7.05-6.97(m,2H)，6.86(dd,J＝8.1,6.5Hz,1H)，6.57(td,J＝3.3,1.9Hz,1H)，3.55(s,3H)。MS m/z(M-H)368.2。

[0641]  2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-(苯基乙炔基)苯甲酸：向2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-(苯基乙炔基)苯甲酸甲基酯(200mg,0.42mmol)在四氢呋喃：甲醇(1:1mL)中的溶液中添加2N NaOH(aq)(84mg,2.1mmol)并在环境温度下搅拌得到的溶液约24小时。随后浓缩反应混合物并使用1N盐酸溶液中和至pH 4。随后用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取水层，用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。合并有机层，干燥(硫酸钠)，过滤并且在减压下浓缩。随后使用反相HPLC纯化得到的粗产物，得到2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸，灰白色固体，产率70％。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(s,1H)，7.79(dd,J＝12.9,7.8Hz,2H)，7.52(t,J＝7.8Hz,1H)，7.46-7.34(m,2H)，7.25(dt,J＝14.7,7.1Hz,3H)，7.02-6.95(m,2H)，6.89(dd,J＝8.0,6.4Hz,1H)，6.55(q,J＝2.6Hz,1H)。MS m/z(M+H)356.4。

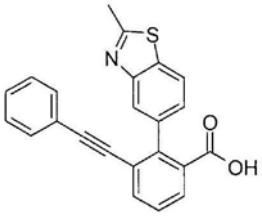
[0642] 实施例110:2-苯并噻唑-6-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

[0643] 通过与实施例109相同的程序制备2-苯并噻唑-6-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.89(s,1H)，9.44(s,1H)，8.22-8.11(m,2H)，7.83(dq,J＝7.9,1.4Hz,2H)，7.61-7.47(m,2H)，7.36-7.22(m,3H)，7.05(dt,J＝6.7,1.6Hz,2H)。MS m/z(M+

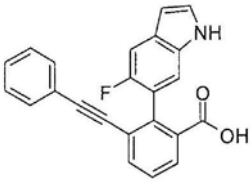
H)356.5。

[0644] 实施例111:2-苯并噻唑-5-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

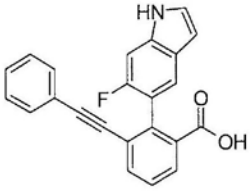
[0645] 通过与实施例109相同的程序制备2-苯并噻唑-5-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),9.44(s,1H),8.22(d,J=8.3Hz,1H),8.04(s,1H),7.78(t,J=6.8Hz,2H),7.57-7.45(m,2H),7.27(dt,J=14.5,7.0Hz,3H),7.04(d,J=7.3Hz,2H)。MS m/z(M+H)356.5。

[0646] 实施例112:2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

[0647] 通过与实施例109相同的程序制备2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),8.09(d,J=8.2Hz,1H),7.87-7.77(m,3H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.39(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),7.29(qd,J=8.7,7.8,3.6Hz,3H),7.07(dt,J=6.5,1.7Hz,2H),2.82(s,3H)。MS m/z(M+H)370.3。

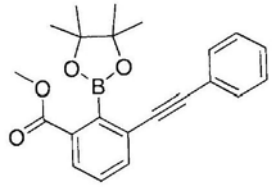
[0648] 实施例113:2-(5-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

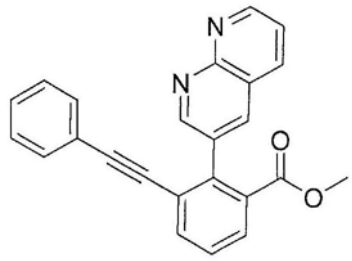
[0649] 通过与实施例109相同的程序制备2-(5-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(s,1H),11.21(s,1H),7.81(ddd,J=11.9,7.8,1.4Hz,2H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.44(t,J=2.8Hz,1H),7.39-7.20(m,5H),7.07-6.98(m,2H),6.47(s,1H)。MS m/z(M+H)356.3。

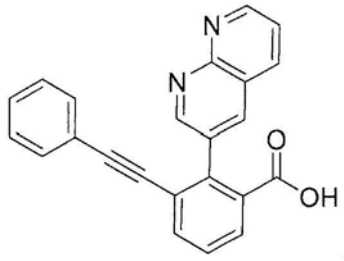
[0650] 实施例114:2-(6-氟-1H-吲哚-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

[0651] 通过与实施例109相同的程序制备2-(6-氟-1H-吲哚-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(s,1H),7.81-7.72(m,2H),7.53-7.42(m,2H),7.35(t,J=2.7Hz,1H),7.32-7.17(m,4H),7.04(dt,J=6.7,1.6Hz,2H),6.46(d,J=2.5Hz,1H)。MS m/z(M+H)356.5。

[0652] 实施例115:2-[1,8]萘啶-3-基-3-(苯基乙炔基)苯甲酸

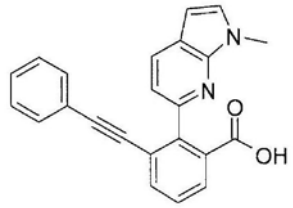
[0653]  3-苯基乙炔基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酸甲基酯:2-碘-3-苯基乙炔基-苯甲酸甲基酯(US 20080153802)(4g,11.05mmol)、醋酸钾(2.16g,22.1mmol)、双(频哪醇合)二硼(3.06g,12.16mmol)在干燥二甲基甲酰胺(40mL)中的搅拌悬浮液使用氩气气球脱气15分钟。向得到的悬浮液中添加与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(897mg,1.1mmol)并将反应混合物加热至90℃持续12小时。随后允许得到的反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(300mL)稀释并经预包装硅藻土垫过滤。用水(2x 100mL)、盐水(100mL)洗涤由此获得的有机层,干燥(无水硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩,获得粗产物,褐色液体,经硅胶柱用己烷/乙酸乙酯洗脱而进行纯化,得到3-苯基乙炔基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酸甲基酯,浅黄色固体,产率50%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),7.80(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),7.64-7.47(m,3H),7.45(dd,J=5.0,2.0Hz,3H),3.88(s,3H),1.32(s,12H).MS m/z(M+Na)385.7。

[0654]  2-1,8-萘啶-3-基-3-(苯基乙炔基)苯甲酸甲基酯:3-苯基乙炔基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酸甲基酯(500mg,1.38mmol)、3-溴-1,8-萘啶(289mg,1.38mmol)和碳酸钾(380mg,2.76mmol)在1,4-二噁烷:水(4:1)(10mL)中的搅拌悬浮液使用氩气气球脱气15分钟。向得到的悬浮液中添加与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(112mg,0.138mmol)并将反应混合物在100℃下回流4h。随后允许得到的反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(150mL)稀释并经硅藻土床过滤。用水(2x 30mL)、盐水(30mL)洗涤由此获得的有机层,干燥(无水硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩,获得粗产物,褐色液体。使用硅胶柱用己烷/乙酸乙酯洗脱而纯化由此获得的粗产物,得到浅黄色固体,产率40%。

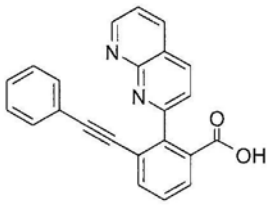
[0655]  2-1,8-萘啶-3-基-3-(苯基乙炔基)苯甲酸:向2-1,8-萘啶-3-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸甲基酯(200mg,0.55mmol)在四氢呋喃:甲醇(1:1mL)中的溶液中添加2N NaOH(aq)(110mg,2.75mmol)并在环境温度下搅拌得到的溶液约24小时。随后浓缩反应混合物并使用1N盐酸溶液中和至pH 4。随后使用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取水层并

用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。合并有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且在减压下浓缩。随后使用反相HPLC纯化得到的粗产物,得到产物,灰白色固体,产率15%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.11(s,1H),9.12(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),9.03(d,J=2.5Hz,1H),8.59-8.47(m,2H),8.01(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.92(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.73-7.61(m,2H),7.34-7.19(m,3H),7.04-6.96(m,2H)。MS m/z(M+H)351.3。

[0656] 实施例116:2-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸

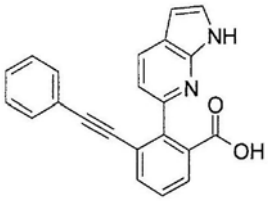
[0657] 

[0658] 通过与实施例115相同的程序制备2-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.78(ddd,J=15.0,7.7,1.4Hz,2H),7.59-7.50(m,2H),7.43(d,J=8.1Hz,1H),7.39-7.27(m,3H),7.21-7.13(m,2H),6.52(d,J=3.4Hz,1H),3.77(s,3H)。MS m/z(M+H)353.5。

[0659] 实施例117:2-[1,8]萘啶-2-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸 

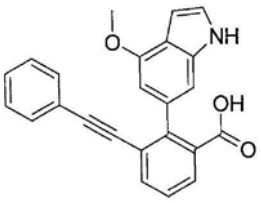
[0660] 通过与实施例115相同的程序制备2-[1,8]萘啶-2-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(s,1H),9.08(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.58-8.48(m,2H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.82(t,J=7.8Hz,2H),7.71-7.57(m,2H),7.33-7.24(m,1H),7.27-7.18(m,2H),6.97(d,J=7.4Hz,2H)。MS m/z(M+H)351.4。

[0661] 实施例118:3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-苯甲酸



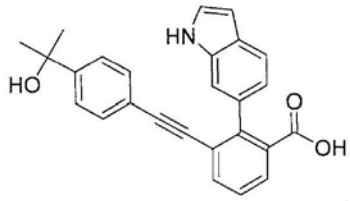
[0662] 通过与实施例115相同的程序制备3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.64(s,1H),11.68(d,J=2.4Hz,1H),8.04(d,J=8.1Hz,1H),7.84-7.74(m,2H),7.58-7.45(m,2H),7.37-7.25(m,4H),7.18-7.10(m,2H),6.50(dd,J=3.4,1.8Hz,1H)。MS m/z(M+H)339.1。

[0663] 实施例119:2-(4-甲氧基-1H-吲哚-6-基)-3-(2-苯基乙炔基)-苯甲酸



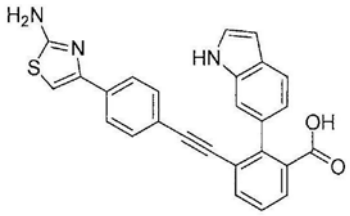
[0664] 通过与实施例109相同的程序制备2-(4-甲氧基-1H-吲哚-6-基)-3-(2-苯基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.18(br.s.,1H),7.73(d,J＝6.74Hz,1H),7.61(br.s.,1H),7.45(d,J＝7.62Hz,1H),7.29(s,2H),7.25(s,2H),7.14(br.s.,2H),7.02(br.s.,1H),6.52(br.s.,1H),6.44(br.s.,1H),3.80(br.s.,3H)。MS m/z(M+H)368.4。

[0665] 实施例120:3-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0666] 

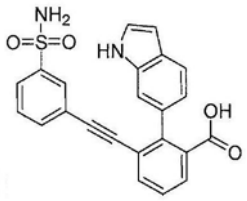
[0667] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.17(br.s.,1H),7.60-7.74(m,2H),7.55(d,J＝7.33Hz,1H),7.30-7.46(m,5H),6.95-7.09(m,3H),6.45(br.s.,1H),3.48(br.s.,2H),1.33(br.s.,5H)MS m/z(M+H)396.4。

[0668] 实施例121:3-(2-(4-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0669] 

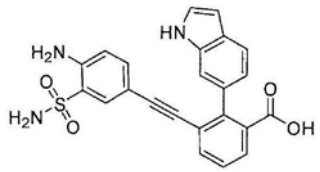
[0670] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.17(s,J＝3.72Hz,1H),7.62-7.74(m,4H),7.55(d,J＝8.21Hz,1H),7.36-7.47(m,3H),7.05-7.11(m,3H),6.99(dd,J＝8.21,1.47Hz,1H),6.45(t,J＝3.20Hz,1H)。MS m/z(M+H)436.02。

[0671] 实施例122:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸

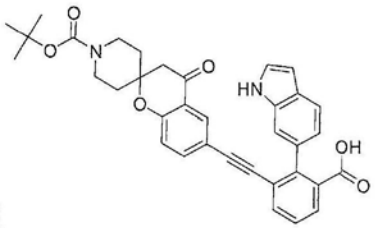


[0672] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 12.73(br.s.,1H),11.16(s,1H),7.67-7.81(m,4H),7.58(d,J＝8.08Hz,1H),7.48(t,J＝7.74Hz,2H),7.36-7.41(m,4H),7.25(dt,J＝7.62,1.17Hz,1H),7.05(dd,J＝8.21,1.76Hz,1H),6.45(t,J＝2.05Hz,1H)MS m/z(M+H)416.9。

