

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480010488.0

[51] Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100390149C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

[22] 申请日 2004. 7. 30

[21] 申请号 200480010488.0

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 30 [33] JP [31] 203508/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/011287 2004. 7. 30

[87] 国际公布 WO2005/012257 日 2005. 2. 10

[85] 进入国家阶段日期 2005. 10. 19

[73] 专利权人 协和发酵工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 太田义久 金井文彦 奈良真二  
神田裕 梅原浩司 盐津行正  
直江知树 清井仁 川岛惠子  
安藤宏美 深山干

[56] 参考文献

JP2 - 32059A 1990. 2. 1

US20020103229A1 2002. 8. 1

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 王 健

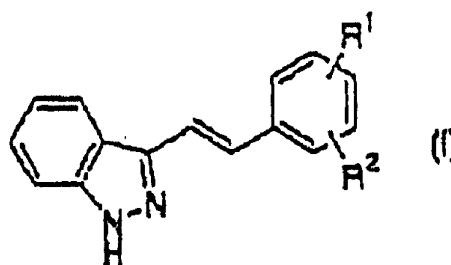
权利要求书 7 页 说明书 113 页

[54] 发明名称

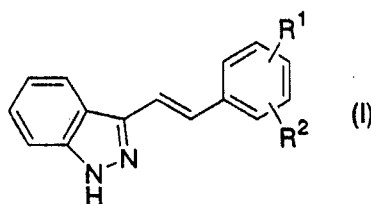
吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明提供用式(I) [式中  $R^1$  表示  $CONR^{1a}R^{1b}$  (式中  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  相同或不同, 表示氢原子, 取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳烷基或取代或非取代的杂环基, 或  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基) 等,  $R^2$  表示氢原子、 $CONR^{2a}R^{2b}$  (式中,  $R^{2a}$  及  $R^{2b}$  相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳烷基或取代或非取代的杂环基, 或  $R^{2a}$  及  $R^{2b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基)、 $NR^{2c}R^{2d}$  (式中,  $R^{2c}$  及  $R^{2d}$  表示相同或不同, 表示氢原子, 取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷基酰基、取代或非取代的芳酰基、取代或非取代的杂芳酰基、取代或非取代的芳烷基、取代或非取代的低级烷基磺酰或取代或非取代的芳基磺酰)] 所表示的吡啶衍生物或其药理学所容许的盐。



1 以式(I)所表示的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐,



式中  $R^1$  表示  $\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$ , 式中  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  相同或不同, 表示氢原子、可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基、可以用选自下述取代基组 B 的 1-3 个取代基进行取代的芳基、可以用选自下述取代基组 B 的 1-3 个取代基进行取代的芳烷基或可以用选自下述取代基组 B 的 1-3 个取代基进行取代的杂环基, 或  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  和邻接的氮原子一起形成可以用选自下述取代基组 B 的 1-3 个取代基进行取代的杂环基,

或  $R^1$  表示  $\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ , 式中,  $R^{1c}$  表示可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基磺酰基、或可以用选自下述取代基组 B 的 1-3 个取代基进行取代的芳基磺酰基,  $R^{1d}$  表示氢原子或可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基,

$R^2$  表示氢原子、卤素、可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基、或可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基,

取代基组 A 由下述 (A-1) ~ (A-12) 构成,

- (A-1) 羟基、
- (A-2) 氧(代)、
- (A-3) 羧基、
- (A-4)  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、
- (A-5)  $\text{C}_{1-10}$  烷氧羰基、
- (A-6) 芳基磺酰基、

(A-7) 杂芳酰基、

(A-8) 可以用 1~3 个取代基进行取代的芳基, 该取代芳基中的取代基为羧基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、亚甲二氧基、亚乙二氧基,

(A-9) 可以用 1~3 个取代基进行取代的杂环基, 该取代杂环基中的取代基为  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷酰基, 该取代杂环基为取代脂环式杂环基的场合, 该取代基也可以是氧(代),

(A-10)  $NR^{6a}R^{6b}$ , 式中,  $R^{6a}$  及  $R^{6b}$  相同或不同, 表示氢原子, 可以用 1~3 个取代基进行取代的  $C_{1-10}$  烷基且该取代基为卤素、羟基、 $C_{1-10}$  烷氧基, 或可以用 1~3 个取代基进行取代的  $C_{1-8}$  烷酰基且该取代基为卤素、羟基、 $C_{1-10}$  烷氧基、芳基; 或者  $R^{6a}$  及  $R^{6b}$  和邻接的氮原子一起形成杂环基,

