



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104230611 B

(45) 授权公告日 2016.03.23

(21) 申请号 201410400569.7

C07C 213/00(2006.01)

(续)

(22) 申请日 2014.08.13

(56) 对比文件

(73) 专利权人 中国人民解放军第二军医大学
地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

US 4613208 A, 1986.09.23,

(72) 发明人 周有骏 孙囡囡 朱驹 吕加国
郑灿辉 蒋骏航

Darryl W. 等. Photohydration and Photosolvolysis of Biphenyl Alkenes and Alcohols via Biphenyl Quinone Methide-type Intermediates and Diarylmethyl Carbocations. 《Journal of the American Chemical Society》. 2003, 第 125 卷 (第 42 期), 第 12961-12970 页.

(74) 专利代理机构 上海卓阳知识产权代理事务
所 (普通合伙) 31262

代理人 巫蓓丽

WILLIAM E. MCEWE 等. The Schmidt Reaction Applied to Several Unsymmetrical Diarylethylenes. 《Journal of the American Chemical Society》. 1950, 第 72 卷第 3212 -3213 页.

(51) Int. Cl.

Bess, Elizabeth N. 等. Distinctive Meta-Directing Group Effect for Iridium-Catalyzed 1,1-Diaryllalkene Enantioselective Hydrogenation. 《Organic Letters》. 2013, 第 15 卷 (第 3 期), 第 646-649 页.

- C07B 37/00(2006.01)
- C07C 201/12(2006.01)
- C07C 205/35(2006.01)
- C07C 67/293(2006.01)
- C07C 69/157(2006.01)
- C07C 41/18(2006.01)
- C07C 43/23(2006.01)
- C07C 227/18(2006.01)
- C07C 229/08(2006.01)
- C07C 209/62(2006.01)
- C07C 211/52(2006.01)
- C07C 231/12(2006.01)
- C07C 233/15(2006.01)
- C07C 253/30(2006.01)
- C07C 255/55(2006.01)
- C07C 255/54(2006.01)
- C07C 233/43(2006.01)

Kwan, Man Lung 等. A convenient one-pot organoaluminum mediated vinylsilane synthesis from non-enolizable ketones via the Peterson protocol. 《Tetrahedron Letters》. 2002,

审查员 陈秋

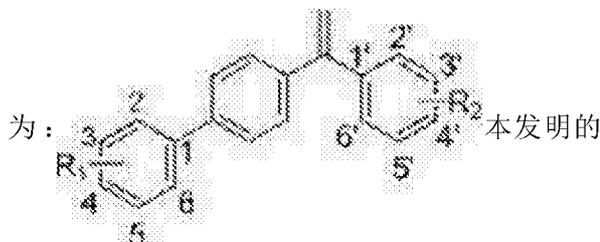
权利要求书3页 说明书32页

(54) 发明名称

一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物及其制备方法和应用。所述的 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物结构通式



4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物可用于制备微管蛋白抑制剂、蛋白激酶抑制剂、治疗对细胞毒活性有反应的各种癌症如乳腺癌或结肠以及异常血管生成相关的疾病癌的药物,具有高效、低毒、多重抑制效果的特点。

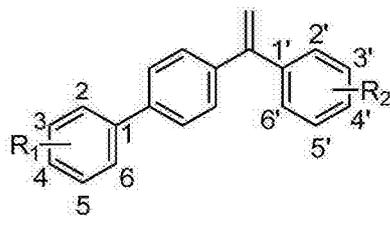
[转 续 页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

<i>C07C 213/08</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/222</i> (2006. 01)
<i>C07C 215/74</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/09</i> (2006. 01)
<i>C07C 217/80</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/223</i> (2006. 01)
<i>C07C 209/68</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/136</i> (2006. 01)
<i>C07C 211/45</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/167</i> (2006. 01)
<i>C07C 211/50</i> (2006. 01)	<i>A61P 35/00</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/085</i> (2006. 01)	<i>A61P 35/02</i> (2006. 01)

1. 一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物,其特征在于,所述衍生物结构通式如下(I)所示:



所述的 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物为下列中的一种:

化合物	R ₁	R ₂	化合物	R ₁	R ₂
1	2-NO ₂	4-OCH ₃	54	3-NO ₂	3-OH 4-OCH ₃
			55	2, 5-OCH ₃	
			56	4-CH ₃	
			57	3-F	
5	4-NO ₂		58	2-F	
6	3-NO ₂		59	2-CH ₃	
7	2-CH ₃		60	2-NH ₂	
8	3,5-OCH ₃		61	3-NH ₂	
9	2-NO ₂		62	4-NH ₂	
10	2, 4-F		63	2, 3-CH ₃	
11	4-OCF ₃	64	2-CF ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ 4-OCH ₃	
12	3-CH ₃	65	4-CN		
13	2-OCH ₃	66	3-OH		
14	4-OCH ₃	67	4-OH		
15	2, 4-CH ₃	68	2-NO ₂		
16	2-CN	69	3-CH ₃		
17	3-OCF ₃	70	4-CH ₃		
18	2, 5-F	71	4-OCH ₃		
19	3, 5-F	72	3-OCH ₃		
20	2-OCF ₃	73	4-NO ₂		
21	3-CN	74	3-NO ₂		

22	3-OCH ₃	3-OH 4-OCH ₃	75	2-CH ₃	2-NH ₂
23	4-NO ₂		76	4-CF ₃	
24	3-NO ₂		77	2-CH ₃	
25	2, 5-OCH ₃		78	2-NH ₂	
26	4-CH ₃		79	2-CF ₃	
27	3-F		80	3-CF ₃	3-NH ₂
28	2-F		81	4-CF ₃	
29	2-CH ₃		82	2-CH ₃	
30	2-NH ₂		83	2-NH ₂	
31	3-NH ₂		84	2-CF ₃	
32	4-NH ₂		85	3-CF ₃	4-NH ₂
33	2, 3-CH ₃		86	4-CF ₃	
34	2-CF ₃		87	2-CH ₃	
35	4-CN		88	2-NH ₂	
36	3,5-OCH ₃		89	2-CF ₃	
37	2-NO ₂		90	3-CF ₃	2-NHCOCH ₃
38	2, 4-F		91	4-CF ₃	
39	4-OCF ₃		92	2-CH ₃	
40	4-CF ₃		93	2-NH ₂	
41	3-CH ₃		94	2-CF ₃	
42	2-OCH ₃		95	3-CF ₃	3-NHCOCH ₃
43	3-CF ₃		96	4-CF ₃	
44	4-OCH ₃		97	2-CH ₃	
45	2, 4-CH ₃		98	2-NH ₂	
46	2-CN		99	2-CF ₃	
47	3-OCH ₃		100	3-CF ₃	4-NHCOCH ₃
48	2, 5-F		101	4-CF ₃	
49	3, 5-F		102	2-CH ₃	
50	2-OCF ₃		103	2-NH ₂	
51	3-CN				
52	3-OCF ₃		105	3-CF ₃	
53	4-NO ₂				

2. 权利要求 1 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物的药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 所述的药学上可接受的盐,其特征在于,

所述药学上可接受的盐为无机盐、有机盐或氨基酸盐；

其中无机盐为：盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐或硝酸盐；

其中有机盐为：乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、草酸盐；

其中氨基酸盐为：精氨酸盐、鸟氨酸盐、赖氨酸盐、亮氨酸盐、异亮氨酸盐、甘氨酸盐、胱氨酸盐、半胱氨酸盐、酪氨酸盐、丙氨酸盐、苯丙氨酸盐、组氨酸盐、丝氨酸盐、苏氨酸盐、蛋氨酸盐、色氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、缬氨酸盐、甲硫氨酸盐、脯氨酸盐或羟脯氨酸盐。

4. 一种药物组合物，其特征在于，它包含 a) 权利要求书 1 所述 4-(1-取代苯基乙烯基) 联苯衍生物、权利要求 2 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基) 联苯衍生物的药学上可接受的盐的一种或几种，和 b) 其药学上可接受的载体。

5. 权利要求 1 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基) 联苯衍生物，权利要求 2 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基) 联苯衍生物的药学上可接受的盐，或权利要求 4 所述的药物组合物在制备药物中的用途，其特征在于，所述的药物用于：

- a) 抑制微管蛋白；
- b) 抑制蛋白激酶；
- c) 治疗细胞毒活性有反应的癌症；
- d) 治疗结肠癌、肺癌、乳腺癌或白血病；

所述 b) 中激酶为 AKT1、GSK3 β 、c-MET 激酶；所述 c) 中细胞为肺癌细胞 A549、结肠癌细胞 HCT116 或乳腺癌细胞 MDA-MB-23。

一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体地说,是一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 近年来,恶性肿瘤已成为我国城乡居民的首位死因,死亡率呈增长趋势。当今化疗药物是治疗肿瘤的主要方法,其中,分子靶向药物具有比传统的细胞毒类抗肿瘤药物作用机制更明确、特异性更高、毒性低的特点,是当今抗肿瘤药物研究的主要方向。由于肿瘤是多基因参与、多种信号影响的多阶段性复杂疾病,在肿瘤临床治疗过程中,单靶点抗肿瘤药物表现出抑瘤谱单一、易出现耐药等问题。而作用于多个靶点的抗肿瘤药物能有效切断多条肿瘤发生途径,具有更好的治疗优势,同时可避免单靶点药物易产生耐药性等问题,已成为目前抗肿瘤药物研究的热点领域。