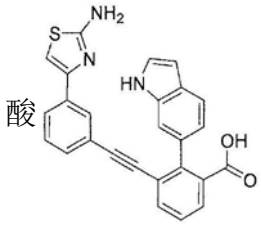
[0673] 实施例123:3-(4-氨基-3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0674] 

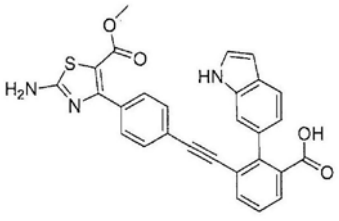
[0675] 通过与实施例1相同的程序制备3-(4-氨基-3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.68(br.s.,1H),8.11(d,J=8.79Hz,1H),8.00(dd,J=7.92,1.47Hz,1H),7.78(d,J=8.79Hz,1H),7.62-7.70(m,3H),7.52-7.58(m,1H),7.24-7.37(m,4H),6.96(d,J=8.21Hz,1H),6.55(dd,J=2.78,1.91Hz,1H)。MS m/z(M-H)431.9。

[0676] 实施例124:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(螺[2H-1-苯并吡喃-2,1'-4-哌啶-1-叔丁基羧酸酯]-4(3H)-酮)乙炔基)苯甲酸 

[0677] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(螺[2H-1-苯并吡喃-2,1'-4-哌啶-1-叔丁基羧酸酯]-4(3H)-酮)乙炔基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.00-11.22(m,1H),7.74(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.42-7.70(m,3H),7.34-7.38(m,2H),7.19-7.32(m,1H),7.01(t,J=8.75Hz,2H),6.30-6.51(m,1H),3.38-3.71(m,4H),3.07(br.s.,2H),2.82(s,2H),1.81(d,J=13.78Hz,2H),1.49-1.66(m,2H),1.37(s,9H)MS m/z(M+H)577.2。

[0678] 实施例125:3-(2-(3-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

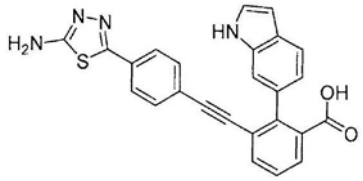
[0679] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(3-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.08-11.28(m,1H),7.72-7.78(m,1H),7.63-7.72(m,2H),7.55-7.62(m,1H),7.39-7.51(m,3H),7.33-7.38(m,1H),7.19-7.30(m,1H),6.93-7.07(m,2H),6.78-6.85(m,1H),6.41-6.51(m,1H)。MS m/z(M+H)436.0。

[0680] 实施例126:3-(2-(4-(5-(甲氧基羰基)-2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0681] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(5-(甲氧基羰基)-2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.05-11.30(m,

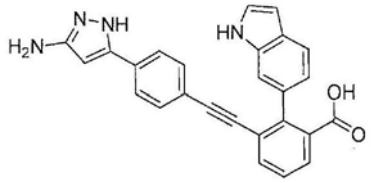
1H),7.70-7.75(m,1H),7.61-7.68(m,2H),7.53-7.60(m,1H),7.42-7.49(m,3H),7.39-7.42(m,1H),7.35-7.39(m,1H),7.05-7.11(m,1H),6.96-7.02(m,2H),6.42-6.49(m,1H),2.80-2.92(m,3H)。MS m/z(M+H)479.8。

[0682] 实施例127:3-(2-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



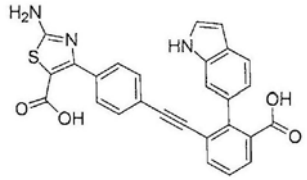
[0683] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 12.73(m,1H),11.17-11.23(m,1H),7.78(d,J=7.44Hz,1H),7.58-7.71(m,4H),7.39-7.54(m,5H),7.20(s,1H),7.18(s,1H),7.04(d,J=7.98Hz,1H),6.49(m,1H)。MS m/z(M+H)437.1。

[0684] 实施例128:3-(2-(4-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



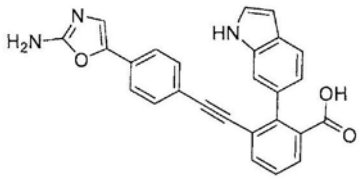
[0685] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.11-11.30(m,1H),7.73-7.80(m,1H),7.55-7.72(m,4H),7.37-7.53(m,3H),7.10-7.21(m,2H),6.99-7.08(m,1H),6.41-6.52(m,1H),6.06-6.20(m,1H)。MS m/z(M+H)419.2。

[0686] 实施例129:2-氨基-4-{4-[3-羧基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯基乙炔基]-苯基}-噻唑-5-羧酸



[0687] 通过与实施例1相同的程序制备2-氨基-4-{4-[3-羧基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯基乙炔基]-苯基}-噻唑-5-羧酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 11.12-11.33(m,1H),10.64-10.98(m,1H),7.74-7.82(m,1H),7.67-7.74(m,1H),7.56-7.61(m,1H),7.36-7.53(m,4H),7.29-7.34(m,1H),7.14-7.24(m,2H),7.00-7.12(m,2H),6.45-6.50(m,1H)。MS m/z(M+H)558.6。

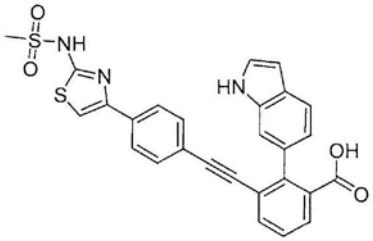
[0688] 实施例130:3-(2-(4-(2-氨基噁唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0689] 

[0690] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(4-(2-氨基噁唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-

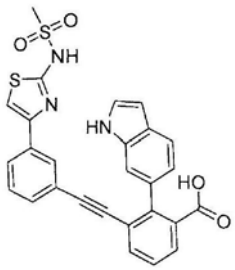
(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 12.61-12.76(m,1H),11.16-11.21(m,1H),7.74(d,J＝7.55Hz,1H),7.67(d,J＝7.70Hz,1H),7.59(d,J＝8.09Hz,1H),7.46-7.50(m,1H),7.39-7.44(m,2H),7.31-7.37(m,3H),7.15-7.28(m,2H),7.00-7.12(m,3H),6.48(m,1H)。MS m/z(M+H)420.3。

[0691] 实施例131:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



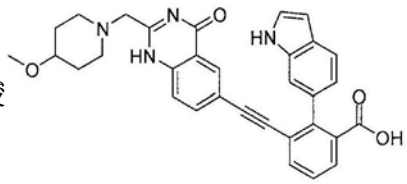
[0692] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 10.90-11.27(m,1H),7.59-7.74(m,5H),7.49-7.56(m,1H),7.32-7.46(m,4H),7.18-7.30(m,1H),7.07-7.15(m,2H),6.92-7.02(m,1H),6.38-6.47(m,1H),2.84-2.99(m,3H)。MS m/z(M+H)514.0。

[0693] 实施例132:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



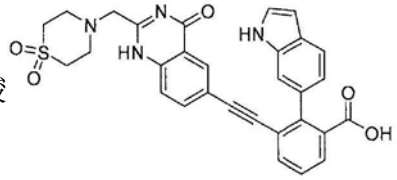
[0694] 通过与实施例52相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm11.09-11.31(m,1H),7.78-7.84(m,1H),7.58-7.75(m,3H),7.48-7.56(m,2H),7.42-7.46(m,1H),7.32-7.42(m,2H),7.07-7.15(m,1H),6.95-7.01(m,1H),6.45-6.51(m,1H),3.49(s,3H)。MS m/z(M+H)514.1。

[0695] 实施例133:3-(2-(1,4-二氢-2-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸

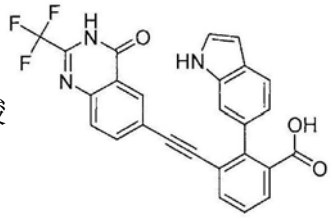


[0696] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(1,4-二氢-2-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 8.02(d,J＝2.05Hz,1H),7.74-7.86(m,2H),7.59(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.34(d,J＝8.61Hz,1H),4.86(s,153H),4.72-4.83(m,3H),4.34(s,2H),3.44-3.61(m,4H),3.38(s,3H),2.08(m,4H)。MS m/z(M+H)533.1。

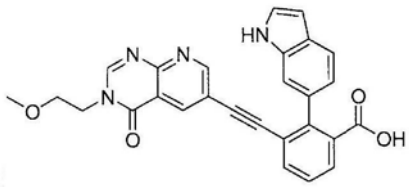
[0697] 实施例134:3-(2-(1,4-二氢-2-((4-硫代吗啉-1,1二氧化物-1-基)甲基)-4-氧代

喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸 

[0698] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(1,4-二氢-2-((4-硫代吗啉-1,1二氧化物-1-基)甲基)4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ11.66-12.14(m,1H),8.67-8.72(m,1H),8.58-8.64(m,1H),8.46-8.52(m,1H),8.36-8.43(m,1H),8.15-8.34(m,5H),7.84-7.90(m,1H),7.27(br.s.,1H),4.45(s,2H),3.95(br.s.,4H),3.83(br.s.,4H)。MS m/z(M+H)553.1。

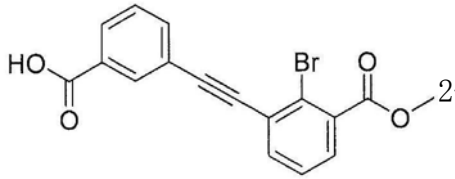
[0699] 实施例135:3-(2-(2-(三氟甲基)-3,4-二氢-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸 

[0700] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(2-(三氟甲基)-3,4-二氢-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 7.94(d,J=1.76Hz,1H),7.83(dd,J=7.92,1.32Hz,1H),7.68-7.72(m,2H),7.52-7.61(m,2H),7.37-7.49(m,3H),7.07(dd,J=8.14,1.54Hz,1H),6.47(br.s.,1H)。MS m/z(M+H)474.1。

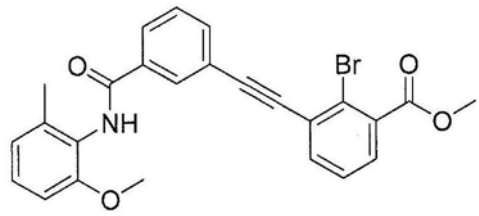
[0701] 实施例136:3-(2-(3,4-二氢-3-(2-甲氧基乙基)-4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸 

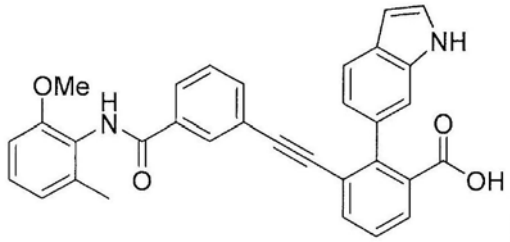
[0702] 通过与实施例1相同的程序制备3-(2-(3,4-二氢-3-(2-甲氧基乙基)-4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 8.18(s,1H),8.03(d,J=1.76Hz,1H),7.75(t,J=7.98Hz,2H),7.61(d,J=8.21Hz,1H),7.41-7.50(m,3H),7.27-7.33(m,2H),7.07(dd,J=8.21,1.47Hz,1H),6.50(d,J=3.27Hz,1H),4.91-5.04(m,3H),4.19(t,J=4.98Hz,3H),3.65(t,J=4.98Hz,3H),MS m/z(M+H)464.1。

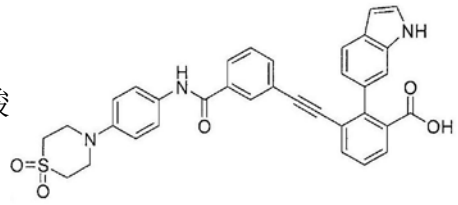
[0703] 实施例137:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲氧基-6-甲基-苯基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0704] 2-溴-3-(3-羧基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲基酯:2-溴-3-碘-苯甲酸甲基酯(1.5g,4.4mmol)、3-乙炔基-苯甲酸(0.65g,4.4mmol)、碳酸钾(1.2g,8.8mmol)在二甲氧基乙烷(15mL)和水(5mL)中的溶液在N_2下脱气10分钟,添加四(三