(A-11)  $CONR^{7a}R^{7b}$ , 式中,  $R^{7a}$  及  $R^{7b}$  分别与上述的  $R^{6a}$  及  $R^{6b}$  的意义相同),

(A-12)  $C_{1-10}$  烷氧基  $C_{1-10}$  烷氧基,

取代基组 B 由下述 (B-1) ~ (B-22) 构成

(B-1) 卤素、

(B-2) 羟基、

(B-3) 硝基、

(B-4) 氰基、

(B-5) 甲酰基、

(B-6) 羧基、

(B-7)  $C_{1-10}$  烷氧羰基、

(B-8) 可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基取代的  $C_{1-10}$  烷基,

(B-9) 可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基取代的  $C_{1-10}$  烷氧基,

(B-10) 可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基取代的  $C_{1-8}$  烷酰基,

(B-11) 可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基取代的  $C_{1-10}$  烷基磺酰基,

(B-12) 取代或非取代的芳酰基, 该取代芳酰基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

(B-13) 取代或非取代的杂芳酰基、且该取代杂芳酰基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

(B-14) 取代或非取代的芳基, 该取代芳基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

(B-15) 取代或非取代的杂环基, 该取代杂环基中的取代基为取代数 1~3 的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-8}$  烷酰基,

(B-16)  $NR^{8a}R^{8b}$ , 式中,  $R^{8a}$  及  $R^{8b}$  相同或不同, 表示氢原子、单或二  $C_{1-10}$  烷基氨基羰基、

可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基进行取代的  $C_{1-10}$  烷基,

可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基进行取代的  $C_{1-8}$  烷酰基,

可以用选自取代基组 A 的 1~3 个取代基进行取代的  $C_{1-10}$  烷氧基羰基,

取代或非取代的芳基, 该取代芳基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

取代或非取代的芳酰基, 该取代芳酰基中的取代基取代数 1~3 的

卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

或取代或非取代的脂环式杂环羰基, 该取代脂环式杂环羰基中的取代基为取代数 1~3 的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、 $C_{1-8}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

或  $R^{8a}$  及  $R^{8b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基, 和该邻接的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基为取代数 1~3 的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、 $C_{1-8}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

(B-17)  $\text{CONR}^{9a}\text{R}^{9b}$ , 式中,  $R^{9a}$  及  $R^{9b}$  分别与上述的  $R^{8a}$  及  $R^{8b}$  意义相同,

(B-18) 取代或非取代的芳基磺酰基, 该取代芳基磺酰基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基,

(B-19) 取代或非取代的  $C_{4-8}$  环烯基, 该取代环烯基中的取代基为取代数 1~3 的氨基、氧(代)、单或二  $C_{1-10}$  烷基氨基、取代或非取代的杂环基且该取代杂环基中的取代基为取代数 1~3 的卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 羧基,  $C_{1-8}$  烷酰基,  $C_{1-10}$  烷氧羰基, 芳烷基, 芳酰基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基、且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基, 取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基、且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代

数 1~3 的羟基，

(B-20) 取代或非取代的脂环式杂环羰基，该取代脂环式羰基中的取代基为取代数 1~3 的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、 $C_{1-8}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷基且该取代  $C_{1-10}$  烷基中的取代基为取代数 1~3 的羟基，取代或非取代的  $C_{1-10}$  烷氧基且该取代  $C_{1-10}$  烷氧基中的取代基为取代数 1~3 的羟基，

取代杂环基为取代脂环式杂环基的场合的该取代基，以及与和邻接的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基除了上述的 (B-1) ~ (B-20) 外，还可以是下面的 (B-21) 或 (B-22)，

(B-21) 氧(代)

(B-22)  $-O(CR^{10a}R^{10b})_nO-$ ，式中， $R^{10a}$  及  $R^{10b}$  相同或不同，表示氢原子、 $C_{1-10}$  烷基， $n$  表示 2 或 3，末端的 2 个氧原子在和邻接的氮原子一起形成的取代杂环基上的同一个碳原子上结合，