[0003] 微管蛋白是肿瘤血管靶向治疗的重要靶标。在微管蛋白的三个主要药物结合位点中,秋水仙碱位点因结合腔的体积较小,且相应抑制剂的结构简单,相比于紫杉醇位点和长春碱位点更适合开展小分子抑制剂的研究。

[0004] 随着细胞信号转导通路逐渐被揭示,研究发现靶向作用于与肿瘤分化增殖相关的通路可有效抑制肿瘤生长并降低对正常细胞的伤害,因此在通路中发挥关键作用的蛋白激酶成了药物筛选重要靶点,为发现高效、低毒的靶向抗肿瘤药物研究指明了方向。

[0005] 微管蛋白抑制剂和蛋白激酶抑制剂是目前抗肿瘤药物研究的两大热点领域。微管蛋白抑制剂和多种蛋白激酶抑制剂的研究经验表明,一些作用机制不同的抑制剂具有相似的结构,甚至某些微管蛋白抑制剂显示出一定的激酶抑制活性。因此设计发现既作用于微管蛋白又能抑制激酶的抗肿瘤化合物是有可能的,开发全新、高效、低毒的具有微管蛋白和蛋白激酶的多重抑制剂也是十分必要的。

发明内容

[0006] 本发明的目的是针对现有技术中的不足,提供一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物。

[0007] 本发明的再一的目的是,提供所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物的药学上可接受的盐、溶剂化物、前体化合物或多晶型物。

[0008] 本发明的另一的目的是,提供所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物的制备方法。

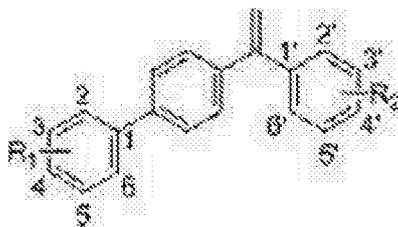
[0009] 本发明的第四个目的,提供一种药物组合物。

[0010] 本发明的第五个目的,提供所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物或多晶型物的在制备药物中的用途。

[0011] 为实现上述目的,本发明采取的技术方案是:

[0012] 一种 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物,其结构通式为:

[0013]



[0014] 其中,取代基 R_1 位于 2、3、4、5、6 位,可以是未取代、单取代、双取代或多取代,取代基 R_1 选自下列基团中的一种、两种或多种:氢、卤素、腈基、硝基、羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1-8 烷基、取代或未取代的 C1-8 烷氧基,当 R_1 为双或三取代时,取代基可以相同或不同;

[0015] 优选的,取代基 R_1 位于 2、3、4、5 或 6 位,可以是未取代的、单取代的、双取代的、或多取代的,所述的取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:硝基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、羟基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、单溴甲基、二溴甲基、三溴甲基,当 R_1 为双或三取代时,取代基可以相同或不同。

[0016] 更优的,取代基 R_1 位于 2、3、4、5、6 位,是单取代的、双取代或多取代,所述取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:2- NO_2 、3- NO_2 、4- NO_2 、2- CH_3 、3- CH_3 、4- CH_3 、2- OCH_3 、3- OCH_3 、4- OCH_3 、2-F、3-F、4-F、2- CF_3 、3- CF_3 、4- CF_3 、2-CN、3-CN、4-CN、2- NH_2 、3- NH_2 、4- NH_2 、2-OH、3-OH、4-OH,当 R_1 为双或三取代时,取代基可以相同或不同;

[0017] 最优的,取代基 R_1 位于 2、3、4、5 或 6 位,是单取代的、双取代或多取代,所述的取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:2- NO_2 、3- NO_2 、4- NO_2 、2- CH_3 、3- CH_3 、4- CH_3 、2- OCH_3 、3- OCH_3 、4- OCH_3 、2-F、3-F、4-F、2- CF_3 、3- CF_3 、4- CF_3 、2-CN、3-CN、4-CN、2- NH_2 、3- NH_2 、4- NH_2 、2-OH、3-OH、4-OH、3,5- OCH_3 、2,4-F、2,4- CH_3 、2,5-F、3,5-F、2,5- OCH_3 、2,3- CH_3 ;

[0018] 取代基 R_2 位于 2'、3'、4'、5'、6' 位,是未取代、单取代、双取代或多取代,取代基 R_2 选自下列基团中的一种、两种或多种:氢、卤素、腈基、硝基、羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1-8 烷基、取代或未取代的 C1-8 烷氧基,当 R_2 为双或三取代时,取代基可以相同或不同;

[0019] 优选的, R_2 位于 2'、3'、4'、5'、6' 位,是未取代、单取代、双取代或多取代,所述取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:直链或支链烷氧基、氨基、羟基、直链或支链酰氧基、直链或支链酰氨基,当 R_2 为双取代或三取代时,取代基可以相同或不同;

[0020] 更优的,取代基 R_2 位于 2'、3'、4'、5'、6' 位,是单取代、双取代或多取代,所述取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:甲氧基、羟基、氨基、乙酰氧基、乙酰氨基、氨基乙酰氧基,当 R_2 为双或三取代时,取代基可以相同或不同。

[0021] 最优的,取代基 R_2 位于 2'、3'、4'、5'、6' 位,是单取代、双取代或多取代,所述取代基选自下列基团中的一种、两种或多种:4- OCH_3 、2- NH_2 、3- NH_2 、4- NH_2 、3-OH-4- OCH_3 、2- NCOCH_3 、3- NCOCH_3 、4- NCOCH_3 、3- OCOCH_3 -4- OCH_3 、3- $\text{OCOCH}_2\text{NH}_2$ -4- OCH_3 。

[0022] 除非另有说明,本发明所述的 C1-8 的直链或支链烷氧基是指含有 1-8 个碳原子

的烷氧基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基或辛氧基。

[0023] 除非另有说明,本发明所述的C1-8的直链或支链烷基是指含有1-8个碳原子的烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基或辛基。

[0024] 除非另有说明,术语卤素为卤族元素取代基,包括但不限于氟、氯、溴或碘。

[0025] 其中,本发明中的术语“多取代”和“多种”指三种或三种以上,以下出现的也为相同含义。

[0026] 作为最佳的实施方式之一,本发明所述4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物为如下表1的具体化合物:

[0027] 表1 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物

[0028]

化合物	R ₁	R ₂	化合物	R ₁	R ₂
1	2-NO ₂	4-OCH ₃	54	3-NO ₂	3-OH 4-OCH ₃
2	3-CH ₃		55	2, 3-OCH ₃	
3	2-OCH ₃		56	4-CH ₃	
4	3-OCH ₃		57	2-F	
5	4-NO ₂		58	2-F	
6	3-NO ₂		59	2-CH ₃	
7	2-CH ₃		60	2-NH ₂	
8	2,3-OCH ₃		61	3-NH ₂	
9	2-NO ₂		62	4-NH ₂	
10	2, 4-F		63	2, 3-CH ₃	
11	4-OCF ₃	64	2-CF ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ 4-OCH ₃	
12	3-CH ₃	65	4-CN		
13	2-OCH ₃	66	3-OH		
14	4-OCH ₃	67	4-OH		
15	2, 4-CH ₃	68	2-NO ₂		
16	2-CN	69	3-CH ₃		
17	3-OCF ₃	70	4-CH ₃		
18	2, 5-F	71	4-OCH ₃		
19	3, 5-F	72	3-OCH ₃		
20	2-OCF ₃	73	4-NO ₂		
21	3-CN	74	3-NO ₂		
		3-OCOCH ₂ 4-OCH ₃			

[0029]

22	3-OCH ₃		75	2-CH ₃	2-NH ₂
23	4-NO ₂		76	4-CF ₃	
24	3-NO ₂		77	2-CH ₃	
25	2, 5-OCH ₃		78	2-NH ₂	
26	4-CH ₃		79	2-CF ₃	
27	3-F		80	3-CF ₃	3-NH ₂
28	2-F		81	4-CF ₃	
29	2-CH ₃		82	2-CH ₃	
30	2-NH ₂		83	2-NH ₂	
31	3-NH ₂		84	2-CF ₃	
32	4-NH ₂		85	3-CF ₃	4-NH ₂
33	2, 3-CH ₃		86	4-CF ₃	
34	2-CF ₃		87	2-CH ₃	
35	4-CN		88	3-NH ₂	
36	3,5-OCH ₃		89	2-CF ₃	
37	3-NO ₂		90	3-CF ₃	2-NCOCH ₃
38	2, 4-F		91	4-CF ₃	
39	4-OCF ₃		92	2-CH ₃	
40	4-CF ₃		93	2-NH ₂	
41	3-CH ₃		94	2-CF ₃	
42	2-OCH ₃		95	3-CF ₃	
43	3-CF ₃		96	4-CF ₃	

[0030]

44	4-OCH ₃	3-OH 4-OCH ₃	97	2-CH ₃	3-NCOCH ₃
45	2, 4-CH ₃		98	2-NH ₂	
46	2-CN		99	2-CF ₃	
47	3-OCH ₃		100	3-CF ₃	4-NCOCH ₃
48	2, 5-F		101	4-CF ₃	
49	3, 5-F		102	2-CH ₃	
50	2-OCF ₃		103	2-NH ₂	
51	3-CN		104	2-CF ₃	
52	3-OCF ₃		105	3-CF ₃	
53	4-NO ₂				

[0031] 为实现上述第二个目的,本发明采取的技术方案是:

[0032] 所述 4-(1-取代苯基乙烯基) 联苯生物物的药学上可接受的盐、溶剂化物、前体化合物或多晶型物。

[0033] 所述药学上可接受的盐为无机盐、有机盐或氨基酸盐。

[0034] 其中,无机盐的例子包括:盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐或硝酸盐。

[0035] 其中,有机盐的例子包括:乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、草酸盐。

[0036] 其中,氨基酸盐的例子包括:精氨酸盐、鸟氨酸盐、赖氨酸盐、亮氨酸盐、异亮氨酸

盐、甘氨酸盐、胱氨酸盐、半胱氨酸盐、酪氨酸盐、丙氨酸盐、苯丙氨酸盐、组氨酸盐、丝氨酸盐、苏氨酸盐、蛋氨酸盐、色氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、缬氨酸盐、甲硫氨酸盐、脯氨酸盐或羟脯氨酸盐。

[0037] 为实现上述第三个目的,本发明采取的技术方案是:

[0038] 所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物制备方法,包括如下步骤:

[0039] (1) 制备 4-乙酰基-1,1'-联苯

[0040] 将对乙酰苯硼酸和溴苯溶于水和二氧六环,加入二(三苯基磷)氯化钨、碳酸铯,回流,反应生成 4-乙酰基-1,1'-联苯。

[0041] (2) 制备 4-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲

[0042] 将 4-乙酰基-1,1'-联苯和对甲苯磺酰脲在无乙醇中回流,放冷析出 4-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲。

[0043] (3) 制备 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯

[0044] 将 4-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲和溴苯溶于二氧六环中,加入二(乙腈)氯化、3-双(二苯基磷)丙烷和碳酸铯,氮气保护搅拌回流,生成 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯。

[0045] 其中,4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物药学上可接受的盐的制备方法可以按照本领域常规方法进行制备,例如与无机盐、有机盐或氨基酸盐在常规条件下进行反应而得。

[0046] 为实现上述第四个目的,本发明采取的技术方案是:

[0047] 一种药物组合物,它包含 a) 权利要求书 1-5 任一所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物、权利要求 6 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物的药学上可接受的盐、溶剂化物、前体化合物或多晶型物,和 b) 其药学上可接受的载体。

[0048] 所述药物组合物可以是固体形式或是液体形式的药物制剂,所述药物剂型包括但不限于片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂、混悬剂或注射剂。

[0049] 为实现上述第五个目的,本发明采取的技术方案是:

[0050] 所述的 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、前体药物、多晶型物或药物组合物在制备药物中的用途,所述的药物用于:

[0051] a) 抑制微管蛋白;

[0052] b) 抑制蛋白激酶;

[0053] c) 治疗细胞毒活性有反应的癌症;

[0054] d) 治疗与异常血管生成有关的疾病;

[0055] e) 治疗结肠癌、肺癌、乳腺癌或白血病。

[0056] 除非另有说明,本发明中所说的蛋白激酶为肿瘤生长相关的蛋白激酶,包括但不限于 AKT、C-met 或 GSK3 β 。

[0057] 本发明通过对秋水仙碱晶体复合物结构中结合位点的性质进行分析并进行对接模拟实验,发现本发明所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物具有微管蛋白抑制活性,并验证了其多种肿瘤细胞具有生物活性。

[0058] 更进一步,本发明还提供了所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物或其药学可接受的盐在制备治疗细胞毒活性有反应的癌症的药物中的应用。

[0059] 更进一步,本发明还提供了所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物或其药学可接受的盐在制备治疗与异常血管生成有关的疾病的药物中的应用。

[0060] 更进一步,本发明还提供了所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物或其药学可接受的盐在制备治疗肿瘤类型疾病的药物中的应用。

[0061] 最佳地,本发明还提供了所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物或其药学可接受的盐在制备用于治疗结肠癌、肺癌、乳腺癌或白血病药物中的应用。

[0062] 另外,本发明还提供了所述 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物或其药学可接受的盐用于治疗癌症包括但不限于食道、胃、肠、直肠、口腔、咽、喉、肺、结肠、乳腺、子宫、子宫内膜、卵巢、前列腺、膀胱、肾、肝、胰腺、骨、结缔组织、皮肤、眼、脑、和中枢神经系统等部位发生的癌症,以及甲状腺癌、白血病、霍杰金氏病和骨髓瘤等。

[0063] 本发明优点在于:

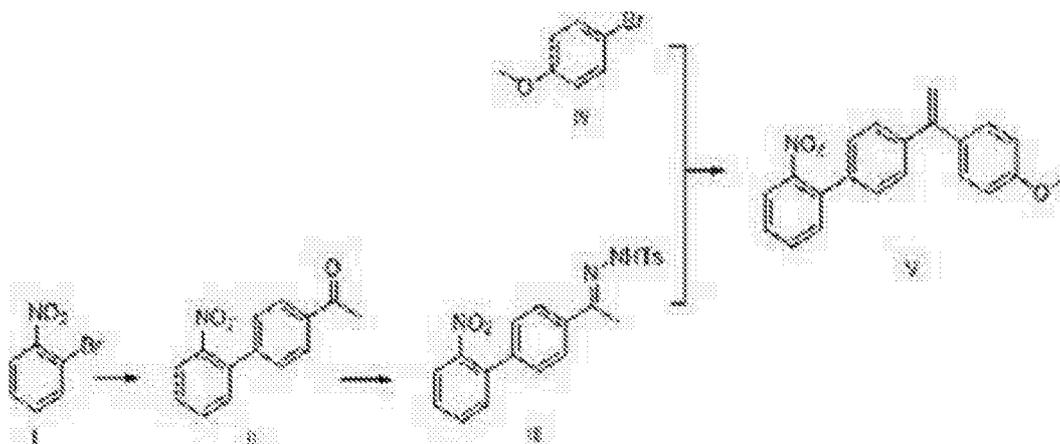
[0064] 提供了一种高效、低毒、具有多重抑制效果的抗肿瘤、尤其是针对结肠癌瘤株的药物。本发明的化合物 4-(1-取代苯基乙烯基)联苯衍生物不仅能抑制微管蛋白,又能抑制蛋白激酶,具有更好的治疗优势。

具体实施方式

[0065] 本发明通过以下实施例和实验例进一步阐述本发明,但本发明并不受限于此。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商建议的条件。

[0066] 实施例 1 4'-(1-(4-甲氧基苯基)乙烯基)-2-硝基联苯的制备(表 1 中化合物 1)

[0067]



[0068] (1) 制备中间体:2-硝基-4'-乙酰基-1,1'-联苯(II)

[0069] 对乙酰苯硼酸(0.23g,1.4mmol)、2-硝基溴苯(I)(0.20g,1mmol)、碳酸铯(0.489g,1.5mmol)溶于水(0.75ml)和二氧六环(2.2ml),再加入二(三苯基磷)氯化钨(0.02g,0.03mmol),氮气保护,100℃回流搅拌 1hr,反应液呈棕色清液。把反应液慢慢加入碎冰(400g)中,然后搅拌 1h。加 15ml 水,用乙酸乙酯(10ml×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc=20:1),得白色固体,收率 86%。得到中间体(II);

[0070] (2) 制备中间体:2-硝基-4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰肼(III)

[0071] 将中间体(II)(0.25g,1.28mmol)和对甲苯磺酰肼(0.2g,1.53mmol)溶于无水乙醇(10ml),氮气保护,110℃回流。TLC 检测反应。反应结束后放冷,系出白色固体,收率

89%。得到中间体 (III)；

[0072] (3) 制备目标产物:2-硝基-4'-(1-(4-甲氧基苯基)-1-乙烯基)联苯(V)

[0073] 将中间体(III)(0.49g,1.2mmol)、二(乙腈)氯化钡(0.013g,0.05mmol)和1,3-双(二苯基磷)丙烷(0.04g,10mol%)溶解在10ml干燥的二氧六环中,氮气保护,室温搅拌5分钟。加入浓盐酸碳酸铯(0.98g,3mmol),氮气保护,于室温下搅拌1分钟。加入对甲氧基溴苯(IV)(0.1g,0.5mmol),氮气保护,90℃加热回流,搅拌。TLC检测反应,待反应结束,放冷至室温,加乙酸乙酯过滤,减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc=5:1),得白色固体,产率71%。得标题化合物(V)。

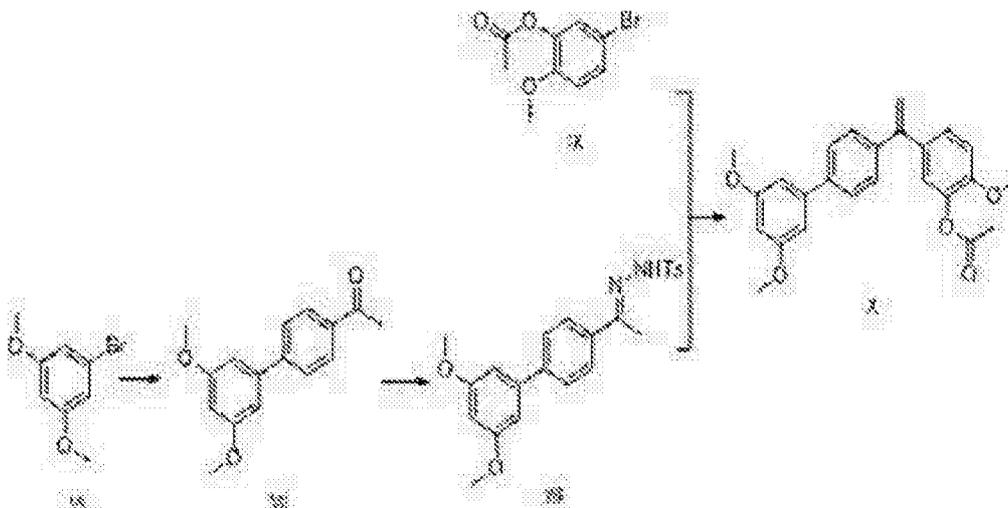
[0074] 实施例2-7

[0075] 重复实施例1,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物2-7。具体如下:

[0076] 将3-甲基溴苯、2-甲氧基溴苯、3-甲氧基溴苯、4-硝基溴苯、3-硝基溴苯、2-甲基溴苯分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯,再和对甲苯磺酰肼制成相应的取代4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲,最后分别再和对甲氧基溴苯反应生成表1中化合物2、3、4、5、6、7。

[0077] 实施例8:4'-(1-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)乙烯基)-3,5-二甲氧基联苯的制备(表1中化合物8)

[0078]



[0079] (1) 制备中间体:3,5-二甲氧基-4'-乙酰基-1,1'-联苯(VII)

[0080] 对乙酰苯硼酸(0.23g,1.4mmol)、3,5-二甲氧基溴苯(VI)(0.22g,1mmol)、碳酸铯(0.489g,1.5mmol)溶于水(0.75ml)和二氧六环(2.2ml),再加入二(三苯基磷)氯化钡(0.02g,0.03mmol),氮气保护,100℃回流搅拌1hr,反应液呈棕色清液。把反应液慢慢加入碎冰(400g)中,然后搅拌1h。加15ml水,用乙酸乙酯(10ml×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc=20:1),得白色固体,收率86%。得到中间体(VII)；

[0081] (2) 制备中间体:3,5-二甲氧基-4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲(VIII)

[0082] 将中间体(VII)(0.25g,1.28mmol)和对甲苯磺酰肼(0.2g,1.53mmol)溶于无水乙醇(10ml),氮气保护,110℃回流。TLC检测反应。反应结束后放冷,系出白色固体,收率89%。得到中间体(VIII)；

[0083] (3) 制备目标产物:3,5-二甲氧基-4'-(1-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙烯基)联苯(X)

[0084] 将中间体(VIII)(0.49g,1.2mmol)、二(乙腈)氯化钡(0.013g,0.05mmol)和1,3-双(二苯基磷)丙烷(0.04g,10mol%)溶解在10ml干燥的二氧六环中,氮气保护,室温搅拌5分钟。加入浓盐酸碳酸铯(0.98g,3mmol),氮气保护,于室温下搅拌1分钟。加入3-乙酰氧基-4-甲氧基溴苯(IX)(0.1g,0.5mmol),氮气保护,90℃加热回流,搅拌。TLC检测反应,待反应结束,放冷至室温,加乙酸乙酯过滤,减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc=5:1),得白色固体,产率31%。得标题化合物(X)。

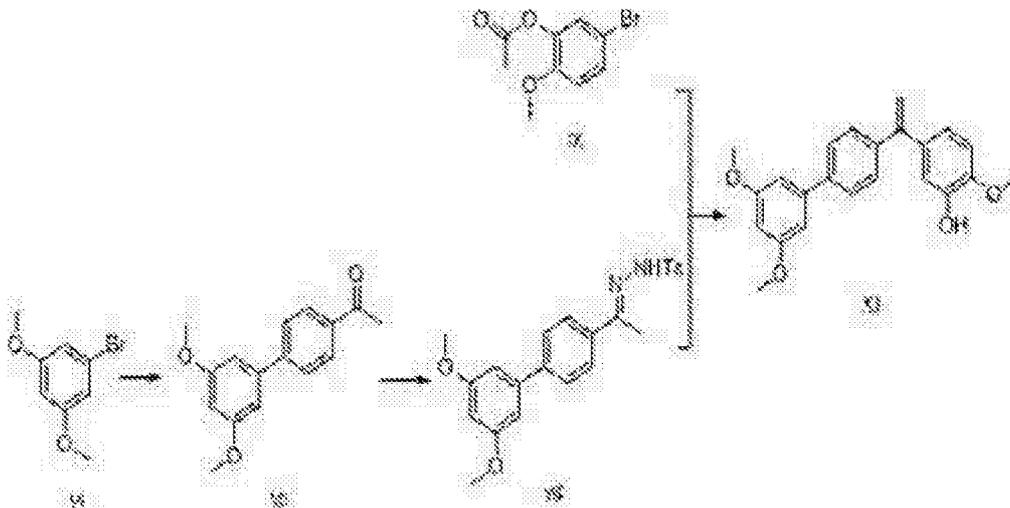
[0085] 实施例9-35:

[0086] 重复实施例8,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物9-35。具体如下:

[0087] 将2-硝基溴苯、2,4-二氟溴苯、4-三氟甲氧基溴苯、3-甲基溴苯、2-甲氧基溴苯、4-甲氧基溴苯、2,4-二甲基溴苯、2-氰基溴苯、3-三氟甲氧基溴苯、2,5-二氟溴苯、3,5-二氟溴苯、2-三氟甲氧基溴苯、3-氰基溴苯、3-甲氧基溴苯、4-硝基溴苯、3-硝基溴苯、2,5-二甲氧基溴苯、4-甲基溴苯、3-氟溴苯、4-氟溴苯、2-甲基溴苯、2-氨基溴苯、3-氨基溴苯、4-氨基溴苯、2,3-二甲基溴苯、2-三氟甲基溴苯、4-氰基溴苯分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯,再和对甲苯磺酰肼制成相应的取代4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲,最后分别再和3-乙酰氧基-4-甲氧基溴苯反应生成表1中化合物9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35。

[0088] 实施例36:4'-(1-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙烯基)-3,5-二甲氧基联苯的制备(表1中化合物36)

[0089]



[0090] (1) 制备中间体:3,5-二甲氧基-4'-乙酰基-1,1'-联苯(VII)

[0091] 对乙酰苯硼酸(0.23g,1.4mmol)、3,5-二甲氧基溴苯(VI)(0.22g,1mmol)、碳酸铯(0.489g,1.5mmol)溶于水(0.75ml)和二氧六环(2.2ml),再加入二(三苯基磷)氯化钡(0.02g,0.03mmol),氮气保护,100℃回流搅拌1hr,反应液呈棕色清液。把反应液慢慢加入碎冰(400g)中,然后搅拌1h。加15ml水,用乙酸乙酯(10ml×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc=20:1),得白色固体,收率86%。得到中间体(VII);

[0092] (2) 制备中间体 :3,5-二甲氧基-4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰胺 (VIII)

[0093] 将中间体 (VII) (0.25g, 1.28mmol) 和对甲苯磺酰肼 (0.2g, 1.53mmol) 溶于无水乙醇 (10ml), 氮气保护, 110℃ 回流。TLC 检测反应。反应结束后放冷, 系出白色固体, 收率 89%。得到中间体 (VIII);

[0094] (3) 制备目标产物 :3,5-二甲氧基-4'-(1-(3-乙酰氧基-4-甲氧基苯基)-1-乙炔基) 联苯 (XI)

[0095] 将中间体 (VIII) (0.49g, 1.2mmol)、二(乙腈)氯化钡(0.013g, 0.05mmol) 和 1,3-双(二苯基磷)丙烷(0.04g, 10μmol) 溶解在 10ml 干燥的二氧六环中, 氮气保护, 室温搅拌 5 分钟。加入浓盐酸碳酸铯(0.98g, 3mmol), 氮气保护, 于室温下搅拌 1 分钟。加入 3-乙酰氧基-4-甲氧基溴苯 (IX) (0.1g, 0.5mmol), 氮气保护, 90℃ 加热回流, 搅拌。TLC 检测反应, 待反应结束, 放冷至室温, 加乙酸乙酯过滤, 减压蒸馏浓缩, 柱层析分离 (PE:EtOAc = 5:1), 得白色固体, 产率 37%。得标题化合物 (XI)。

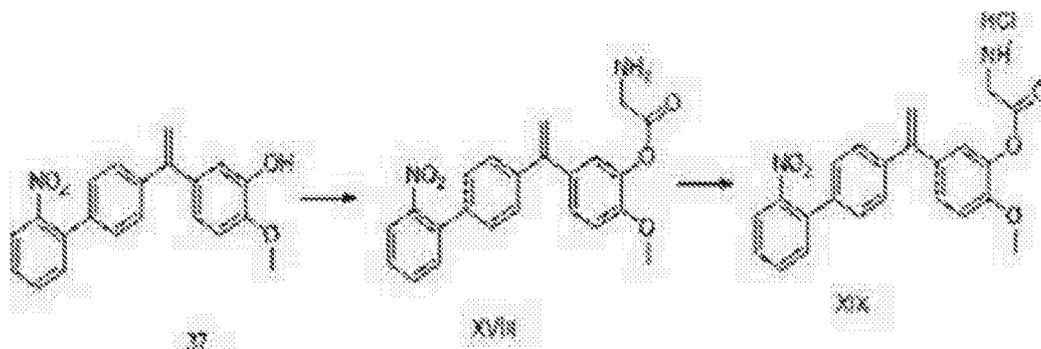
[0096] 实施例 37-67:

[0097] 重复实施例 36, 不同点在于: 使用不同的原料, 从而制得化合物 37-67。具体如下:

[0098] 将 2-硝基溴苯、2,4-二氟溴苯、4-三氟甲氧基溴苯、4-三氟甲基溴苯、3-甲基溴苯、2-甲氧基溴苯、3-三氟甲基溴苯、4-甲氧基溴苯、2,4-二甲基溴苯、2-氰基溴苯、3-三氟甲氧基溴苯、2,5-二氟溴苯、3,5-二氟溴苯、2-三氟甲氧基溴苯、3-氰基溴苯、3-甲氧基溴苯、4-硝基溴苯、3-硝基溴苯、2,5-二甲氧基溴苯、4-甲基溴苯、3-氟溴苯、4-氟溴苯、2-甲基溴苯、2-氨基溴苯、3-氨基溴苯、4-氨基溴苯、2,3-二甲基溴苯、2-三氟甲基溴苯、4-氰基溴苯、3-溴苯酚、4-溴苯酚分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯, 再和对甲苯磺酰肼制成相应的取代 4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰胺, 最后分别再和 3-乙酰氧基-4-甲氧基溴苯反应生成表 1 中化合物 36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67。

[0099] 实施例 68: 4'-(1-(4-氨基苯基)乙炔基)-4-三氟甲基联苯的制备 (表 1 中化合物 68)

[0100]



[0101] 将表 1 化合物 37 (0.57g, 1.82mmol) 溶于 20ml 二氯甲烷, 于冰浴条件下加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.76g, 4.00mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.65ml, 6.00ml)、Boc-甘氨酸 (0.35g, 2.01mmol), 氮气保护, 室温搅拌。3 小时反应结束, 加入 100ml 二氯甲烷, 水洗 (50ml×3), 饱和氯化钠洗 (50ml×3), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏, 柱层析分离 (PE:EtOAc = 20:1), 得化合物 (XVIII)。

[0102] 将饱和盐酸乙醚加入化合物 (XVIII) 中, 室温搅拌, 溶解, 10 分钟后析出黄色固

体,加入无水乙醚过滤,固体即为如标题所示的化合物 (XIX)。收率 78%。

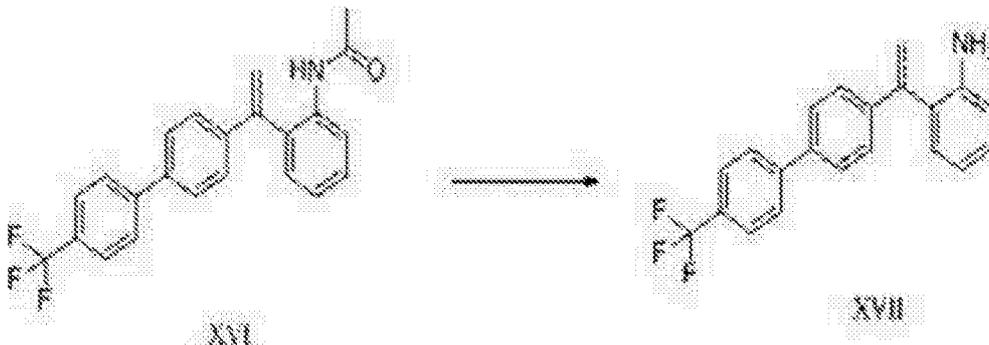
[0103] 实施例 69-75

[0104] 重复实施例 68,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物 69-75。具体如下:

[0105] 以表 1 中化合物 41、56、44、52、53、54、59 分别和 Boc-甘氨酸反应,再进行脱 Boc 反应,生成表 1 中化合物 69、70、71、72、73、74、75。

[0106] 实施例 76:4'-(1-(4-氨基苯基)乙烯基)-4-三氟甲基联苯的制备(表 1 中化合物 76)

[0107]



[0108] 将化合物 (XVI) (0.2g, 0.5mmol) 和氢氧化钾 (0.35g, 6mmol) 溶于 5ml 水和 10ml 甲醇, 55℃ 搅拌, TLC 监测反应, 至反应结束, 减压蒸馏, 加 15ml 水, 用乙酸乙酯 (10ml×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸馏, 得白色固体, 即为如题化合物, 收率 90%。

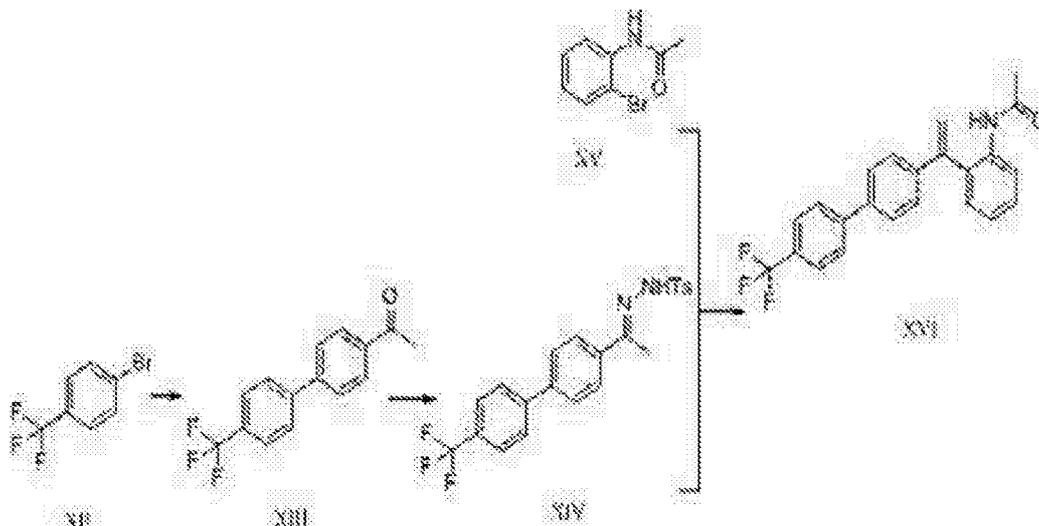
[0109] 实施例 77-90:

[0110] 重复实施例 76,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物 77-90。具体如下:

[0111] 将表 1 中化合物 92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105 分别用甲醇进行水解, 反应相应生成表 1 中化合物 77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90。

[0112] 实施例 91:4'-(1-(4-乙酰氨基苯基)乙烯基)-4-三氟甲基联苯的制备(表 1 中化合物 91)

[0113]



[0114] (1) 制备中间体:4-三氟甲基-4'-乙酰基-1,1'-联苯 (XIII)

[0115] 对乙酰苯硼酸 (0.23g, 1.4mmol)、3,5-二甲氧基溴苯 (XII) (0.22g, 1mmol)、碳酸

铯(0.489g, 1.5mmol)溶于水(0.75ml)和二氧六环(2.2ml),再加入二(三苯基磷)氯化钡(0.02g, 0.03mmol),氮气保护,100℃回流搅拌 1hr,反应液呈棕色清液。把反应液慢慢加入碎冰(400g)中,然后搅拌 1h。加 15ml 水,用乙酸乙酯(10ml×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc = 20:1),得白色固体,收率 86%。得到中间体(XIII);

[0116] (2) 制备中间体:4-三氟甲基-4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲(XIV)

[0117] 将中间体(XIII)(0.25g, 1.28mmol)和对甲苯磺酰脲(0.2g, 1.53mmol)溶于无水乙醇(10ml),氮气保护,110℃回流。TLC检测反应。反应结束后放冷,系出白色固体,收率 89%。得到中间体(XIV);

[0118] (3) 制备目标产物:4-三氟甲基-4'-(1-(2-乙酰氨基苯基)-1-乙烯基)联苯(XI)

[0119] 将中间体(XIV)(0.49g, 1.2mmol)、二(乙腈)氯化钡(0.013g, 0.05mmol)和 1,3-双(二苯基磷)丙烷(0.04g, 10μmol)溶解在 10ml 干燥的二氧六环中,氮气保护,室温搅拌 5 分钟。加入浓盐酸碳酸铯(0.98g, 3mmol),氮气保护,于室温下搅拌 1 分钟。加入 3-乙酰氧基-4-甲氧基溴苯(XV)(0.1g, 0.5mmol),氮气保护,90℃加热回流,搅拌。TLC检测反应,待反应结束,放冷至室温,加乙酸乙酯过滤,减压蒸馏浓缩,柱层析分离(PE:EtOAc = 5:1),得白色固体,产率 70%。得标题化合物(XVI)。

[0120] 实施例 92-95:

[0121] 重复实施例 91,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物 92-95,具体如下:

[0122] 将 2-甲基溴苯、2-氨基溴苯、2-三氟甲基溴苯、3-三氟甲基溴苯分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯,再和对甲苯磺酰脲制成相应的取代 4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲,最后分别再和 2-乙酰氨基溴苯反应生成表 1 中化合物 92、93、94、95。得白色固体,产率 70%。得标题化合物(XVI)。

[0123] 实施例 96-100:

[0124] 重复实施例 91,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物 96-100。具体如下:

[0125] 将 4-三氟甲基溴苯、2-甲基溴苯、2-氨基溴苯、2-三氟甲基溴苯、3-三氟甲基溴苯分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯,再和对甲苯磺酰脲制成相应的取代 4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲,最后分别再和 3-乙酰氨基溴苯反应生成表 1 中化合物 96、97、98、99、100。

[0126] 实施例 101-105:

[0127] 重复实施例 91,不同点在于:使用不同的原料,从而制得化合物 101-105。具体如下:

[0128] 将 4-三氟甲基溴苯、2-甲基溴苯、2-氨基溴苯、2-三氟甲基溴苯、3-三氟甲基溴苯分别与对乙酰苯硼酸制备成相应取代的对乙酰联苯,再和对甲苯磺酰脲制成相应的取代 4'-乙酰基-1,1'-联苯对甲苯磺酰脲,最后分别再和 4-乙酰氨基溴苯反应生成表 1 中化合物 101、102、103、104、105。