苯基膦)钯(II)(254mg,0.22mmol)和碘化亚铜(I)(84mg,0.44mmol)并且在N_2下将反应混合物脱气10分钟,随后在45℃下加热4小时。在冷却至环境温度后,在乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)之间分开粗混合物。干燥有机层(硫酸钠),过滤,浓缩并经硅胶柱用乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱而进行纯化,得到产物,白色固体,产率83%。

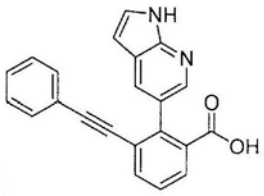
[0705]  2-溴-3-[3-(2-甲氧基-6-甲基-苯基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸甲基酯:将2-溴-3-(3-羧基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲基酯(150mg,0.41mmol)、2-甲氧基-6-甲基-苯基胺(100mg,0.73mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]3-氧化物六氟磷酸吡啶鎓(HAT(276mg,0.73mmol)和三乙胺(0.156ml,1.12mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物在室温下搅拌24小时。浓缩反应混合物并经制备薄层色谱进行纯化,得到所期望的产物。

[0706]  通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲氧基-6-甲基-苯基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ=11.16(s,1H),9.59(s,1H),7.91-7.76(m,3H),7.68(d,J=7.7Hz,1H),7.58(d,J=8.3Hz,1H),7.51-7.32(m,4H),7.30-7.05(m,3H),6.90-6.82(m,2H),6.21(s,1H),3.65(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z 501.3(M+1)$^+$。

[0707] 实施例138:3-{3-[4-(1,1-二氧-1-硫代吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

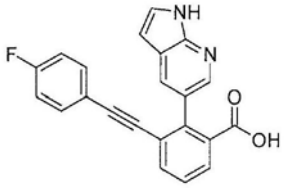
[0708] 通过与实施例137相同的程序制备3-{3-[4-(1,1-二氧-1-硫代吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ=11.15(br.s.,1H),10.11(s,1H),7.85-7.75(m,3H),7.70-7.56(m,3H),7.51-7.38(m,2H),7.34(t,J=4.7Hz,1H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.03(t,J=8.7Hz,3H),6.44-6.40(m,1H),3.75-3.70(m,4H),3.19-3.02(m,4H)。MS(ESI)m/z 590.33(M+1)$^+$。

[0709] 实施例139:3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸



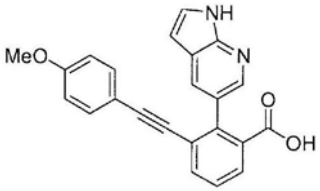
[0710] 通过与实施例1相同的程序制备3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=0.88Hz,1H),7.72-7.82(m,3H),7.46-7.55(m,2H),7.22-7.32(m,3H),7.02-7.11(m,3H)。MS(ESI)m/z 339(M+1)$^+$。

[0711] 实施例140:3-(4-氟-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸



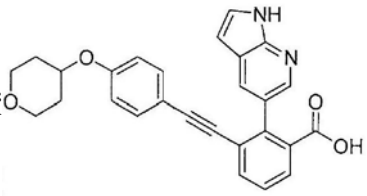
[0712] 通过与实施例1相同的程序制备3-(4-氟-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.73(br.s.,1H),8.17(d,J=2.05Hz,1H),7.97(d,J=2.05Hz,1H),7.79-7.84(m,2H),7.51-7.55(m,2H),7.15-7.17(m,4H),6.52(dd,J=3.37,1.91Hz,1H)。MS(ESI)m/z 357(M+1)$^+$。

[0713] 实施例141:3-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸



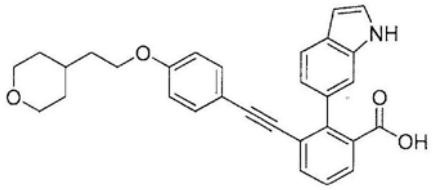
[0714] 通过与实施例1相同的程序制备3-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.59(d,J=1.47Hz,1H),8.39(d,J=1.47Hz,1H),8.06(dd,J=7.92,1.17Hz,1H),7.85(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.72(d,J=3.52Hz,1H),7.61(t,J=7.75Hz,1H),6.94-6.99(m,2H),6.89(d,J=3.52Hz,1H),6.74-6.79(m,2H),3.75(s,3H)。MS(ESI)m/z 369(M+1)$^+$。

[0715] 实施例142:2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



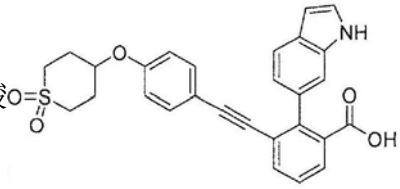
[0716] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)S 11.80(br s,2H),8.19(br d,J=2.05Hz,1H),8.00(br d,J=1.47Hz,1H),7.78-7.97(m,2H),7.51-7.69(m,2H),6.98-7.30(m,3H),6.90(d,J=8.50Hz,1H),6.55(dd,J=3.37,1.61Hz,1H),4.54-4.75(m,1H),3.75-3.85(m,2H),3.20-3.40(m,2H),1.90-1.98(m,2H),1.49-1.61(m,2H)。MS(ESI)m/z 439(M+1)$^+$。

[0717] 实施例143:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-苯甲酸



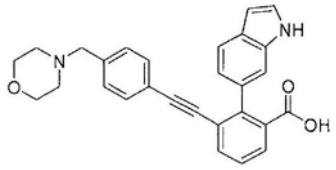
[0718] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.50-7.81(m,3H),7.32-7.50(m,2H),7.26(br s,1H),7.04(br d,J=8.21Hz,1H),6.93(br d,J=8.21Hz,2H),6.69(br d,J=8.21Hz,2H),6.42-6.5(m,1H),3.67-3.97(m,4H),3.32-3.62(m,2H),1.44-1.78(m,5H),1.07-1.36(m,2H)。MS(ESI)m/z 466.3(M+1)$^+$

[0719] 实施例144:3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



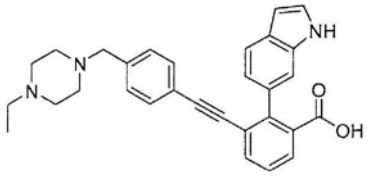
[0720] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.51-7.70(m,3H),7.47(s,1H),7.30-7.43(m,1H),7.25(d,J=3.22Hz,1H),7.09(br d,J=8.21Hz,1H),6.90-7.04(m,2H),6.83(m,J=8.79Hz,2H),6.47(d,J=2.93Hz,1H),4.62-4.74(m,1H),3.19-3.34(m,2H),2.92-3.10(m,2H),2.21-2.38(m,4H)。MS(ESI)m/z 486.45(M+1)。

[0721] 实施例145:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸

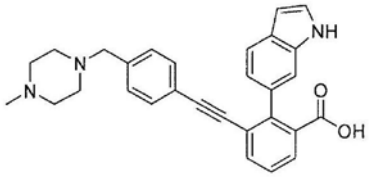
[0722] 

[0723] 2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸:将3-(4-甲酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸甲基酯(60mg,0.158mmol)、吗啉(28mg,0.32mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。添加$NaB(OAc)_3H$(47mg,0.22mmol)并在室温下搅拌反应混合物24小时。在乙酸乙酯(3mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)之间分开反应混合物。干燥有机层(硫酸钠),过滤,浓缩并经硅胶用乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱而进行纯化,得到酯中间体。向在四氢呋喃/甲醇(1mL/0.2mL)中的该中间体中添加氢氧化钠溶液(在水中2N、0.2mL,0.4mmol)并在室温下搅拌溶液18小时。逐滴添加1N盐酸水溶液直到pH=5,经制备HPLC纯化反应混合物,得到9mg(17%,2个步骤)的纯产物,白色固体。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.70,6.38,1.47Hz,2H),7.57(d,J=7.92Hz,1H),7.38-7.48(m,2H),7.20-7.35(m,3H),6.92-7.20(m,3H),6.48(d,J=3.18Hz,1H),4.27(s,2H),3.95-4.10(m,2H),3.60-3.75(m,2H),3.05-3.62(m,4H)。MS(ESI)m/z 437.50(M+1)$^+$。

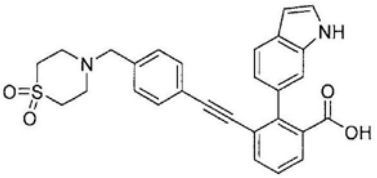
[0724] 实施例146:3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯

甲酸 

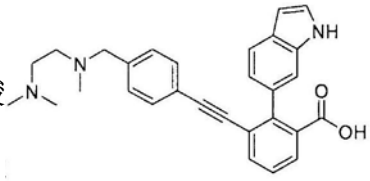
[0725] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ＝7.67-7.79(m,2H),7.57(d,J＝8.2Hz,1H),7.38-7.48(m,2H),7.17-7.29(m,3H),7.01-7.07(m,3H),6.49(d,J＝3.1Hz,1H),3.74(s,2H),3.13-3.28(m,6H),2.85(br s,4H),1.31(t,J＝7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z 464.63(M+1)$^+$。

[0726] 实施例147:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

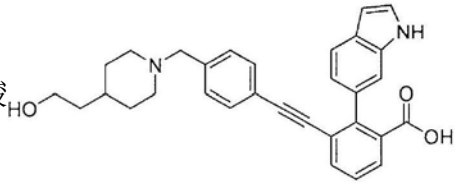
[0727] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.63-7.80(m,2H),7.57(d,J＝8.21Hz,1H),7.34-7.51(m,2H),7.13-7.34(m,3H),6.74-7.13(m,3H),6.49(d,J＝3.22Hz,1H),3.72(s,2H),3.33-3.54(m,4H),2.69-3.07(m,7H)。MS(ESI)m/z 450.56(M+1)$^+$.

[0728] 实施例148:3-[4-(1,1-二氧-硫代吗啉-4-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

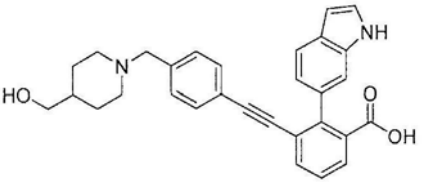
[0729] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-硫代吗啉-4-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.64-8.04(m,2H),7.57(d,J＝8.21Hz,1H),7.35-7.50(m,2H),7.18-7.35(m,3H),6.92-7.18(m,3H),6.49(d,J＝3.17Hz,1H),4.13(s,2H),3.45(dd,J＝6.74,3.52Hz,4H),3.28-3.33(m,4H)。MS(ESI)m/z 495.5(M+1)$^+$。

[0730] 实施例149:3-(4-{[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

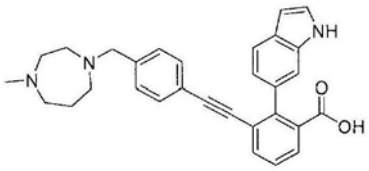
[0731] 通过与实施例145相同的程序制备3-(4-{[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.75-7.69(m,2H),7.58(d,J＝8.21Hz,1H),7.50-7.64(m,2H),7.18-7.46(m,3H),6.99-7.14(m,3H),6.34-6.51(m,1H),4.23(s,2H),3.42-3.58(m,4H),2.85(s,6H),2.69(s,3H)。MS(ESI)m/z 452.46(M+1)$^+$。

[0732] 实施例150:3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-基甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

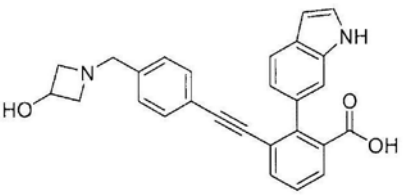
[0733] 通过与实施例145相同的程序制备3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-基甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.66(ddd,J=7.70,6.23,1.32Hz,2H),7.50(d,J=8.21Hz,1H),7.29-7.41(m,2H),7.14-7.27(m,3H),6.89-7.11(m,3H),6.41(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.09(s,2H),3.35-3.66(m,2H),3.16-3.29(m,4H),2.72-2.94(m,2H),1.84(br d,J=13.78Hz,2H),1.16-1.50(m,3H)。MS(ESI)m/z 479.58(M+1)$^+$。