芳基、芳酰基、芳基磺酰基及芳烷基的芳基部分是苯基、萘基、茚基或蒽基，

芳烷基的烷撑部分是从和从直链或支链状的  $C_{1-10}$  烷基中除去一个氢原子的基团，

杂环基为芳香族杂环基或脂环式杂环基，芳香族杂环基为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、引哚基、引唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、嘌呤基或香豆素基；脂环式杂环基为吡咯烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、哌啶基、1,2-二氢吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、二氧戊环基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹喔啉基、八氢喹啉基、引哚满基或异二氢氮杂茚基，

杂芳酰基的杂芳基部分与上述芳香族杂环基意义相同，

脂环式杂环羰基中的脂环式杂环基部分与前述脂环式杂环基意义相同，和邻接的氮原子一起形成的杂环基为吡咯烷基、吡咯烷酮基、1-哌啶基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、高哌啶基、高哌嗪基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、异二氢氮杂茛基。

2 权利要求 1 所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐，其中  $R^1$  为  $\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ，式中， $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  分别与上述意义相同， $R^2$  为氢原子或可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基。

3 权利要求 1 所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐，其中  $R^1$  为  $\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ ，式中， $R^{1c}$  及  $R^{1d}$  分别与上述意义相同， $R^2$  为可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基。

4 权利要求 1 所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐，其中  $R^1$  为  $\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ，式中， $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  分别与上述意义相同， $R^2$  为卤素或可以用选自下述取代基组 A 的 1-3 个取代基进行取代的  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

5 权利要求 1 所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐，其中  $R^1$  为  $\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$ ，式中， $R^{1c}$  及  $R^{1d}$  分别与上述意义相同， $R^2$  为氢原子。

6 一种医药，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

7 一种抗肿瘤剂，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

8 一种造血系统肿瘤治疗剂，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

9 一种白血病治疗剂，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

10 一种骨髓瘤或淋巴瘤治疗剂，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

11 一种实体癌治疗剂，其含有作为有效成分的权利要求 1~5 任意一项所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

12 一种乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、

胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、咽喉癌、骨肉瘤、黑素瘤或脑肿瘤的治疗剂，其含有作为有效成分的权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

13 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造抗肿瘤剂中的使用。

14 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造造血系统肿瘤治疗剂中的使用。

15 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造白血病治疗剂中的使用。

16 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造骨髓瘤或淋巴瘤治疗剂中的使用。

17 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造实体癌治疗剂中的使用。

18 权利要求1~5任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、咽喉癌、骨肉瘤、黑素瘤或脑肿瘤的治疗剂中的使用。

## 吲唑衍生物

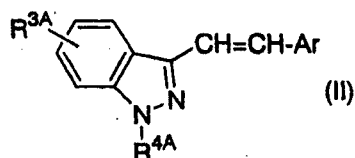
### 技术领域

本发明涉及具有抗肿瘤活性等的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

### 背景技术

作为吲唑衍生物，已知有各种各样的化合物[特开平 2-32059; W001/53268 ; W002/10137 ; Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 第7卷, 957-959 页(1978 年)]。

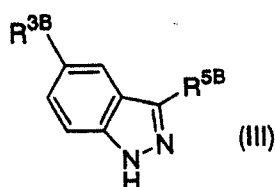
特开平 2-32059 中，公开了以式 (II)



{式中,  $R^{3A}$  表示氢原子、硝基、 $NR^{3A1}R^{3A2}$  [式中,  $R^{3A1}$  及  $R^{3A2}$  相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基(该低级烷基的碳原子数为 1~6), 低级烷酰基(该低级烷酰基的碳原子数为 1~6)等],  $R^{4A}$  表示氢原子等, Ar 表示吡啶基、取代或非取代的 2-氧代 Chromenyl [2-氧代 Chromenyl 在其苯环上与乙烯基(-CH=CH-)结合, 2-氧代 Chromenyl 上的取代基为碳原子数 1~6 的低级烷基或碳原子数 1~6 的低级烷氧基]或是取代或非取代的苯基[该取代苯基上的取代基  $Q^{5A1}$ 、 $Q^{5A2}$  及  $Q^{5A3}$  相同或不同, 表示氢原子、卤素、硝基、亚硝基、羟基、羧基、碳原子数 1~6 的低级烷基、碳原子数 1~6 的低级烷氧基、碳原子数 1~6 的低级烷氧羰基、 $NR^{5A1}R^{5A2}$  (式中,  $R^{5A1}$  及  $R^{5A2}$  与上述的  $R^{3A1}$  及  $R^{3A2}$  意义相同)或  $O(CH_2)_{nd}NR^{5A3}R^{5A4}$  (式中, nd 表示 1~6 的整数,  $R^{5A3}$  及  $R^{5A4}$  与上述的  $R^{3A1}$  及  $R^{3A2}$  意义相同), 或  $Q^{5A1} \sim Q^{5A3}$  的任意 2 个一起表示 -O( $CR^{5A5}R^{5A6}$ )O- (式中, 末端的 2 个氧原子分别在苯基上相邻的碳原子上与苯基结合,  $R^{5A5}$  及  $R^{5A6}$  相同或不同, 表示氢原子或碳原子数 1~6