[0129] 本发明已合成的目标产物的化学结构见表 1。核磁氢谱、质谱系统表征了目标产物的化学结构,合成的部分化合物化学结构和 ¹H-NMR 数据见表 2,质谱、熔点数据见表 3。

[0130] 表 2 部分化合物的化学结构和 ¹H-NMR 数据

[0131]

化合物编号	R ₁	R ₂	MS(m/z)	熔点/℃
1	2-NO ₂	4-OCH ₃	332.40[M+H] ⁺	100-102
2	3-CH ₃	4-OCH ₃	301.35[M+H] ⁺	136-139
3	2-OCH ₃	4-OCH ₃	317.33[M+H] ⁺	97-98
4	3-OCH ₃	4-OCH ₃	317.48[M+H] ⁺	123-127
5	4-NO ₂	4-OCH ₃	332.33[M+H] ⁺	137-139
6	3-NO ₂	4-OCH ₃	332.46[M+H] ⁺	129-125
7	2-CH ₃	4-OCH ₃	301.49[M+H] ⁺	81-82
8	3,5-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	403.30[M+H] ⁺	91-92
9	2-NO ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	390.36[M+H] ⁺	87-88
10	2,4-F	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	381.24[M+H] ⁺	104-106
11	4-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	429.14[M+H] ⁺	132-135
12	3-CH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	359.16[M+H] ⁺	98-99
13	2-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	375.16[M+H] ⁺	107-109
14	4-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	375.49[M+H] ⁺	NT
15	2,4-CH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	373.28[M+H] ⁺	96-97
16	2-CN	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	370.40[M+H] ⁺	118-120
17	3-OCF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	429.34[M+H] ⁺	95-96
18	2,5-F	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	381.20[M+H] ⁺	99-101
19	3,5-F	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	381.30[M+H] ⁺	100-102
20	2-OCF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	429.20[M+H] ⁺	101-103

[0132]

21	3-CN	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	370.36[M+H] ⁺	89-92
22	3-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	373.34[M+H] ⁺	94-96
23	4-NO ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	390.95[M+H] ⁺	161-162
24	3-NO ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	390.36[M+H] ⁺	90-92
25	2,5-OCH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	363.44[M+H] ⁺	117-118
26	4-CH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	359.42[M+H] ⁺	145-147
27	3-F	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	363.39[M+H] ⁺	107-110
28	4-F	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	363.41[M+H] ⁺	78-80
29	2-CH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	359.36[M+H] ⁺	91-93
30	2-NH ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	360.21[M+H] ⁺	81-84
31	3-NH ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	360.30[M+H] ⁺	110-113
32	4-NH ₂	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	360.31[M+H] ⁺	108-112
33	2,3-CH ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	373.34[M+H] ⁺	113-114
34	2-CF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	413.45[M+H] ⁺	NT
35	4-CN	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	370.53[M+H] ⁺	NT
36	3,5-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	363.48[M+H] ⁺	NT
37	2-NO ₂	3-OH,4-OCH ₃	348.36[M+H] ⁺	NT
38	2,4-F	3-OH,4-OCH ₃	339.33[M+H] ⁺	139-142
39	4-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	387.28[M+H] ⁺	>250
40	4-CF ₃	3-OH,4-OCH ₃	369.11[M+H] ⁺	188-191
41	3-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	317.53[M+H] ⁺	>250
42	2-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	333.43[M+H] ⁺	112-116
43	3-CF ₃	3-OH,4-OCH ₃	371.20[M+H] ⁺	134-135
44	4-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	333.45[M+H] ⁺	179-181
45	2,4-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	331.45[M+H] ⁺	84-86
46	2-CN	3-OH,4-OCH ₃	328.39[M+H] ⁺	NT
47	3-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	387.56[M+H] ⁺	127-129
48	2,5-F	3-OH,4-OCH ₃	339.31[M+H] ⁺	117-118
49	3,5-F	3-OH,4-OCH ₃	339.39[M+H] ⁺	123-124
50	2-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	387.34[M+H] ⁺	77-79
51	3-CN	3-OH,4-OCH ₃	328.50[M+H] ⁺	143-144
52	3-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	333.33[M+H] ⁺	108-110
53	4-NO ₂	3-OH,4-OCH ₃	348.38[M+H] ⁺	190-193
54	3-NO ₂	3-OH,4-OCH ₃	348.47[M+H] ⁺	158-160

[0133]

55	2, 5-OCH ₃	3-OH, 4-OCH ₃	363.41 [M-H] ⁻	117-118
56	4-CH ₃	3-OH, 4-OCH ₃	317.45 [M-H] ⁻	153-155
57	3-F	3-OH, 4-OCH ₃	321.47 [M-H] ⁻	113-114
58	2-F	3-OH, 4-OCH ₃	321.38 [M-H] ⁻	123-125
59	2-CH ₃	3-OH, 4-OCH ₃	317.41 [M-H] ⁻	76-78
60	2-NH ₂	3-OH, 4-OCH ₃	318.35 [M-H] ⁻	122-123
61	3-NH ₂	3-OH, 4-OCH ₃	318.38 [M-H] ⁻	167-169
62	4-NH ₂	3-OH, 4-OCH ₃	318.51 [M-H] ⁻	181-183
63	2,3-CH ₃	3-OH, 4-OCH ₃	331.43 [M-H] ⁻	89-91
64	2-CF ₃	3-OH, 4-OCH ₃	371.45 [M-H] ⁻	NT
65	4-CN	3-OH, 4-OCH ₃	328.48 [M-H] ⁻	NT
66	3-OH	3-OH, 4-OCH ₃	319.43 [M-H] ⁻	NT
67	4-OH	3-OH, 4-OCH ₃	319.48 [M-H] ⁻	NT
68	2-NO ₂	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	405.31 [M-H] ⁻	>250
69	3-CH ₃	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	374.25 [M-H] ⁻	>250
70	4-CH ₃	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	374.28 [M-H] ⁻	>250
71	4-OCH ₃	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	390.16 [M-H] ⁻	>250
72	3-OCH ₃	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	390.36 [M-H] ⁻	>250
73	4-NO ₂	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	405.38 [M-H] ⁻	>250
74	3-NO ₂	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	405.39 [M-H] ⁻	>250
75	2-CH ₃	3-OCOCH ₃ , CH ₃ , NH ₂ , 4-OCH ₃	374.37 [M-H] ⁻	>250
76	4-CF ₃	2-NH ₂	340.39 [M-H] ⁻	167-170
77	2-CH ₃	2-NH ₂	286.33 [M-H] ⁻	NT
78	2-NH ₂	2-NH ₂	287.30 [M-H] ⁻	NT

[0134]

79	2-CF ₃	2-NH ₂	340.26[M-H] ⁺	NT
80	3-CF ₃	2-NH ₂	340.43[M-H] ⁺	NT
81	4-CF ₃	3-NH ₂	340.38[M-H] ⁺	NT
82	2-CH ₃	3-NH ₂	286.47[M-H] ⁺	NT
83	2-NH ₂	3-NH ₂	287.33[M-H] ⁺	NT
84	2-CF ₃	3-NH ₂	340.41[M-H] ⁺	NT
85	3-CF ₃	3-NH ₂	340.47[M-H] ⁺	NT
86	4-CF ₃	4-NH ₂	340.57[M-H] ⁺	NT
87	2-CH ₃	4-NH ₂	286.46[M-H] ⁺	NT
88	2-NH ₂	4-NH ₂	287.46[M-H] ⁺	NT
89	2-CF ₃	4-NH ₂	340.32[M-H] ⁺	NT
90	3-CF ₃	4-NH ₂	340.44[M-H] ⁺	NT
91	4-CF ₃	2-NCOCH ₃	382.18[M-H] ⁺	NT
92	2-CH ₃	2-NCOCH ₃	328.24[M-H] ⁺	NT
93	2-NH ₂	2-NCOCH ₃	329.29[M-H] ⁺	NT
94	2-CF ₃	2-NCOCH ₃	382.26[M-H] ⁺	NT
95	3-CF ₃	2-NCOCH ₃	382.28[M-H] ⁺	NT
96	4-CF ₃	3-NCOCH ₃	382.25[M-H] ⁺	NT
97	2-CH ₃	3-NCOCH ₃	328.26[M-H] ⁺	NT
98	2-NH ₂	3-NCOCH ₃	329.35[M-H] ⁺	NT
99	2-CF ₃	3-NCOCH ₃	382.15[M-H] ⁺	NT
100	3-CF ₃	3-NCOCH ₃	382.37[M-H] ⁺	NT
101	4-CF ₃	4-NCOCH ₃	382.27[M-H] ⁺	NT
102	2-CH ₃	4-NCOCH ₃	328.39[M-H] ⁺	NT
103	2-NH ₂	4-NCOCH ₃	329.29[M-H] ⁺	NT
104	2-CF ₃	4-NCOCH ₃	382.32[M-H] ⁺	NT
105	3-CF ₃	4-NCOCH ₃	382.25[M-H] ⁺	NT

[0135] NT= 未测定；

[0136] 化合物 1-105 分别为实施例 1-105 中制备的化合物。

[0137] 表 3 部分化合物的化学结构和质谱、熔点数据

[0138]