[0734] 实施例151:3-[4-(4-羟基甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0735] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-羟基甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.48,5.86,1.03Hz,2H),7.58(d,J=8.21Hz,1H),7.37-7.49(m,2H),7.22-7.35(m,3H),6.94-7.20(m,3H),6.49(d,J=3.22Hz,1H),4.21(s,2H),3.33-3.59(m,4H),2.86-3.03(m,2H),1.68-2.04(m,2H),1.29-1.45(m,2H)。MS(ESI)m/z 465.58(M+1)$^+$。

[0736] 实施例152:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

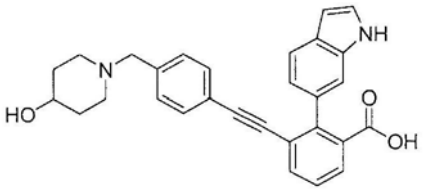
[0737] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(3()()MHz,CD_3OD)δ7.65-7.84(m,2H),7.57(d,J=7.92Hz,1H),7.37-7.50(m,2H),7.19-7.36(m,3H),6.91-7.19(m,3H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.18(s,2H),3.53-3.88(m,6H),3.38-3.52(m,2H),2.92(s,3H),2.11-2.20(m,2H)。MS(ESI)m/z 464.56(M+1)$^+$。

[0738] 实施例153:3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0739] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.69-7.80(m,2H),7.57(d,J=

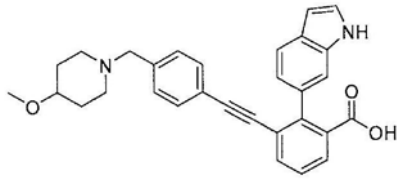
7.92Hz,1H),7.38-7.45(m,2H),7.21-7.36(m,3H),6.91-7.19(m,3H),6.48(dd,J＝3.22,0.88Hz,1H),4.62-4.52(m,1H),4.18-4.30(m,4H),3.82-3.90(m,2H)。MS(ESI)m/z 423(M+1)$^+$。

[0740] 实施例154:3-[4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



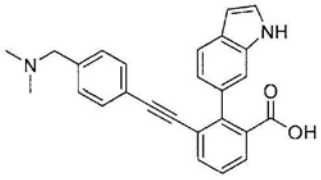
[0741] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.65-7.84(m,2H),7.57(d,J＝7.92Hz,1H),7.37-7.50(m,2H),7.19-7.36(m,3H),6.98-7.19(m,3H),6.45(dd,J＝3.22,0.88Hz,1H),4.18(d,J＝6.8Hz,2H),3.98-4.05(m,1H),3.70-3.81(m,1H),2.92-3.40(m,3H),2.10-2.00(m,1H),1.88-1.80(m,2H),1.58-1.65(m,1H)。MS(ESI)m/z 451.51(M+1)$^+$。

[0742] 实施例155:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



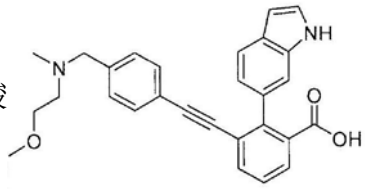
[0743] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.66-7.81(m,2H),7.25-7.59(m,6H),7.01-7.16(m,3H),6.48(d,J＝3.11Hz,1H),4.19(s,2H),3.52-3.58(m,1H),3.30-3.38(m,4H),3.05-3.28(m,3H),2.79-3.02(m,1H),1.95-2.23(m,2H),1.67-1.89(m,1H)。MS(ESI)m/z 465.51(M+1)$^+$。

[0744] 实施例156:3-(4-二甲基氨基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0745] 通过与实施例145相同的程序制备3-(4-二甲基氨基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.66-7.80(m,2H),7.58(d,J＝8.21Hz,1H),7.38-7.50(m,2H),7.22-7.38(m,3H),7.05-7.18(m,3H),6.48(dd,J＝3.22,0.88Hz,1H),4.15(s,2H),2.76(s,6H)。MS(ESI)m/z 395(M+1)$^+$。

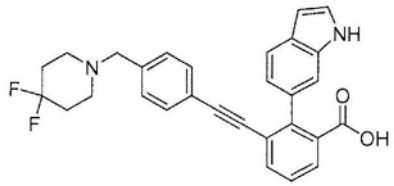
[0746] 实施例157:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸



[0747] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-

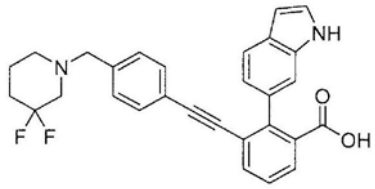
甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.70-7.77(m,2H),7.58(d,J=8.03Hz,1H),7.38-7.48(m,2H),7.25-7.34(m,3H),7.03-7.14(m,3H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.18-4.34(m,2H),3.66(t,J=4.98Hz,2H),3.48(s,3H),3.30-3.35(m,2H),2.76(s,3H)。MS(ESI)m/z 439.47$(M+1)^+$。

[0748] 实施例158:3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



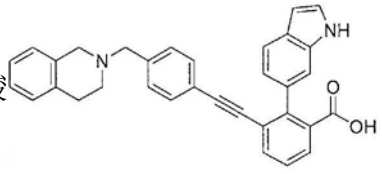
[0749] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.77,6.60,1.17Hz,2H),7.57(d,J=8.21Hz,1H),7.37-7.51(m,2H),7.21-7.37(m,3H),7.11(d,J=7.92Hz,2H),7.03(dd,J=8.06,1.61Hz,1H),6.48(d,J=3.27Hz,1H),4.29(s,2H),3.12-3.50(m,4H),2.14-2.44(m,4H)。MS(ESI)m/z 471.49$(M+1)^+$。

[0750] 实施例159:3-[4-(3,3-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



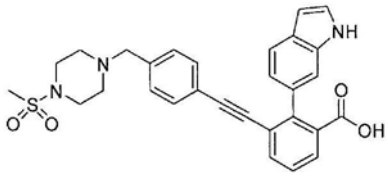
[0751] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(3,3-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.64-7.87(m,2H),7.51-7.64(m,1H),7.38-7.51(m,2H),7.22-7.38(m,3H),7.13(br d,J=6.45Hz,2H),7.04(br d,J=6.74Hz,1H),6.48(br s,1H),3.46(br t,J=10.99Hz,2H),3.26-3.38(m,2H),3.02-3.26(m,2H),1.82-2.22(m,4H)。MS(ESI)m/z 471.5$(M+1)^+$。

[0752] 实施例160:3-[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

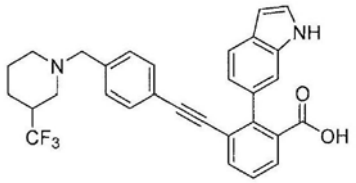


[0753] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.70-7.80(m,2H),7.59(d,J=8.21Hz,1H),7.32-7.50(m,5H),7.20-7.32(m,4H),7.10-7.20(m,3H),7.05(dd,J=8.21,1.47Hz,1H),6.43-6.53(m,1H),4.41(s,2H),4.33(s,2H),3.09-3.21(m,2H)。MS(ESI)m/z 483.5$(M+1)^+$。

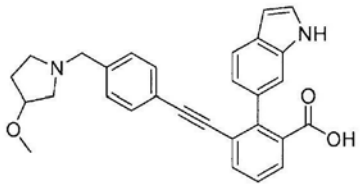
[0754] 实施例161:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔

基]-苯甲酸

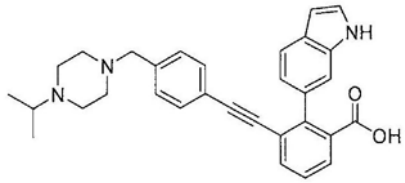
[0755] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.70,6.38,1.47Hz,2H),7.57(d,J=8.18Hz,1H),7.39-7.47(m,2H),7.33(d,J=7.59Hz,2H),7.27(d,J=2.95Hz,1H),7.12(d,J=7.68Hz,2H),7.03(dd,J=8.21,1.47Hz,1H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.31(s,2H),3.28-3.55(m 6H),2.92(s,3H),2.65(s,2H)。MS(ESI)m/z514.53$(M+1)^+$。

[0756] 实施例162:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0757] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.73(br s,2H),7.52-7.65(m,1H),7.37-7.51(m,2H),7.19-7.37(m,3H),6.93-7.19(m,3H),6.48(br s,1H),4.20-4.44(m,2H),3.58(br d,J=11.14Hz,1H),3.16-3.47(m,1H),2.64-3.10(m,3H),1.87-2.17(m,2H),1.46-1.87(m,2H),1.38-1.66(m,2H)。MS(ESI)m/z 503.58$(M+1)^+$。

[0758] 实施例163:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

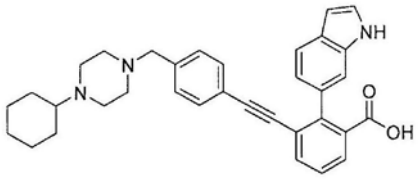
[0759] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.70-7.75(m,2H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),7.39-7.45(m,2H),7.27-7.35(m,3H),7.02-7.12(m,3H),6.48(dd,J=2.93,0.88Hz,1H),4.30(s,2H),4.08-4.15(m,1H),3.06-3.60(m,7H),2.01-2.35(m,2H)。MS(ESI)m/z 478.7$(M+1)^+$。MS(ESI)m/z 451.58$(M+1)^+$。

[0760] 实施例164:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0761] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.64-7.84(m,2H),7.59(s,1H),7.35-7.52(m,2H),7.20-7.35(m,3H),6.94-7.11(m,3H),6.48(dd,J=2.93,0.88Hz,1H),

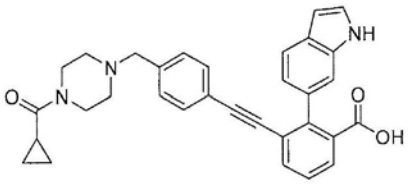
3.92(s,2H),3.30-3.57(m,5H),3.02-3.15(m,4H),1.32(d,J＝6.70Hz,6H)。MS(ESI)m/z478.7(M+1)$^+$。

[0762] 实施例165:3-[4-(4-环己基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



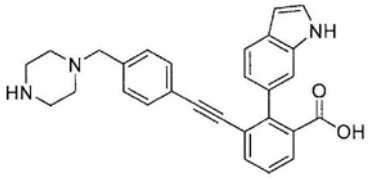
[0763] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-环己基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.68-7.76(m,2H),7.56(d,J＝8.21Hz,1H),7.34-7.48(m,2H),7.15-7.32(m,3H),6.95-7.06(m,3H),6.42-6.53(m,1H),3.91(s,2H),3.32-3.60(m,3H),2.92-3.27(m,5H),2.02(br s,2H),1.81-1.97(m,2H),1.68(br d,J＝12.02Hz,1H),1.23-1.49(m,5H),1.19(br s,1H)。MS(ESI)m/z 518.74(M+1)$^+$。

[0764] 实施例166:3-[4-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



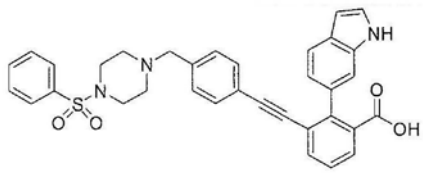
[0765] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.66-7.86(m,2H),7.57(d,J＝8.21Hz,1H),7.37-7.51(m,2H),7.20-7.37(m,3H),7.12(d,J＝8.21Hz,2H),7.03(dd,J＝8.21,1.47Hz,1H),6.40-6.53(m,1H),4.27(s,2H),3.11-3.28(m,8H),1.92(ddd,J＝7.62,4.84,2.79Hz,1H),0.74-1.02(m,4H)。MS(ESI)m/z 504.67(M+1)$^+$。

[0766] 实施例167:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸



[0767] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δppm 7.71-7.77(m,2H),7.57(d,J＝8.14Hz,1H),7.39-7.47(m,2H),7.26-7.35(m,3H),7.12(d,J＝7.61Hz,2H),7.03(dd,J＝8.21,1.47Hz,1H),6.49(d,J＝3.05Hz,1H),4.27(s,2H),3.60-3.98(m,4H),2.60-2.81(m,4H)。MS(ESI)m/z 436.62(M+1)$^+$。

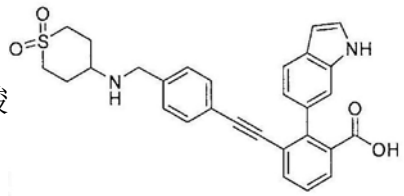
[0768] 实施例168:3-[4-(4-苯磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



[0769] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-苯磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔