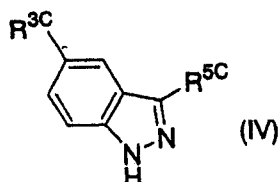
的低级烷基, 或  $R^{5A5}$  和  $R^{5A6}$  一起形成碳原子数 4 或 5 的亚烷基)。但是, 该取代苯基的取代基  $Q^{5A1}$ 、 $Q^{5A2}$  及  $Q^{5A3}$ , 不是同时都为氢原子]] 所表示的化合物。

W001/53268 中公开了具有细胞分化抑制作用, 以式 (III)



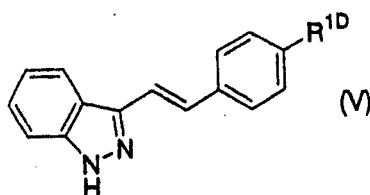
[式中,  $R^{5B}$  表示  $CH=CH-R^{5B1}$  (式中,  $R^{5B1}$  表示取代或非取代的烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的杂环基等),  $R^{3B}$  表示烷基、芳基、 $CH=CH-R^{5B2}$  (式中,  $R^{5B2}$  表示取代或非取代的芳基、取代或非取代的杂芳基等)] 所表示的化合物。

W002/10137 中公开了具有 c-jun N 末端激酶 (c-jun N-terminal Kinase, JNK) 阻碍活性, 以式 (IV)



[式中,  $R^{5C}$  表示  $CH=CH-R^{5C1}$  (式中,  $R^{5C1}$  表示取代或非取代的芳基、取代或非取代的杂芳基等),  $R^{3C}$  表示卤素、羟基、氨基等] 所表示的化合物。

另外, 文献 [Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 第 7 卷, 957-959 页 (1978 年)] 中公开了以式 (V)



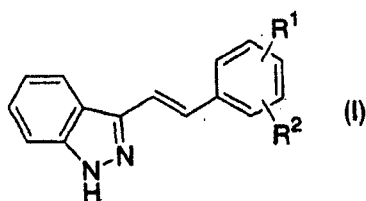
(式中,  $R^{1d}$  表示甲氧基或硝基) 所表示的化合物。

## 发明内容

本发明的目的是提供作为抗肿瘤剂有用的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

本发明涉及以下的 (1) ~ (24)。

(1) 以式 (I)



[式中  $R^1$  表示  $\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$  (式中  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳烷基或取代或非取代的杂环基, 或  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基) 或  $\text{NR}^{1c}\text{R}^{1d}$  (式中,  $R^{1c}$  表示取代或非取代的低级烷基磺酰基或取代或非取代的芳基磺酰基,  $R^{1d}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基),

$R^2$  表示氢原子、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、低级烷氧羰基、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的低级烷酰基、 $\text{CONR}^{2a}\text{R}^{2b}$  (式中,  $R^{2a}$  及  $R^{2b}$  相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳烷基或取代或非取代的杂环基, 或  $R^{2a}$  及  $R^{2b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基) 或  $\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$  (式中,  $R^{2c}$  及  $R^{2d}$  表示相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的芳酰基、取代或非取代的杂芳酰基、取代或非取代的芳烷基、取代或非取代的低级烷基磺酰基或取代或非取代的芳基磺酰基)] 所表示的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(2) 上述 (1) 所记载的吲唑衍生物或其药理学所容许的盐, 其中  $R^1$  为  $\text{CONR}^{1a}\text{R}^{1b}$  (式中,  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  分别与上述意义相同),  $R^2$  为氢原子或取代或非取代的低级烷氧基。

(3) 上述(1)所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐, 其中  $R^1$  为  $NR^{1c}R^{1d}$  (式中,  $R^{1c}$  及  $R^{1d}$  分别与上述意义相同),  $R^2$  为取代或非取代的低级烷氧基。