化合物编号	¹ H NMR(300MHz, DMSO-d ₆)
1	8.00 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 15.1, 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
2	7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
3	7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 6H).
4	7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 7.02 - 6.89 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 6H).
5	8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
6	8.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.11 (m, 2H), 7.88 - 7.69 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
7	7.41 - 7.14 (m, 10H), 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
8	7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (dt, J = 19.8, 5.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 2.6 Hz, 9H), 2.24 (s, 3H).
9	8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 7.63 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 6H), 5.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
10	7.69 - 7.27 (m, 6H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.45 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
11	7.72 (dd, J = 35.5, 8.5 Hz, 4H), 7.38 (dd, J = 17.5, 8.2 Hz, 4H), 7.16 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz,

[0139]

	1H), 5.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H).
12	7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 7.32 (s, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
13	7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 9.5$ Hz, 4H), 7.22 - 6.91 (m, 5H), 5.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.20 (s, 3H).
14	7.81 - 7.49 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (dt, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 5.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).
15	7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 6.99 (m, 6H), 5.42 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H).
16	7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
17	7.76 (dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 3H), 7.64 (dd, $J = 17.8, 9.7$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.20 (dt, $J = 18.7, 3.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
18	7.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.50 - 7.07 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
19	7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).
20	7.63 - 7.47 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
21	8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 16.4, 8.1$ Hz, 3H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (dt, $J = 17.1, 5.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
22	7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.30 - 7.09 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 9.2$ Hz,

[0140]

	2H), 3.82 (d, $J=7.9$ Hz, 6H), 2.24 (s, 3H).
23	8.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=19.6, 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
24	8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.12 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=19.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.51 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
25	7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 5.46 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
26	7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
27	7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
28	7.58 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.32 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=19.9, 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.49 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
29	7.37 (s, 4H), 7.30 (dd, $J=7.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.80 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.26 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).
30	7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=6.8, 5.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
31	7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25 - 7.01 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.46 (d,

[0141]

	$J=4.3$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
32	7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
33	7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)
34	7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (q, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.79 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.25 (s, 4H)
35	7.92 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (q, $J=17.4, 5.3$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
36	9.03 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J=6.5, 2.1$ Hz, 2H), 6.52 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
37	9.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.72 (qd, $J=7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=14.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)
38	7.69 - 7.27 (m, 6H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.45 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
39	7.78 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
40	8.99 (s, 1H), 8.10 - 7.56 (m, 6H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=$

[0142]

	8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)
41	7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
42	7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 4H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
43	9.00 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 4H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 5.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)
44	9.07 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 4H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H)
45	9.24 (s, 1H), 7.20 (m, 10H), 5.55 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 19.1$ Hz, 6H)
46	9.08 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
47	9.06 (s, 1H), 7.82 - 7.56 (m, 5H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H)
48	9.01 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 7.23 (ddd, $J = 12.1, 8.3, 3.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)
49	9.05 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 6.5, 2.2$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

[0143]

50	9.06 (s, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 - 6.61 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)
51	9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (q, $J = 15.6$, 7.8 Hz, 4H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
52	9.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.24 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 2H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)
53	9.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.24 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 2H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)
54	9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.13 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
55	9.05 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
56	9.04 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 17.1, 8.2$ Hz, 4H), 7.32 (dd, $J = 23.7, 8.2$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
57	9.05 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
58	9.06 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7.49 - 7.24 (m, 5H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)
59	9.05 (s, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 - 6.70 (m, 2H), 5.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
60	9.04 (s, 1H), 7.40 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.13 - 6.88 (m, 2H), 6.93 (d, $J =$

[0144]

	8.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.71 (m, 3H), 6.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
61	9.04 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.68 (m, 5H), 6.37 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
62	9.02 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 4.3, 2.3$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
63	9.09 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 20.7, 8.1$ Hz, 4H), 7.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
64	9.08 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 16.7, 8.0$ Hz, 4H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).
65	9.06 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
66	9.74 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
67	9.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 5.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).
68	8.58 (s, 4H), 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.26 (dt, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).
69	8.56 (s, 4H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.11

[0145]

	(s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
70	8.48 (s, 4H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 5H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 15.2, 5.2$ Hz, 4H), 5.47 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).
71	8.45 (s, 4H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.83 (s, 6H)
72	8.47 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 28.3, 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (s, 1H)
73	8.70 (s, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 3H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).
74	8.67 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.29 (ddd, $J = 13.9, 7.9, 3.4$ Hz, 6H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 2.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H)
75	8.00 - 7.67 (m, 6H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 - 6.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.56 (s, 2H).
76	8.00 - 7.67(m, 6H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 - 6.58 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.56 (s, 2H).
77	7.47 - 7.12 (m, 9H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.78 - 6.56 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.56 (s, 2H).
78	7.35 (s, 4H), 7.15 - 6.86 (m, 4H), 6.78 - 6.51 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H).
79	7.84 (s, 1H), 7.84 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 - 6.56

[0146]

	(m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.58 (s, 2H).
80	8.11 – 7.91 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 – 6.57 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.55 (s, 2H).
81	7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.70 – 6.41 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.11 (s, 2H).
82	7.39 (q, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.04 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 3H), 6.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 3H), 5.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.82 (s, 2H).
83	7.36 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.26 (ddd, $J = 14.2, 7.7, 3.6$ Hz, 4H), 7.04 (t, J $= 7.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).
84	7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J =$ 7.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.13 (s, 2H).
85	8.38 – 7.78 (m, 3H), 7.78 – 7.39 (m, 6H), 7.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.65 – 6.43 (m, 3H), 5.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H).
86	7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.24 (s, 1H).
87	7.45 – 7.15 (m, 8H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
88	7.37 (q, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.17 – 6.95 (m, 4H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.70 – 6.49 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (s, 2H).
89	7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H).

[0147]

	5.25 (s, 3H)
90	8.16–7.94 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=15.9, 8.2$ Hz, 4H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.23 (s, 1H)
91	8.95 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=10.8, 5.6$ Hz, 3H), 7.30–7.19 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 1.64 (s, 3H)
92	8.92 (s, 1H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 9H), 7.18 (dd, $J=9.5, 4.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)
93	8.90 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.41–7.31 (m, 3H), 7.31–7.19 (m, 4H), 7.10–7.00 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.79–6.72 (m, 1H), 6.63 (td, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.66 (s, 3H)
94	8.92 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.31–7.20 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 1.64 (s, 3H)
95	8.95 (s, 1H), 8.03–7.93 (m, 2H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=13.7, 5.6$ Hz, 3H), 7.29–7.20 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 1.65 (s, 3H)
96	9.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.52–7.40 (m, 3H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.01 (s, 4H)
97	9.98 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42–7.17 (m, 10H), 7.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)
98	9.97 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41–7.28 (m, 3H), 7.04 (dd, $J=14.0, 7.3$ Hz, 3H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.82

[0148]

	(s, 2H), 2.02 (s, 3H).
99	9.99 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.26 (m, 7H), 7.00 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).
100	9.97 (s, 1H), 8.08 ~ 7.97 (m, 2H), 7.76 (dd, $J=16.5, 7.5$ Hz, 4H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.01 (s, 3H).
101	10.05 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 2H).
102	10.04 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.39 ~ 7.22 (m, 10H), 5.47 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
103	10.03 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (dt, $J=22.6, 8.3$ Hz, 6H), 7.04 (dd, $J=12.8, 7.7$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).
104	10.04 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=7.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.50 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
105	10.04 (s, 1H), 8.14 ~ 7.95 (m, 2H), 7.86 ~ 7.66 (m, 4H), 7.59 (t, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

[0149] 实施例 106: 本发明化合物的抑酶活性生物测定

[0150] 1. 实验材料

[0151] 表 4 实验材料

[0152]

名称	来源	目录号	批号
AKT1	BPS	40003	1001
GSK3 β	Carna	04-141	07CBS-1350
MET	Carna	08-151	10CBS-1118C
DMSO	Sigma	D2650	474382
EDTA	Sigma	E5134	60004
96 孔板	Corning	3365	22008026
384 孔板	Corning	3573	12608008
Peptide 2	吉尔生化	112394	P131014-XP112394
Peptide 6	吉尔生化	116368	P100818-XZ116368
Peptide 15	吉尔生化	116369	P120522-ZL116369
Peptide 22	吉尔生化	112393	P130408-ZB112393

[0153] 2. 测试方法：

[0154] 利用 Mobility Shift Assay 的方法在 Km ATP 的情况下，在 AKT1、GSK3 β 、c-MET 激酶上对化合物进行筛选。

[0155] 测试化合物浓度均为 20 μ M 时的抑制率。

[0156] 实验方法及结果均由上海睿智化学提供。

[0157] 3. 激酶活性测试结果：

[0158] 表 5 激酶活性测试结果

[0159]