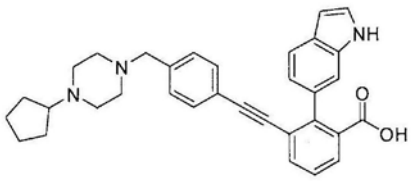
基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.69-7.83(m,4H),7.62-7.69(m,1H),7.52-7.62(m,3H),7.35-7.49(m,2H),7.18-7.30(m,3H),7.05-7.11(m,2H),6.97-7.05(m,1H),6.48(dd,J=3.08,0.88Hz,1H),4.22(s,2H),3.11-3.34(m,8H)。MS(ESI)m/z 576(M+1)$^+$。

[0770] 实施例169:3-{4-[(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



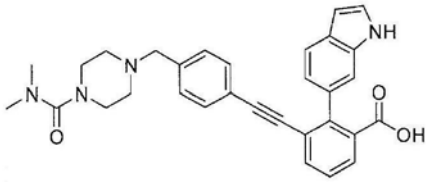
[0771] 通过与实施例145相同的程序制备3-{4-[(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.70-7.79(m,2H),7.58(d,J=8.02Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),7.26-7.35(m,3H),7.08-7.14(m,2H),7.04(dd,J=8.21,1.47Hz,1H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.20(s,2H),3.38-3.53(m,1H),3.11-3.27(m,4H),2.46-2.55(m,2H),2.11-2.26(m,2H)。MS(ESI)m/z 499(M+1)$^+$。

[0772] 实施例170:3-[4-(4-环戊基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



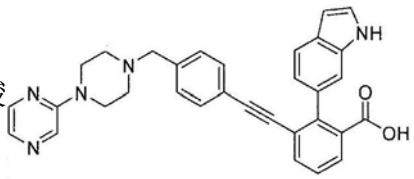
[0773] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-环戊基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.64-7.84(m,2H),7.59(s,1H),7.35-7.52(m,2H),7.24-7.35(m,1H),7.19(d,J=7.92Hz,2H),6.94-7.11(m,3H),6.48(dd,J=2.93,0.88Hz,1H),3.63(s,2H),3.39-3.57(m,3H),2.55-2.95(m,4H),1.99-2.27(m,2H),1.54-1.91(m,8H)。MS(ESI)m/z 504(M+1)$^+$。

[0774] 实施例171:3-[4-(4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

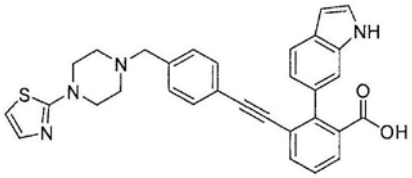


[0775] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.63-7.77(m,2H),7.58(d,J=7.33Hz,1H),7.38-7.45(m,2H),7.25-7.32(m,3H),7.16(d,J=8.21Hz,2H),6.96-7.12(m,1H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.21(s,2H),3.11-3.30(m,8H),2.83(s,6H)。MS(ESI)m/z 507(M+1)$^+$。

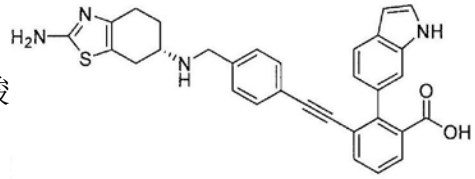
[0776] 实施例172:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2,3,5,6-四氢-[1,2']二吡嗪基-4-基甲

基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

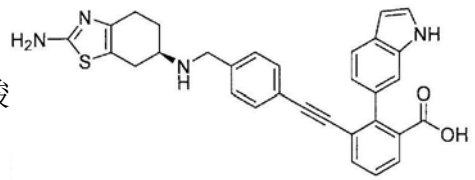
[0777] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2,3,5,6-四氢-[1,2']二吡嗪基-4-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),8.16(dd,J=2.49,1.32Hz,1H),7.90(br d,J=2.05Hz,1H),7.74(ddd,J=7.70,6.08,1.47Hz,2H),7.57(d,J=8.21Hz,1H),7.36-7.49(m,2H),7.23-7.36(m,3H),7.11(d,J=8.21Hz,2H),7.02(dd,J=8.06,1.61Hz,1H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.26(s,2H),3.14-3.34(m,8H)。MS(ESI)m/z 514(M+1)$^+$。

[0778] 实施例173:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

[0779] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。MS(ESI)m/z 519(M+1)$^+$。

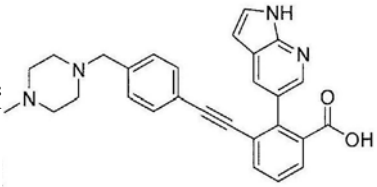
[0780] 实施例174:3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0781] 通过与实施例145相同的程序制备3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.73(ddd,J=7.70,5.94,1.32Hz,2H),7.57(d,J=8.79Hz,1H),7.38-7.51(m,2H),7.35(d,J=8.21Hz,2H),7.26(d,J=2.93Hz,1H),6.99-7.20(m,3H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.25(s,2H),2.57-2.84(m,5H),1.90-1.95(m,2H)。MS(ESI)m/z 519.13(M+1)$^+$。

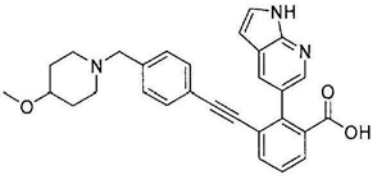
[0782] 实施例175:3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0783] 通过与实施例145相同的程序制备3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(]H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.63-7.81(m,2H),7.51-7.63(m,1H),7.38-7.51(m,2H),7.33(d,J=7.92Hz,2H),7.17-7.29(m,1H),6.93-7.17(m,3H),6.47(d,J=2.93Hz,1H),4.22(s,2H),3.46-3.73(m,1H),2.98-3.23(m,1H),2.53-2.88(m,3H),2.25-2.49(m,1H),1.82-2.15(m,1H)。MS(ESI)m/z 519.14(M+1)$^+$。

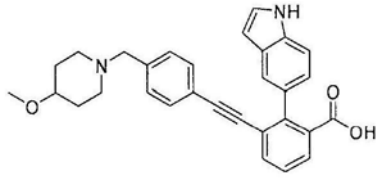
[0784] 实施例176:3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基)-苯甲酸

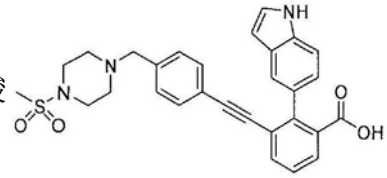
[0785] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.40(d,J=1.17Hz,1H),8.18(d,J=1.47Hz,1H),8.02(dd,J=7.62,1.17Hz,1H),7.70-7.84(m,1H),7.42-7.58(m,2H),7.13(d,J=8.21Hz,2H),6.98(d,J=7.92Hz,2H),6.69(d,J=3.52Hz,1H),3.66(s,2H),3.07-3.47(m,4H),2.87(br s,4H),2.74(s,3H)。MS(ESI)m/z 451(M+1)$^+$。

[0786] 实施例177:3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸

[0787] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,J=1.47Hz,1H),8.11-8.23(m,1H),8.05(dd,J=7.92,1.17Hz,1H),7.79(dd,J=7.62,1.17Hz,1H),7.40-7.60(m,2H),7.13-7.32(m,2H),7.04(d,J=8.21Hz,2H),6.71(d,J=3.22Hz,1H),4.03(s,2H),3.70-3.81(m,4H),3.05-3.29(m,4H),1.79-2.09(m,4H)。MS(ESI)m/z 466.1(M+1)$^+$。

[0788] 实施例178:2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

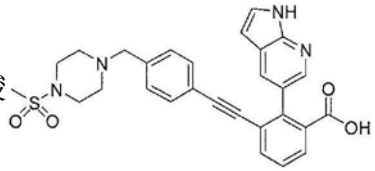
[0789] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.77-7.88(m,1H),7.63-7.74(m,1H),7.59(d,J=0.88Hz,1H),7.30-7.42(m,2H),7.05-7.22(m,4H),6.98(d,J=8.21Hz,2H),6.47(br d,J=3.22Hz,1H),3.96(s,2H),3.47(br d,J=1.47Hz,1H),3.05-3.31(m,5H),2.60-2.95(m,2H),1.73-2.06(m,4H)。MS(ESI)m/z 465.23(M+1)$^+$。

[0790] 实施例179:2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

[0791] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.81(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.68(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.53(d,J=1.17Hz,1H),7.27-7.41(m,2H),7.17(t,J=

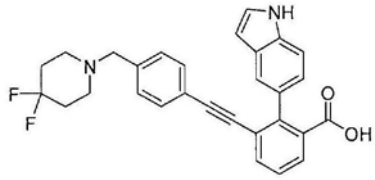
1.47Hz,1H),7.02-7.12(m,3H),6.92-7.02(m,2H),6.44(d,J=2.64Hz,1H),3.95(s,2H),3.34(br dd,J=3.22,1.47Hz,2H),2.86-3.07(m,2H),2.47-2.86(m,7H)。MS(ESI)m/z 514.10(M+1)$^+$。

[0792] 实施例180:3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸



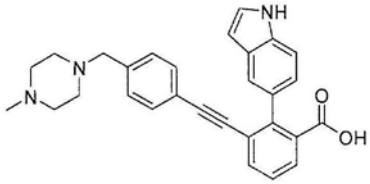
[0793] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.37-8.54(m,1H),8.21(s,1H),8.02-8.15(m,1H),7.82(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.44-7.64(m,2H),7.17-7.32(m,2H),7.08(d,J=7.92Hz,2H),6.73(d,J=3.52Hz,1H),4.11(s,2H),3.53(br s,4H),3.00-3.31(m,4H),2.82(s,3H)。MS(ES1)m/z 515.17(M+1)$^+$。

[0794] 实施例181:3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸



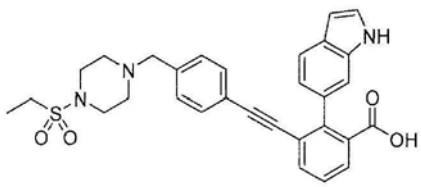
[0795] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.78(dd,J=7.77,1.03Hz,1H),7.67(dd,J=7.77,1.03Hz,1H),7.57(d,J=1.47Hz,1H),7.30-7.41(m,2H),7.05-7.21(m,4H),6.95-7.05(m,2H),6.44(d,J=3.22Hz,1H),3.99(s,2H),3.18-3.55(m,4H),2.81-3.17(m,2H),2.04-2.43(m,2H)。MS(ESI)m/z 471.08(M+1)$^+$。

[0796] 实施例182:2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

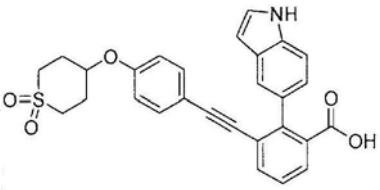


[0797] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.89(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.72(dd,J=7.62,1.47Hz,1H),7.33-7.50(m,2H),7.19(d,J=8.50Hz,1H),7.02-7.15(m,3H),6.83-6.97(m,3H),6.36(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),3.87(s,2H),2.97(br d,J=5.86Hz,8H),2.62(s,3H)。MS(ESI)m/z 450.17(M+1)$^+$。

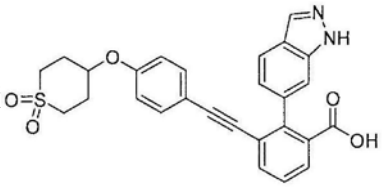
[0798] 实施例183:3-[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸



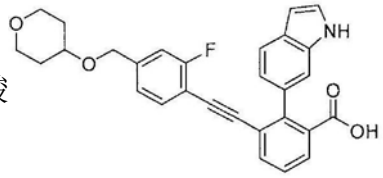
[0799] 通过与实施例145相同的程序制备3-[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ＝7.85(d,J＝7.9Hz,1H),7.74(td,J＝1.2,7.8Hz,1H),7.66(d,J＝7.8Hz,1H),7.37-7.49(m,2H),7.13-7.25(m,4H),7.03-7.10(m,2H),6.45-6.49(m,1H),4.10(s,2H),3.56-3.69(m,4H),2.96-3.12(m,6H),1.38(t,J＝7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z 528.33(M+1)$^+$。

[0800] 实施例184:3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸

[0801] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基1-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.22(br s,1H),7.62-7.81(m,3H),7.30-7.46(m,2H),7.18-7.30(m,2H),6.98-7.18(m,2H),6.63-6.82(m,2H),6.57(br s,1H),4.52-4.65(m,1H),3.25-3.41(m,2H),2.82-2.90(m,2H),2.20-2.49(m,4H)。MS(ESI)m/z 486.14(M+1)$^+$。