(4) 上述(1)所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐, 其中  $R^1$  为  $CONR^{1a}R^{1b}$  (式中,  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  分别与上述意义相同),  $R^2$  为卤素或取代或非取代的低级烷基。

(5) 上述(1)所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐, 其中  $R^1$  为  $NR^{1c}R^{1d}$  (式中,  $R^{1c}$  及  $R^{1d}$  分别与上述意义相同),  $R^2$  为氢原子。

(6) 一种医药, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(7) 一种抗肿瘤剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(8) 一种造血系统肿瘤治疗剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(9) 一种白血病治疗剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(10) 一种骨髓瘤或淋巴瘤治疗剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(11) 一种实体癌治疗剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(12) 一种乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、咽喉癌、骨肉瘤、黑素瘤或脑肿瘤的治疗剂, 含有作为有效成分的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐。

(13) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造抗肿瘤剂中的使用。

(14) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造造血肿瘤治疗剂中的使用。

(15) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学

学所容许的盐在用于制造白血病治疗剂中的使用。

(16) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造骨髓瘤或淋巴瘤治疗剂中的使用。

(17) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造实体癌治疗剂中的使用。

(18) 上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐在用于制造乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、咽喉癌、骨肉瘤、黑素瘤或脑肿瘤的治疗剂中的使用。

(19) 一种肿瘤的治疗方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

(20) 一种造血系统肿瘤的治疗方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

(21) 一种白血病的处理方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

(22) 一种骨髓瘤或淋巴瘤的治疗方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

(23) 一种实体癌的治疗方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

(24) 一种乳腺癌、子宫癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、咽喉癌、骨肉瘤、黑素瘤或脑肿瘤的治疗方法,其特征为包括给与有效量的上述(1)~(5)任意一项所记载的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐的工序。

以下，将用通式(I)表示的化合物称为化合物(I)。关于其他式编号的化合物也是同样。

式(I)的各基团的定义中，

(i) 作为卤素，可举出氟、氯、溴、碘的各原子。

(ii) 作为低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧羰基及低级烷基磺酰基的低级烷基部分，可举出，例如，碳原子数为1到10的直链状、支链状、环状或这些组合形成的烷基，更具体而言，可举出，

(ii-a) 作为直链或支链状的低级烷基，可举出例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等，

(ii-b) 作为环状的低级烷基，可举出例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、降金刚烷基(noradamantyl)、金刚烷基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.0]辛基、二环[3.3.1]壬基等，

(ii-c) 作为直链或支链状和环状的组合形成的低级烷基，可举出，例如环丙甲基、环戊甲基、环辛甲基等，

(iii) 芳烷基的烷撑部分，在上述低级烷基的定义中，和从(ii-a)的直链或支链状的低级烷基中除去一个氢原子的基团意义相同。

(iv) 作为芳基、芳酰基、芳基磺酰基及芳烷基的芳基部分，可举出例如单环性或2个或更多个环稠合的稠环性的芳基，更具体而言，构成环的碳原子数为6到14的芳基，例如，苯基、萘基、蒽基、蒽基等。

(v) 作为低级烷酰基，可举出例如碳原子数为1~8的直链、支链状、环状或这些组合形成的低级烷酰基，更具体而言，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、环丙羰基、环丁羰基、环丙甲羰基、环戊羰基、环己羰基、1-甲基环丙羰基、环庚羰基等。

(vi) 作为杂环基，可举出例如芳香族杂环基、脂环式杂环基等，

作为芳香族杂环基,可举出例如单环性或2个或更多个环稠合的稠环性芳香族杂环基等,芳香族杂环基中所含有的杂原子的种类及数目没有特别的限定,例如含有1个、2个或更多个选自氮原子、硫原子及氧原子的杂原子都可以,更具体而言,构成环的原子数为5~14个的芳香族杂环基,可举出例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、引哚基、引唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、嘌呤基(purinyl)、香豆素基(coumarinyl)等,作为脂环式杂环基,可举出例如单环性或2个或更多个环稠合的稠环性脂环式杂环基等,脂环式杂环基中所含有的杂原子的种类及数目没有特别的限定,例如含有1个、2个或更多个选自氮原子、硫原子及氧原子的杂原子都可以,更具体而言,例如吡咯烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、哌啶基、1,2-二氢吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、吗啉基、硫代吗啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、二氧戊环基(dioxolanyl)、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹喔啉基、八氢喹啉基、引哚满基、异二氢氮杂茛萆基等。