化合物	R ₁	R ₂	GSK 39	AKT1	e-MET
11	4-OCF ₃	3-OCOCH ₃ -4-OCH ₃	9.7	28.6	19.8
17	2-OCF ₃	3-OCOCH ₃ -4-OCH ₃	12.3	41.2	26.4
20	3-OCF ₃	3-OCOCH ₃ -4-OCH ₃	11.6	12.9	14.8
57	3-F	3-OH-4-OCH ₃	9.0	13.1	13.8
58	2-F	3-OH-4-OCH ₃	13.0	32.1	22.6
41	3-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	5.1	30.5	26.4
56	4-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	9.7	23.7	20.5
59	2-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	-0.2	4.5	13.4
39	4-OCF ₃	3-OH-4-OCH ₃	2.5	12.4	15.1
50	2-OCF ₃	3-OH-4-OCH ₃	-1.5	17.1	10.7
47	3-OCF ₃	3-OH-4-OCH ₃	3.8	21.0	16.5
40	4-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	-1.5	10.3	16.8
43	3-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	-0.2	1.6	11.8
64	2-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	5.1	30.0	33.7
34	2-CF ₃	3-OCOCH ₃ -4-OCH ₃	1.8	48.6	32.7
31	3-CN	3-OH-4-OCH ₃	-2.8	6.3	11.2
59	2-CF ₃	2-NCOCH ₃	0.5	-0.6	1.5
99	1-CF ₃	3-NCOCH ₃	-5.4	34.2	1.1
104	2-CF ₃	4-NCOCH ₃	-0.2	-14.2	-1.1
42	2-OCH ₃	3-OH-4-OCH ₃	34	-3.3	-11
44	4-OCH ₃	3-OH-4-OCH ₃	34	6.1	22
46	2-CN	3-OH-4-OCH ₃	92	60	95
52	3-OCH ₃	3-OH-4-OCH ₃	14	-12	15
60	2-NH ₂	3-OH-4-OCH ₃	62	8.3	-4.2
61	3-NH ₂	3-OH-4-OCH ₃	25	0.56	17
62	4-NH ₂	3-OH-4-OCH ₃	24	4.5	19
65	4-CN	3-OH-4-OCH ₃	26	10	16
71	4-OCH ₃	3-OCOCH ₃ -CH ₂ -NH ₂ - 4-OCH ₃	45	48	50

[0160] 实施例 107: 本发明化合物的抑制微管蛋白活性实验

[0161] 一、实验材料和方法

[0162] 1. 实验材料: 牛微管蛋白(生产厂家: Cytoskeleton)。缓冲液 General Tubulin Buffer: 80mM PIPES pH=6.9, 2mM MgCl₂, 0.5mM EGTA。Tubulin Glycerol Buffer: 60% glycerol。GTP: 100mM。DMSO(Merck)。96 孔半面积培养板。仪器: Synergy 4 型全自动酶标仪(生产厂商: BioTek)。

[0163] 2. 实验方法:

[0164] 步骤一: 用 DMSO 溶解样品, 加入缓冲液 General Tubulin Buffer 配成浓度为 40 μM 的溶液。

[0165] 步骤二:将配好的待测化合物加入 96 孔培养板中,每孔 10 μ L,置酶标仪中,平衡温度至 37 $^{\circ}$ C。

[0166] 步骤三:将微管蛋白溶于聚合缓冲液,加入待测化合物中,每孔 100 μ L,双复孔,37 $^{\circ}$ C,每分钟测 340nmOD 值。绘制吸光度曲线。

[0167] 步骤四:计算 IC₅₀,微管蛋白聚合抑制率% = (空白孔 OD_{max} - 测试孔 OD_{max}) / 空白孔 OD_{max} × 100 %。

[0168] 二、实验结果

[0169] 表 6 抑制微管蛋白活性测试结果

[0170]

化合物	R ₁	R ₂	抑制率 (%)
3	2-OCH ₃	4-OCH ₃	19.01
42	2-OCH ₃	3-OH-4-OCH ₃	59.71
84	2-CF ₃	3-NH ₂	3.33
99	2-OCF ₃	3-NCOCH ₃	3.31
60	2-NH ₂	3-OH-4-OCH ₃	82.44
64	2-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	82.42
34	2-CF ₃	3-OCOCH ₃ -4-OCH ₃	9.56
58	2-F	3-OH-4-OCH ₃	54.15
43	3-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	-35.29
40	4-CF ₃	3-OH-4-OCH ₃	-14.26
57	3-F	3-OH-4-OCH ₃	-32.77
46	2-CN	3-OH-4-OCH ₃	18.26
41	3-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	0
56	4-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	6.09
59	2-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	92.20
71	4-OCH ₃	3-OCOCH ₃ -CH ₂ NH ₂ -4-OCH ₃	19.01

[0171] 上述的实验结果显示,该类化合物在 40 μ M 时具有微管蛋白聚合抑制活性,可以作为抗肿瘤药物进行深入研究。

[0172] 实施例 108:该系列化合物抑制肿瘤细胞增殖实验

[0173] 一、试验方法

[0174] 1. 样品配制:

[0175] 用 DMSO (Merck)溶解后,加入 PBS(-) 配成 1000mg/ml 的溶液或均匀的混悬液,然后用含 DMSO 的 PBS(-) 稀释。阳性对照药采用阿霉素 (DOX)。

[0176] 2. 细胞株

[0177] 1) A549 (人肺癌细胞);

[0178] 2) HCT116 (人结肠癌细胞);

[0179] 3) MDA-MB-23 (人乳腺癌细胞);

[0180] 测试肿瘤细胞株均由上海医药工业研究院药理研究室提供。

[0181] 3. 培养液

[0182] DMEM+5-10%FBS+ 双抗。

[0183] 4. 其他材料

[0184] 全自动酶标仪：

[0185] 型号：WellscanMK-2。

[0186] 生产厂商：Labsystems。

[0187] 进口 96 孔培养板等。

[0188] 5. 试验方法

[0189] MTT 法。96 孔板每孔加入浓度为 $4 \sim 5 \times 10^4$ 个 /ml 的细胞悬液 100ml，置 37℃，5% CO₂ 培养箱内。24h 后，加入样品液，10ml/ 孔，设双复孔，37℃，5% CO₂ 作用 72h。每孔加入 5mg/ml 的 MTT 溶液 20ml，作用 4h 后加入溶解液，100ml/ 孔，置培养箱内，溶解后用 MK-2 全自动酶标仪测 570nm OD 值。

[0190] 二、活性数据

[0191] 表 7 化合物对肿瘤细胞抑制作用

[0192]

化合物	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)		
			A549	HCT116	MDA-MB-23
11	4-OCF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	30.20	21.96	70.35
17	3-OCF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	10.34	7.74	21.30
20	2-OCF ₃	3-OCOCH ₃ ,4-OCH ₃	7.59	1.29	4.50
38	2,4-F	3-OH,4-OCH ₃	53.29	29.04	24.38
39	4-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	>100	9.86	11.87
40	4-CF ₃	3-OH,4-OCH ₃	8.22	1.98	25.01
41	3-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	77.01	24.11	47.71
42	2-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	29.79	4.61	7.29
43	3-CF ₃	3-OH,4-OCH ₃	47.42	16.87	>100
44	4-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	>100	>100	>100
45	2,4-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	16.66	3.80	11.47
46	2-CN	3-OH,4-OCH ₃	34.71	12.39	16.58
47	3-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	65.68	8.40	>100
48	2,5-F	3-OH,4-OCH ₃	16.97	8.87	15.01
49	3,5-F	3-OH,4-OCH ₃	86.43	43.74	>100
50	2-OCF ₃	3-OH,4-OCH ₃	>100	42.05	>100
51	3-CN	3-OH,4-OCH ₃	>100	37.64	>100
52	3-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	59.87	13.32	>100
53	4-NO ₂	3-OH,4-OCH ₃	63.96	23.43	>100
54	3-NO ₂	3-OH,4-OCH ₃	>100	27.90	>100
55	2,5-OCH ₃	3-OH,4-OCH ₃	16.85	10.40	12.75
56	4-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	>100	53.05	>100
57	3-F	3-OH,4-OCH ₃	90.05	11.47	>100
58	2-F	3-OH,4-OCH ₃	20.85	4.99	12.18
59	2-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	11.78	1.16	5.90
60	2-NH ₂	3-OH,4-OCH ₃	12.82	1.16	8.85
61	3-NH ₂	3-OH,4-OCH ₃	>100	69.04	>100
62	4-NH ₂	3-OH,4-OCH ₃	>100	44.32	>100
63	2,3-CH ₃	3-OH,4-OCH ₃	7.40	2.85	7.38

[0193]

64	2-CH ₃	3-OH-4-OCH ₃	2.99	0.57	1.15
1	2-NO ₂	4-OCH ₃	>100	76.03	>100
2	3-CH ₃	4-OCH ₃	>100	>100	>100
3	2-OCH ₃	4-OCH ₃	>100	>100	>100
4	3-OCH ₃	4-OCH ₃	>100	>100	>100
5	4-NO ₂	4-OCH ₃	38.98	10.14	61.47
6	3-NO ₂	4-OCH ₃	>100	47.73	>100
7	2-CH ₃	4-OCH ₃	43.85	13.80	89.43
68	2-NO ₂	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	31.79	19.79	20.17
71	4-OCH ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	49.94	25.50	56.57
72	3-OCH ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	87.00	18.78	20.72
73	4-NO ₂	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	76.78	34.17	59.37
69	3-CH ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	55.70	15.26	17.14
74	3-NO ₂	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	31.79	35.38	>100
70	4-CH ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	21.96	19.75	21.64
75	2-CH ₃	3-OCOCH ₂ CH ₂ NH ₂ - 4-OCH ₃	20.82	6.62	13.99

[0194] 从表 7 可知,本发明的化合物对肺癌细胞 A549、结肠癌细胞 HCT116、乳腺癌细胞 MDA-MB-23 具有抑制活性,特别是对结肠癌细胞 HCT116,表现出良好的抗肿瘤活性。特别值得指出的是,部分化合物如 20、59、60 及 64 显示了较高、广谱的体外增殖抑制作用,这为开发为高效、新颖、特异性强的抗肿瘤药物奠定了基础,具有很好的开发价值。

[0195] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明方法的前提下,还可以做出若干改进和补充,这些改进和补充也应视为本发明的保护范围。