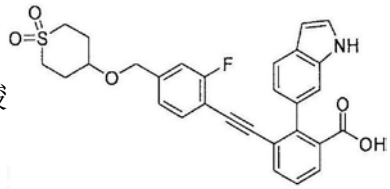
[0802] 实施例185:3-[4-(1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲唑基-6-基)-苯甲酸

[0803] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲唑基-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ＝8.08(s,1H),7.67-7.81(m,3H),7.42-7.55(m,2H),7.18(d,J＝8.2Hz,1H),6.91-6.96(m,2H),6.81-6.86(m,2H),4.62-4.70(m,1H),3.20-3.26(m,2H),2.95-3.06(m,2H),2.22-2.36(m,4H)。MS(ESI)m/z 487.08(M+1)$^+$。

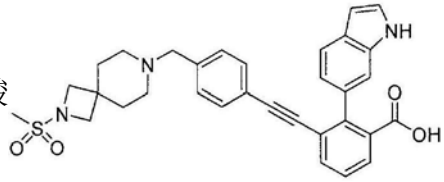
[0804] 实施例186:3-[2-氟-4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0805] 通过与实施例1相同的程序制备3-[2-氟-4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.25(br s,1H),7.89(dd,J＝7.77,1.32Hz,1H),7.81(dd,J＝7.92,1.47Hz,1H),7.67(d,J＝7.92Hz,1H),7.34-7.55(m,2H),7.25-7.21(m,1H),7.15(dd,J＝8.06,1.61Hz,1H),6.98(br d,J＝10.26Hz,1H),6.83-6.93(m,2H),6.58(dt,J＝2.05,1.03Hz,1H),4.47(s,2H),3.96(dt,J＝11.87,4.32Hz,2H),3.37-3.64(m,3H),1.77-1.98(m,2H),1.48-1.77(m,2H)。MS(ESI)m/z470(M+1)$^+$。

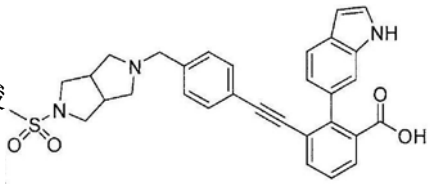
[0806] 实施例187:3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基甲基)-2-氟-苯基乙炔基]-

2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

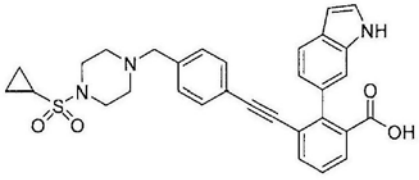
[0807] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基甲基)-2-氟-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.79(dd,J=10.41,7.77Hz,2H),7.65(d,J=8.2]Hz,1H),7.48(d,J=1.47Hz,1H),7.40(t,J=7.77Hz,1H),7.13-7.28(m,2H),6.83-7.02(m,3H),6.48(dt,J=2.05,1.03Hz,1H),4.46(s,2H),3.61-3.80(m,1H),3.20-3.40(m,2H),2.80-2.99(m,2H),2.06-2.44(m,4H)。MS(ESI)m/z 518(M+1)$^+$。

[0808] 实施例188:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

[0809] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.84(dd,J=7.62,1.47Hz,2H),7.74(dd,J=7.77,1.32Hz,1H),7.64(d,J=8.21Hz,1H),7.34-7.52(m,2H),7.04-7.32(m,5H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.05(s,2H),3.61-3.68(m,2H),3.41(dt,J=3.22,1.61Hz,2H),2.86(s,3H),2.13-2.44(m,4H),1.77-2.13(m,4H)。MS(ESI)m/z 554.2(M+1)$^+$。

[0810] 实施例189:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

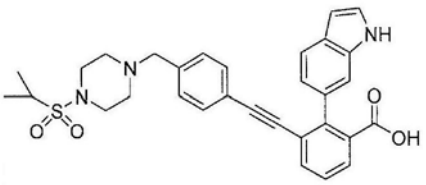
[0811] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.84,6.38,1.32Hz,2H),7.58(d,J=8.21Hz,1H),7.37-7.50(m,2H),7.34(d,J=8.21Hz,2H),7.27(d,J=2.93Hz,1H),7.09-7.19(m,2H),7.01-7.09(m,1H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.33(s,2H),3.75-3.63(m,2H)3.28-3.42(m,6H),3.15-3.00(m,2H),2.87(s,3H)。MS(ESI)m/z540.2(M+1)$^+$。

[0812] 实施例190:3-[4-(4-环丙烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0813] 通过与实施例58相同的程序制备3-[4-(4-环丙烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基

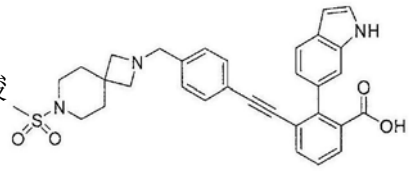
乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δ7.65-7.88(m,2H),7.58(dd,J=8.21,0.88Hz,1H),7.38-7.51(m,2H),7.21-7.38(m,3H),7.09-7.21(m,2H),7.04(dd,J=8.21,1.76Hz,1H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.28(s,2H),3.60-3.42(m,2H),3.17-3.12(m,6H),2.56-2.49(m,1H),1.05-1.11(m,4H)。MS(ESI)m/z 540.24$(M+1)^+$。

[0814] 实施例191:2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基乙炔基}-苯甲酸



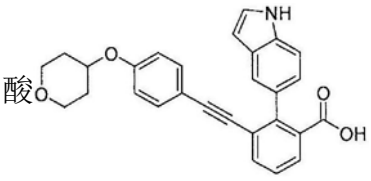
[0815] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基乙炔基}-苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J=7.84,6.52,1.17Hz,2H),7.49-7.65(m,1H),7.38-7.49(m,2H),7.30-7.38(m,2H),7.24-7.30(m,1H),7.08-7.19(m,2H),7.04(dd,J=8.21,1.47Hz,1H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.30(s,2H),3.62-3.45(m,4H),3.29-3.36(m,1H),3.13-3.29(m,4H),1.31(d,J=6.74Hz,6H)。MS(ESI)m/z 542.13$(M+1)^+$。

[0816] 实施例192:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



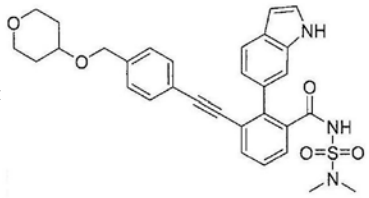
[0817] 通过与实施例58相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(td,J=7.62,1.47Hz,2H),7.57(d,J=8.21Hz,1H),7.37-7.51(m,3H),7.21-7.37(m,2H),7.08-7.21(m,2H),7.04(dd,J=8.06,1.61Hz,1H),6.48(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.33(s,2H),3.94(s,4H),3.10-3.24(m,4H),2.80(s,3H),1.86-2.05(m,4H)。MS(ESI)m/z 554.16$(M+1)^+$。

[0818] 实施例193:2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸

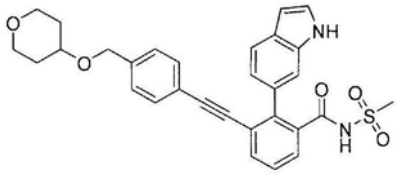


[0819] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基1-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.53-7.74(m,3H),7.30-7.49(m,2H),7.25(t,J=1.61Hz,1H),7.14(dd,J=8.35,1.61Hz,1H),6.91-7.05(m,2H),6.67-6.77(m,2H),6.47(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.45(tt,J=8.03,3.99Hz,1H),3.76-3.97(m,2H),3.51(ddd,J=11.73,8.65,3.08Hz,2H),1.79-2.03(m,2H),1.61(dtd,J=12.94,8.56,8.56,3.96Hz,2H)。MS(ESI)m/z 438.15$(M+1)^+$。

[0820] 实施例194:-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(((四氢-2H-吡

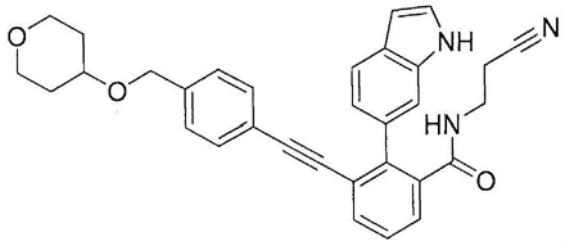
喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺 

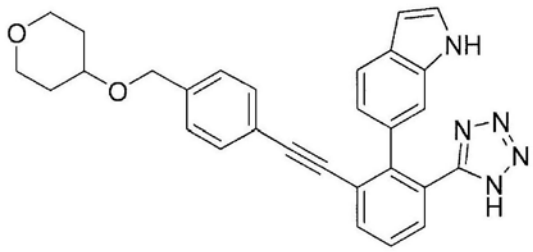
[0821] 将2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸(45.1mg,0.1mmol)和二甲基氨磺酰基胺(149mg,0.14mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1mL),随后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物(1.2eq)、4-二甲基氨基吡啶(2eq)和羟基苯并三唑(1.2eq)。在室温下搅拌反应16小时。随后蒸发溶剂至干燥并通过制备HPLC纯化反应混合物,得到产物,灰白色固体,产率68%。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.39(br.s.,1H)7.71-7.86(m,3H)7.54(s,1H)7.39-7.51(m,2H)7.20-7.33(m,4H)7.16(d,J=7.92Hz,2H)7.01(d,J=8.21Hz,2H)6.63(br.s.,1H)4.49(s,2H)3.88-4.06(m,2H)3.37-3.61(m,3H)2.56(s,6H)1.82-1.99(m,2H)1.54-1.75(m,2H)。MS m/z(M+H)558.2。

[0822] 实施例195:2-(1H-吲哚-6-基)-N-(甲基磺酰基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺 

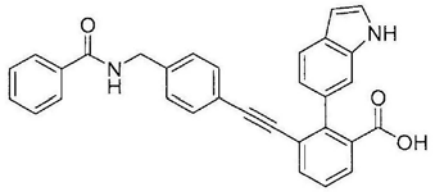
[0823] 通过与实施例194相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-N-(甲基磺酰基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 12.18(br.s.,1H)11.34(br.s.,1H)7.84(dd,J=7.48,1.32Hz,1H)7.68(d,J=7.92Hz,1H)7.52-7.64(m,3H)7.48(t,J=2.64Hz,1H)7.29-7.37(m,2H)7.14-7.27(m,3H)6.54(br.s.,1H)4.55(s,2H)3.85(dt,J=11.58,4.18Hz,2H)3.58(tt,J=8.80,4.25Hz,1H)3.31-3.45(m,2H)2.95(s,3H)1.91(dd,J=12.90,3.52Hz,2H)1.40-1.60(m,2H)。MS m/z(M+H)529.2

[0824] 实施例196:6-[2-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-6-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吲哚

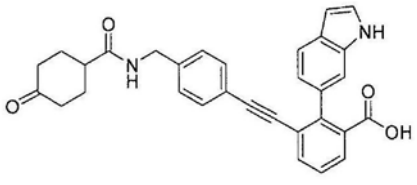
[0825]  N-(2-氰基乙基)-2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺:将2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]苯甲酸(451mg,1mmol)和3-氨基丙腈(77mg,1.1mmol)溶解于DMF,随后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物(1.2eq)、N,N-二异丙基乙基胺(2eq)和羟基苯并三唑(1.2eq)。在室温下搅拌反应16小时。蒸发溶剂并通过制备HPLC纯化反应混合物,得到产物,白色固体,产率98%。