(vii) 作为和邻接的氮原子一起形成的杂环基,可举出例如至少含有1个氮原子的5员或6员的单环性脂环式杂环基(该单环性脂环式杂环基,可以含有其他的氮原子、氧原子或硫原子),3~8员的环稠合的二环或三环性的至少含有1个氮原子的稠环性杂环基(该稠环性杂环基可以含有其他的氮原子、氧原子或硫原子)等,更具体而言,可举出吡咯烷基、吡咯烷酮基(pyrrolidonyl)、1-哌啶基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、高哌啶基(homopiperidino)、高哌嗪基(homopiperazinyl)、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢引哚基、异二氢氮杂茛萆基等。

(viii) 杂芳酰基的杂芳基部分与上述杂环基(vi)中的芳香族杂环基意义相同。

(ix) 作为取代低级烷基、取代低级烷氧基、取代低级烷基磺酰基及取代低级烷酰基中的取代基，同一个或不同，可举出例如取代数 1~3 的

(ix-a) 羟基、

(ix-b) 氧(代)、

(ix-c) 羧基、

(ix-d) 低级烷氧基、

(ix-e) 低级烷氧羰基、

(ix-f) 芳基磺酰基、

(ix-g) 杂芳酰基、

(ix-h) 取代或非取代的芳基(该取代芳基中的取代基为，例如取代数 1~3 的羧基、低级烷氧羰基、亚甲二氧基、亚乙二氧基等)、

(ix-i) 取代或非取代的杂环基[该取代杂环基中的取代基(ix-ia)为，例如取代数 1~3 的低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基等，该取代杂环基为取代脂环式杂环基的场合，该取代基也可以是氧(代)]，

(ix-j)  $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$  [式中， $\text{R}^{6a}$  及  $\text{R}^{6b}$  相同或不同，表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、(该低级取代烷基中的取代基为，例如取代数 1~3 的卤素、羟基、低级烷氧基等)或取代或非取代的低级烷酰基(该取代低级烷酰基中的取代基为，例如取代数 1~3 的卤素、羟基、低级烷氧基、芳基等)，或者  $\text{R}^{6a}$  及  $\text{R}^{6b}$  和邻接的氮原子一起形成杂环基，

(ix-k)  $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$  (式中， $\text{R}^{7a}$  及  $\text{R}^{7b}$  分别与上述的  $\text{R}^{6a}$  及  $\text{R}^{6b}$  的意义相同)，

(ix-l) 低级烷氧基低级烷氧基等。

在取代低级烷基、取代低级烷氧基、取代低级烷基磺酰基及取代低级烷酰基中的取代基的定义(ix)中，卤素与上述的(i)意义相同，低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧羰基及低级烷氧基低级烷氧基的低级烷基部分与上述的(ii)意义相同，低级烷氧基低级烷氧基的烷撑部分与上述低级烷基的定义中，从(ii-a)直链或支链状的低级烷基

中除去一个氢原子的基团意义相同，芳基及芳基磺酰基的芳基部分与上述的 (iv) 意义相同，低级烷酰基与上述 (v) 意义相同，杂环基与上述 (vi) 意义相同，和邻接氮原子一起形成的杂环基与上述的 (vii) 意义相同，杂芳酰基与上述的 (viii) 意义相同。

(x) 作为取代芳基、取代芳酰基、取代芳烷基、取代芳基磺酰基、取代杂芳酰基、取代杂环基及和邻接氮原子一起形成的杂环基中的取代基，同一或不同，可举出例如取代数 1~3 的，

(x-a) 卤素、

(x-b) 羟基、

(x-c) 硝基、

(x-d) 氰基、

(x-e) 甲酰基、

(x-f) 羧基、

(x-g) 低级烷氧羰基、

(x-h) 取代或非取代的低级烷基[该取代低级烷基中的取代基与上述的 (ix) 意义相同]，

(x-i) 取代或非取代的低级烷氧基[该取代低级烷氧基中的取代基与上述的 (ix) 意义相同]，

(x-j) 取代或非取代的低级烷酰基[该取代低级烷酰基中的取代基与上述的 (ix) 意义相同]，

(x-k) 取代或非取代的低级烷基磺酰基[该取代低级烷基磺酰基中的取代基与上述的 (ix) 意义相同]，

(x-l) 取代或非取代的芳酰基[该取代芳酰基中的取代基 (x-la) 为，例如取代数 1~3 的卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的低级烷基(该取代低级烷基中的取代基为，例如取代数 1~3 的羟基等)，取代或非取代的低级烷氧基(该取代低级烷氧基中的取代基为，例如取代数 1~3 的羟基等)等]，