[0826]  6-[2-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-6-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-吲哚:在氮气下将N-(2-氰基乙基)-2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺(500mg,1mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯(808mg,4mmol)、三苯基膦(1048mg,4mmol)和三甲基甲硅烷叠氮化物(460mg,4mmol)和四氢呋喃(5mL)添加至瓶。在环境温度下搅拌24小时后,将4额外当量的偶氮二羧酸二异丙酯(808mg,4mmol)、三苯基膦(1048mg,4mmol)和三甲基甲硅烷叠氮化物添加至反应混合物并搅拌另外的24小时。在防护罩后减压浓缩反应。将四氢呋喃(5mL)和2M氢氧化钠水溶液(5mL)添加至反应混合物并搅拌4小时。通过蒸发除去四氢呋喃。添加10ml水和10ml乙醚并分离层。用3x2mL乙醚洗涤水层。将2M盐酸水溶液(5mL)添加至水层以酸化溶液。通过蒸发除去水并将得到的材料溶解在N,N-二甲基甲酰胺中,通过制备HPLC进行纯化以得到产物,白色泡沫,产率48%。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 9.71(br.s.,1H)8.50(br.s.,1H)8.30(d,J=7.92Hz,1H)7.81(t,J=8.06Hz,2H)7.46-7.60(m,1H)7.31-7.38(m,2H)7.06-7.22(m,3H)6.93(d,J=8.21Hz,2H)6.68(br.s.,1H)4.48(s,2H)3.86-4.13(m,2H)3.31-3.72(m,3H)1.82-1.98(m,2H)1.53-1.73(m,2H)。MS m/z(M+H)476.2

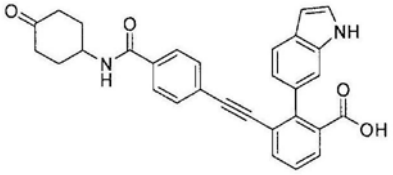
[0827] 实施例197:3-[4-(苯甲酰基氨基-甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸

[0828] 

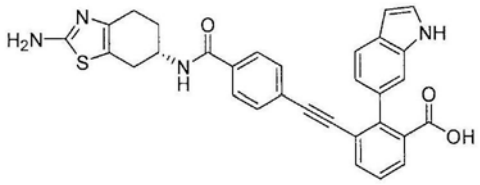
[0829] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(苯甲酰基氨基-甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.75-7.85(m,2H),7.70(d,J=7.62Hz,2H),7.30-7.60(m,6H),7.23-7.28(m,1H),7.17(d,J=7.92Hz,2H),6.95-7.10(m,3H),6.48(d,J=3.15Hz,1H),4.49(s,2H)。MS(ESI)m/z 471.49(M+1)$^+$。

[0830] 实施例198:2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(4-氧-环己烷羰基)-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸 

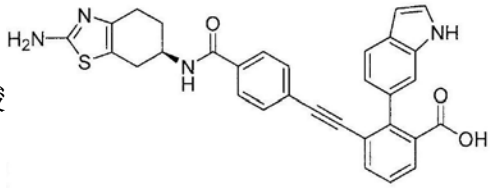
[0831] 2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(4-氧-环己烷羰基)-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸——通过与实施例1相同的步骤进行制备。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.69(d,J=7.62Hz,2H),7.57(d,J=7.92Hz,1H),7.33-7.48(m,2H),7.26(t,J=1.61Hz,1H),6.91-7.13(m,5H),6.48(d,J=2.93Hz,1H),4.26(s,2H),2.18-2.25(m,1H),1.97-2.12(m,2H),1.54-1.75(m,4H),1.18-1.44(m,2H)。MS(ESI)m/z 490.86(M+H)$^+$。

[0832] 实施例199:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氧-环己基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

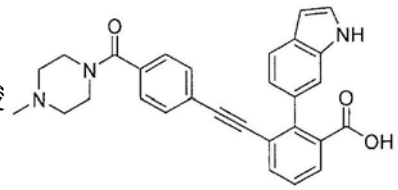
[0833] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氧-环己基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.67-7.82(m,2H),7.50-7.67(m,3H),7.36-7.50(m,2H),7.21-7.31(m,1H),6.94-7.14(m,3H),6.41-6.56(m,1H),3.80-3.94(m,1H),2.44-2.67(m,1H),2.09-2.44(m,2H),1.67-2.07(m,3H),1.36-1.67(m,2H)。MS(ESI)m/z 477.19$(M+1)^+$。

[0834] 实施例200:3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

[0835] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD)δ7.67-7.82(m,2H),7.53-7.67(m,3H),7.37-7.53(m,2H),7.22-7.33(m,1H),6.98-7.16(m,3H),6.49(d,J=3.21Hz,1H),4.18-4.45(m,1H),2.90(br dd,J=15.83,5.28Hz,1H),2.65(br s,2H),2.42-

[0836] 实施例201:3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸 

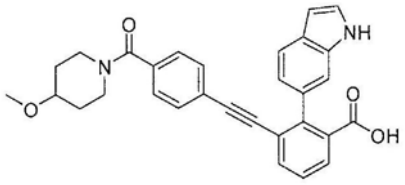
[0837] 通过与实施例1相同的程序制备3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.68-7.80(m,2H),7.54-7.67(m,3H),7.32-7.50(m,2H),7.21-7.32(m,1H),6.98-7.15(m,3H),6.49(dd,J=3.22,0.88Hz,1H),4.26-4.42(m,1H),2.87(br dd,J=15.98,5.13Hz,1H),2.63(br s,2H),2.51(br dd,J=15.83,8.79Hz,1H),2.02-2.19(m,1H),1.81-2.02(m,1H)。MS(ESI)m/z 533.18$(M+1)^+$。

[0838] 实施例202:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸 

[0839] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.85(dt,J=7.55,1.21Hz,1H),7.70-

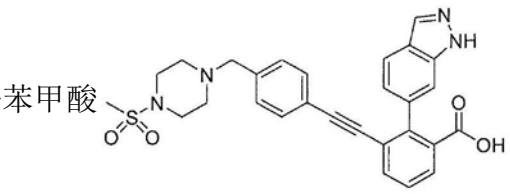
7.81(m,1H),7.55-7.70(m,1H),7.37-7.50(m,2H),7.14-7.26(m,4H),7.09(d,J＝7.33Hz,2H),6.52(br d,J＝2.93Hz,1H),3.62-3.97(m,2H),3.41-3.45(m,2H),2.88-3.26(m,4H),2.80(s,3H)。MS(ESI)m/z 464.28(M+1)$^+$。

[0840] 实施例203:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



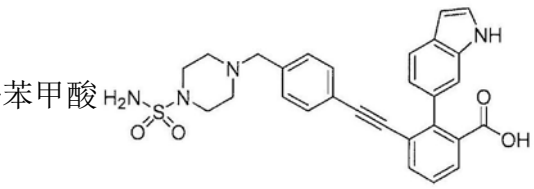
[0841] 通过与实施例1相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-苯基乙炔基1-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.25(br s,1H),7.83-7.98(m,1H),7.77(dt,J＝7.48,1.10Hz,1H),7.68(d,J＝8.21Hz,1H),7.33-7.50(m,2H),7.09-7.23(m,4H),6.92-7.09(m,2H),6.58(ddd,J＝3.22,2.05,0.88Hz,1H),3.50-3.41(m,3H),3.35(s,3H),2.38-2.53(m,6H)。MS(ESI)m/z 479.4(M+1)$^+$。

[0842] 实施例204:2-(1H-吲唑基-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



[0843] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲唑基-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.12(br d,J＝2.05Hz,1H),7.70-7.94(m,3H),7.37-7.55(m,2H),7.09-7.26(m,3H),7.04(d,J＝8.21Hz,2H),4.12(s,2H),3.52-3.67(m,4H),3.04-3.31(m,4H),2.87(s,3H)。MS(ESI)m/z 515.2(M+1)$^+$。

[0844] 实施例205:2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氨磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸



[0845] 通过与实施例145相同的程序制备2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氨磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.74(ddd,J＝7.62,6.16,1.17Hz,2H),7.58(d,J＝7.92Hz,1H),7.39-7.49(m,2H),7.26-7.37(m,3H),7.11-7.17(m,2H),7.05(dd,J＝8.21,1.47Hz,1H),6.49(dd,J＝3.08,1.03Hz,1H),4.30(s,3H)。MS(ESI)m/z 515.23(M+1)$^+$。

[0846] 实施例206:利用Alpha Screen技术抑制5'-生物素-oPL4624与His-EBNA1结合

[0847] 使用EBNA1的DNA结合结构域(氨基酸459-607)——所述EBNA1是His标记的(His-EBNA1)——和具有序列5'-bt-GGGTAGCATATGCTATCTAGATAGCAT-ATGCTACCC-3'的自身互补的生物素化(bt)寡核苷酸(bt-oPL4624;或5'-bt-SEQ ID NO:1)进行测定。蛋白质在大肠杆菌中表达并根据(Barwell,et al.,1995,J Biol Chem.270:20556-9)进行纯化。bt-oPL4624寡核苷酸购自Integrated DNA Technologies,Inc(IDT)。AlphaScreen供体、受体

珠和白色、不透明的384孔测定板购自PerkinElmer,Inc.。

[0848] 测定包含总体积为40μL的测定缓冲液(25mM Tris、pH 7.2、160mM NaCl、1mM $MgCl_2$)中的15nM His-EBNA1、0.2nM bt-oPL4624、5μg/mL AlphaScreen链霉抗生物素供体珠和镍螯合物受体珠以及范围从3.2nM至100μM的一系列浓度的试验化合物。His-EBNA1(30nM)和bt-oPL4624(0.4nM)分别用10μg/mL镍螯合物AlphaScreen受体珠或10μg/mL链霉抗生物素AlphaScreen供体珠在测定缓冲液中在室温下预培育30分钟。将二十微升的His-EBNA1/受体珠混合物和bt-oPL4624/供体珠混合物转移至包含0.4μL1:3连续稀释的试验化合物的测定板,所述试验化合物先前以范围从0.32μM至10mM的浓度在DMSO中制备。在不存在His-EBNA1的情况下用5μg/mL AlphaScreen受体珠确定非特异性结合。在室温下培育2hr后,在Envision板读数器(PerkinElmer,Inc.)上在680nm激发和570nm发射下测量AlphaScreen信号。通过在不存在EBNA1的情况下设置100%等同于原始数据值,并且在存在EBNA1的情况下设置0%等于原始数据值,确定每个浓度的试验化合物的抑制值。使用GraphPad Prism进行抑制值与单点剂量响应方程(one-site dose-response equation)的非线性回归拟合。

[0849] 实施例207:EBNA1抑制的基于细胞的荧光素酶测定

[0850] 使用基于细胞的荧光素酶报告基因测定确定本公开化合物的EBNA1的体内抑制。与重复家族(Family of Repeat,FR)区域结合的EBNA1对于EBV潜伏性感染和宿主细胞活力是必不可少的,因此提供了生理意义的基于细胞的读数。将EBNA1衍生物克隆至p3xFLAG-Myc-CMV™-24(Sigma-Aldrich Co.,LLC)(N803)中,所述EBNA1衍生物功能上等同于全长EBNA1且缺乏GGA重复(90-325)。为了通过降低EBNA1的表达水平来使测定更灵敏,切除CMV启动子,并将TK启动子插入EBNA1的上游。为了增强EBNA1驱动的荧光素酶信号,使用SacII和BamHI限制位点将疱疹病毒VP16的激活结构域(411-490)融合到EBNA1的C端,得到质粒pTK-3xFLAG-Myc-EBNA1-VP16AD。使用空载体p3xFLAG-Myc-CMV-24作为对照。为了产生荧光素酶报告基因质粒,从EBV基因组DNA中PCR扩增FR区域——21个连续EBNA1结合位点(7421-8042)的基因座,并使用KpnI和HindIII限制位点将其克隆至pGLuc-Basic 2(New England Biolabs)中,得到质粒pGLuc2-21xFR。

[0851] 对于瞬时转染测定,在补充有10%胎牛血清(FBS)(Gemini Bio-Products)的杜氏改良Eagle培养基(DMEM)(Life Technologies Corp.)中在10cm板中以4-8x10^6个细胞的浓度接种HEK293T细胞。过夜培育后,使用Lipofectamine 2000(Life Technologies)进行转染。将3μg的pGLuc2-21xFR和0.6μg的pTK-3xFLAG-Myc-EBNA1-VP16AD或p3xFLAG-Myc-CMV-24(空载体)加入到0.5ml Optimem缓冲液(Life Technologies Corp.)中。将30μl Lipofectamine加入到单独的0.5ml Optimem缓冲液中并培育5分钟。将DNA和脂转染胺混合物组合并在室温下培育20分钟,并逐滴加至10cm板上。然后将细胞在37℃下温育6小时。收集细胞,计数并以2x10^5个细胞/ml的浓度重悬浮,并使用MicroFlo分配器(BioTek)在384孔组织培养板(Greiner BioOne)中分配,每孔40μl(8000个细胞)。使用Janus modular Nanohead分配器(PerkinElmer,Inc.),将DMSO中的浓度范围为50mM至976μM的160nl本公开化合物溶液添加至细胞(10点2倍稀释系列,终浓度200uM-390nM)。将化合物和转染细胞在37℃培育过夜。Gaussia荧光素酶分泌到培养基中。将来自384孔转染的HEK293T细胞的细胞培养基的前10μl转移到白色不透明的384孔显影板中。向各孔中加入10μl底物并培育5分