(x-m) 取代或非取代的杂芳酰基[该取代杂芳酰基中的取代基与

上述的 (x-1a) 意义相同],

(x-n) 取代或非取代的芳基 [该取代芳基中的取代基与上述的 (x-1a) 意义相同],

(x-o) 取代或非取代的杂环基 [该取代杂环基中的取代基与上述的 (ix-ia) 意义相同],

(x-p)  $\text{NR}^{8a} \text{R}^{8b}$  {式中,  $\text{R}^{8a}$  及  $\text{R}^{8b}$  相同或不同, 表示氢原子、单或二低级烷基氨基羰基、取代或非取代的低级烷基 [该取代低级烷基中的取代基与上述 (ix) 意义相同], 取代或非取代的低级烷酰基 [该取代低级烷酰基中的取代基与上述 (ix) 意义相同], 取代或非取代的低级烷氧羰基 [该取代低级烷氧羰基中的取代基与上述 (ix) 意义相同], 取代或非取代的芳基 [该取代芳基中的取代基与上述 (x-1a) 意义相同], 取代或非取代的芳酰基 [该取代芳酰基中的取代基与上述 (x-1a) 意义相同] 或取代或非取代的脂环式杂环羰基 [该取代脂环式杂环羰基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的低级烷基 (该取代低级烷基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的羟基等), 取代或非取代的低级烷氧基 (该取代低级烷氧基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的羟基等) 等], 或  $\text{R}^{8a}$  及  $\text{R}^{8b}$  和邻接的氮原子一起形成取代或非取代的杂环基 [和该邻接的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的低级烷基 (该取代低级烷基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的羟基等), 取代或非取代的低级烷氧基 (该取代低级烷氧基中的取代基为, 例如取代数 1~3 的羟基等) 等] }],

(x-q)  $\text{CONR}^{9a} \text{R}^{9b}$  (式中,  $\text{R}^{9a}$  及  $\text{R}^{9b}$  分别与上述的  $\text{R}^{8a}$  及  $\text{R}^{8b}$  意义相同),

(x-r) 取代或非取代的芳基磺酰基 [该取代芳基磺酰基中的取代基与上述的 (x-1a) 意义相同],

(x-s) 取代或非取代的低级环烯基 {该取代环烯基中的取代基可举出, 例如取代数 1~3 的氨基、氧(代)、单或二低级烷基氨基、取代

或非取代的杂环基[该取代杂环基中的取代基与上述的(x-1a)意义相同]等},

(x-t)取代或非取代的脂环式杂环羰基[该取代脂环式羰基中的取代基为,例如取代数1~3的卤素、羟基、氧(代)、氨基、硝基、氰基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、芳烷基、芳酰基、取代或非取代的低级烷基(该取代低级烷基中的取代基为,例如取代数1~3的羟基等),取代或非取代的低级烷氧基(该取代低级烷氧基中的取代基为,例如取代数1~3的羟基等)等]等。

取代杂环基为取代脂环式杂环基的场合的该取代基,以及与和邻接的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基除了上述的(x-a)~(x-t)外,还可以是下面的(x-u)或(x-v)。

(x-u)氧(代)

(x-v)-O(CR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>)<sub>n</sub>O-(式中,R<sup>10a</sup>及R<sup>10b</sup>相同或不同,表示氢原子、低级烷基等,n表示2或3,末端的2个氧原子在和邻接的氮原子一起形成的取代杂环基上的同一个碳原子上结合),