钟。然后使用Envision多板读数器(Perkin Elmer,Inc.)测量生物发光。为了使本公开化合物的活性标准化并过滤有毒化合物,将剩余的30μl细胞培养基(包括细胞)与6μl刃天青培育,在37℃下培育4-6小时并使用Envision多板读数器进行测量。使用Prism(GraphPad)产生数据分析和IC_{50}曲线。

[0852] 实施例208:细胞活力测定

[0853] 为了进一步评价EBNA1抑制剂的基于细胞的效力,进行细胞毒性测定。相对于EBV-阴性细胞系(Bjab,DG75,HNE-1),EBNA1抑制剂选择性地杀死EBV-阳性细胞系(Raji,LCL,C666-1)。Raji、Bjab和DG75获自American Type Tissue Culture(ATCC),C666-1和HNE-1获赠自Anne Lee(Hong Kong University),以及淋巴母细胞细胞系(LCL)通过B-细胞与EBV的B95.8菌株的体外感染而获得。

[0854] 为了进行该测定,将40μl不同细胞系以$1x10^5$个细胞的浓度接种于透明384-孔板(4000个细胞/孔)中。使用Janus modular Nanohead分配器(PerkinElmer,Inc.),将160nl的浓度范围为50mM至976μM的化合物添加至每个孔(10点,2倍稀释系列,终浓度200uM-390nM)。细胞在潮湿的37℃培育箱5%CO_2中培育72小时。使用氧化还原指示剂——刃天青来推断细胞活力。向每个孔中加入8ul刃天青,并在37℃培育4-6小时后,使用Envision多板读数器,利用530-560nm激发波长和590nm发射波长监测荧光信号。

[0855] 使用Prism(GraphPad)产生数据分析和CC_{50}(细胞毒性浓度)曲线。通过确定来自EBV-阴性细胞系的CC_{50}与来自EBV-阳性细胞系的CC_{50}的比率来计算选择性指数。

[0856] 表2:使用Alpha Screen技术本公开的代表性化合物对5'-生物素-oPL4624与His-EBNA1结合的抑制:

[0857]

条目	化合物	Alpha Screen 活性
1	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸	++
2	3-[3-乙酰氨基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
3	3-[4-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
4	3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
5	3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
6	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
7	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸	++
8	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
9	3-{2-[3-(3,3-二甲基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸 3-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+

[0858]

10	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酸	++
11	3-[1-(3-二甲基氨基-丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+
12	3-{1-[2-(1,1-二氧-λ⁶-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
13	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸	++
14	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸	++
15	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸	++
16	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-基乙炔基)-苯甲酸	+++
17	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
18	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
19	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吲哚-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
20	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[1-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-苯甲酸	+++
21	3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
22	3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
23	3-{1-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
24	3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-5-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
25	3-{1-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-丙基]-1H-吲哚-6-基-乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
26	3-[4-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基氧基甲基)-苯乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
27	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
28	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-异丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸	+++

[0859]

29	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(1-氧-六氢-1λ⁴-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
30	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸	++
31	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-苯甲酸	+++
32	3-[3-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
33	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(2-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-苯甲酸	++
34	3-[2-(1,1-二氧-1λ⁶-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
35	3-[1-(4-乙氧基-2-甲基-丁基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
36	3-[7-氟-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
37	3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基甲基)-7-氟-1H-吲哚-6-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-l)-苯甲酸	+++
38	3-[1-(1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基甲基)-6-氟-1H-吲哚-5-基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
39	3-(7-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-6-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
40	3-(6-氟-3-吗啉-4-基甲基-1H-吲哚-5-基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
41	3-((4-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++++
42	3-((3-(2H-四唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++++
43	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(噁唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酸	+++
44	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯基)乙炔基)苯甲酸	+++
45	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((3-甲氧基-4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸	++
46	3-((3-羟基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++
47	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+
48	3-((4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
49	3-((4-((4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲氧基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	

[0860]

50	3-((3-羟基-4-(4-吗啉基哌啶-1-羰基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
51	3-((4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-3-羟基苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
52	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸	+++
53	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸	+++
54	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-((1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸	+++
55	3-((4-((1-乙酰哌啶-4-基)甲基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
56	3-((2-乙酰异吲哚啉-5-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
57	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	+++
58	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	++
59	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	++
60	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	++
61	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	++
62	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	++
63	3-((2-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++
64	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	++
65	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	++
66	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	+++
67	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(3-(甲基磺酰胺基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	+++
68	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	+++

[0861]

69	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	+++
70	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	+++
71	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	++
72	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)异吲哚啉-5-基)乙炔基)苯甲酸	++
73	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	+++
74	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	+++
75	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙炔基)苯甲酸	++
76	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	+++
77	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-(异丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	+++
78	3-((2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
79	2-(1H-吲哚-6-基)-3-((2-丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)乙炔基)苯甲酸	+++
80	3-[4-(4-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
81	3-[4-(3-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
82	3-[4-(3-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
83	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
84	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
85	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
86	3-[4-(4-氨基甲酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
87	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
88	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-苯氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸	+++

[0862]

89	3-[4-(2-氟-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
90	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(吡啶-3-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
91	3-[4-(3-氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
92	3-[4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
93	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
94	3-[4-(2-氰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
95	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
96	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(嘧啶-5-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
97	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
98	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
99	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(3-甲磺酰氨基苯基)苯基]乙炔基}苯甲酸	+++
100	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]乙炔基}苯甲酸	+++
101	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[2-(丙基氨基甲酰基)-1H-吲哚-6-基]乙炔基}苯甲酸	+++
102	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)苯基]乙炔基}苯甲酸	+++
103	3-{2-[3-氰基-4-(噁烷-4-基氧基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
104	3-[2-(3-{[4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++
105	3-(2-{4-[3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基]苯基}乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
106	3-{2-[3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯基]乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
107	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]乙炔基}苯甲酸	+++
108	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{2-[4-(噁烷-4-羰基)苯基]乙炔基}苯甲酸	+++
109	2-(7-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
110	2-苯并噻唑-6-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
111	2-苯并噻唑-5-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
112	2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
113	2-(5-氟-1H-吲哚-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸	+++

[0863]

114	2-(6-氟-1H-吲哚-5-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
115	2-[1,8]萘啶-3-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸	+
116	2-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
117	2-[1,8]萘啶-2-基-3-苯基乙炔基-苯甲酸	++
118	3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-苯甲酸	+
119	2-(4-甲氧基-1H-吲哚-6-基)-3-(2-苯基乙炔基)-苯甲酸	+++
120	3-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
121	3-(2-(4-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
122	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-苯甲酸	++
123	3-(4-氨基-3-氨磺酰基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
124	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(螺[2H-1-苯并吡喃-2,1'- 4-哌啶-1-叔丁基羧酸酯]-4(3H)-酮)乙炔基)苯甲酸	+++
125	3-(2-(3-(2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
126	3-(2-(4-(5-(甲氧基羰基)-2-氨基噻唑-4-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++++
127	3-(2-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
128	3-(2-(4-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
129	2-氨基-4-{4-[3-羧基-2-(1H-吲哚-6-基)-苯基乙炔基]-苯基}-噻唑-5-羧酸	++++
130	3-(2-(4-(2-氨基噁唑-5-基)苯基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
131	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++++
132	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲磺酰基氨基-噻唑-4-基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++++
133	3-(2-(1,4-二氢-2-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	++
134	3-(2-(1,4-二氢-2-((4-硫代吗啉-1,1 二氧化物-1-基)甲基)-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
135	3-(2-(2-(三氟甲基)-3,4-二氢-4-氧代喹唑啉-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
136	3-(2-(3,4-二氢-3-(2-甲氧基乙基)-4-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)苯甲酸	+++
137	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[3-(2-甲氧基-6-甲基-苯基氨基甲酰基)-苯基乙炔	+++

	基]-苯甲酸	
138	3-{3-[4-(1,1-二氧-1-硫代吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
139	3-苯基乙炔基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸	++++
140	3-(4-氟-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸	++
141	3-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸	++
142	2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
143	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-苯甲酸	+++
144	3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
145	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸	+++
146	3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
147	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
148	3-[4-(1,1-二氧-硫代吗啉-4-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
[0864] 149	3-(4-{[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
150	3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-基甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
151	3-[4-(4-羟基甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
152	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
153	3-[4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
154	3-[4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
155	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
156	3-(4-二甲基氨基甲基-苯基乙炔基)-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
157	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸	++
158	3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++

[0865]

159	3-[4-(3,3-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
160	3-[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
161	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
162	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
163	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
164	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
165	3-[4-(4-环己基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
166	3-[4-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
167	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸	++
168	3-[4-(4-苯磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
169	3-{4-[(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
170	3-[4-(4-环戊基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
171	3-[4-(4-二甲基氨基甲酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
172	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2,3,5,6-四氢-[1,2']二吡嗪基-4-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
173	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
174	3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
175	3-{4-[(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基)-甲基]-苯基乙炔基}-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
176	3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸	++
177	3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡	+

[0866]

	啶-5-基)-苯甲酸	
178	2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
179	2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
180	3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酸	+++
181	3-[4-(4,4-二氟-哌啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸	+++
182	2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
183	3-[4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
184	3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-5-基)-苯甲酸	+++
185	3-[4-(1,1-二氧-六氢-噻喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲唑基-6-基)-苯甲酸	++
186	3-[2-氟-4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
187	3-[4-(1,1-二氧-六氢-1-噻喃-4-基氧基甲基)-2-氟-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
188	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-7-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
189	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(5-甲磺酰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
190	3-[4-(4-环丙烷磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	++
191	2-(1H-吲哚-6-基)-3-{4-[4-(丙烷-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基乙炔基}-苯甲酸	+++
192	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(7-甲磺酰基-2,7-二氮杂-螺[3.5]壬-2-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
193	2-(1H-吲哚-5-基)-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
194	N-(N,N-二甲基氨磺酰基)-2-(1H-吲哚-6-基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺	+++
195	2-(1H-吲哚-6-基)-N-(甲基磺酰基)-3-((4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺	++
196	6-[2-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基甲基)-苯基乙炔基]-6-(1H-四唑-5-基)-苯	+++

[0867]

	基]-1H-吲哚	
197	3-[4-(苯甲酰基氨基-甲基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
198	2-(1H-吲哚-6-基)-3-(4-{[(4-氧-环己烷羰基)-氨基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸	++++
199	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氧-环己基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++++
200	3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
201	3-[4-(2-氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-苯基乙炔基]-2-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酸	+++
202	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
203	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++
204	2-(1H-吲唑基-6-基)-3-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	++
205	2-(1H-吲哚-6-基)-3-[4-(4-氨磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸	+++

[0868] Alpha Screen活性:IC_{50}＜1uM＝++++;1uM＜IC_{50}＜10uM＝+++;10uM＜IC_{50}＜100uM＝++;100uM＜IC_{50}＜1mM＝+。

[0869] 本文引用的每个专利、专利申请和出版物的公开内容在此通过引用以其整体而并入本文。

[0870] 虽然已经参考具体实施方式而公开了本发明,但是显而易见的是,本领域技术人员在不偏离本发明的真实精神和范围的情况下可以设计出本发明的其他实施方式和变型。所附权利要求旨在被解释为包括所有这样的实施方式和等同变型。

[0001] 序列表

[0002] <110> 威斯塔解剖学和生物学研究所

[0003] T.E.麦塞科

[0004] G.R.史密斯

[0005] A.B.瑞兹

[0006] P.M.利伯曼

[0007] M.E.麦克唐纳

[0008] Y.张

[0009] M.卡森

[0010] S.陈

[0011] <120> EBNA1抑制剂和使用其的方法

[0012] <130> 368530-7001WO1 (00019)

[0013] <150> US 62/161,490

[0014] <151> 2015-05-14

[0015] <160> 1

[0016] <170> PatentIn version 3.5

[0017] <210> 1

[0018] <211> 36

[0019] <212> DNA

[0020] <213> 人工序列

[0021] <220>

[0022] <223> 化学合成

[0023] <400> 1

[0024] gggtagcata tgctatctag atagcatatg ctaccc 36