取代芳基、取代芳酰基、取代芳烷基、取代芳基磺酰基、取代杂芳酰基、取代杂环基及和邻接的氮原子一起形成的取代杂环基中的取代基的定义(x)中,卤素与上述(i)意义相同,低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、单或二低级烷基氨基及单或二低级烷基氨基羰基的低级烷基部分与上述(ii)意义相同,二低级烷基氨基及二低级烷基氨基羰基的2个低级烷基部分可以是相同的也可以是不同的,芳烷基的烷撑部分与上述(iii)意义相同,芳基,芳烷基、芳酰基及芳基磺酰基的芳基部分与上述(iv)意义相同,低级烷酰基与上述(v)意义相同,杂环基与上述(vi)意义相同,和邻接的氮原子一起形成的杂环基与上述(vii)意义相同,杂芳酰基中的杂芳基部分与上述(viii)意义相同,脂环式杂环羰基中的脂环式杂环基部分与上述的杂环基(vi)中的脂环式杂环基意义相同,作为低级环烯基,可举出例如碳原子数4到8的环烯基,更具体而言,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

作为化合物(I)的药理学所容许的盐,可举出药理学所容许的酸加成盐、金属盐、铵盐、有机胺加成盐、氨基酸加成盐等。作为酸加成盐,可举出盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐等的无机酸盐,乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等的有机酸盐;作为金属盐,可举出钠盐、钾盐等的碱金属盐,镁盐、钙盐等的碱土金属盐,铝盐、锌盐等;作为铵盐,可举出铵、四甲基铵等的盐;作为有机胺加成盐,可举出吗啉、哌啶等的加成盐;作为氨基酸加成盐,可举出赖氨酸、甘氨酸、苯基丙氨酸等的加成盐。

造血系统肿瘤,指例如血细胞等中的肿瘤,作为基于这些的病态,具体而言可举出慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病等的白血病、多发性骨髓瘤等的骨髓瘤、淋巴瘤等。

下面,就化合物(I)的制造方法进行说明。

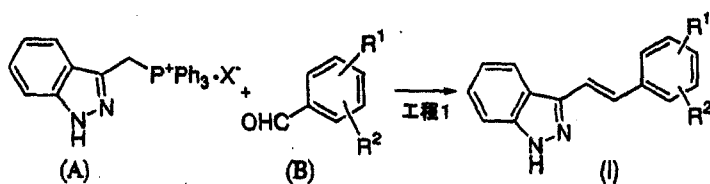
再有,以下所记载的反应工序、构造式、表等中的Me、Et、Pr、<sup>i</sup>Pr、<sup>i</sup>Bu、<sup>t</sup>Bu、Ph分别表示甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、苯基。另外,以下所记载的反应工序中的各基团的定义,只要没有特别指出,与上述的各个基团的定义相同。

再有,在以下所示的制造法中,已经定义的基团在实施方法的条件下变化,或在实施方法中不适合的场合,根据使用在有机化学中常用的保护基的导入及脱离方法(例如,Protective Group in Organic Synthesis,第3版,T.W.Greene 著,John Wiley & Sons Inc.,1999年)等,可以得到目的化合物。再有,也可以根据需要变化取代基的导入等反应工序的顺序。

化合物(I)可按照以下的反应工序制造。

#### 制造法 1

化合物(I)可从根据已知的方法[例如,J. Org. Chem. 第52卷,19页(1987年);Can. J. Chem.,第51卷,792页(1973年)]得到的化合物(A),按照下面的工序制造。



(式中, X 表示氯、溴、碘的各原子,  $R^1$  及  $R^2$  分别与上述的意义相同)

### 工序 1

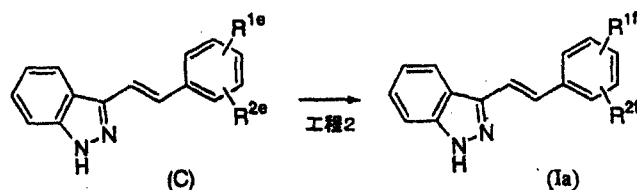
通过使化合物 (A) 在甲醇、乙醇、四氢呋喃 (THF)、N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等的溶剂中或其混合溶剂中, 在碱存在下, 和化合物 (B) 反应, 可获得化合物 (I)。

作为碱, 可用碳酸钾、叔丁氧钾、氢氧化钠等。相对于化合物 (A), 化合物 (B) 及碱分别优选 1~10 当量。反应通常在 0~100℃ 之间进行, 1~72 小时结束。

### 制造法 2

化合物 (I) 中, 在  $R^1$  或  $R^2$  部分有特定官能团的化合物 (Ia), 可从按照制造法 1 或已知的方法 (例如, 参照特开平 2-32059) 可得到的在  $R^1$  或  $R^2$  部分有其他的官能团的化合物 (C), 通过下面的工序制造。

另外, 下面工序中与化合物 (Ia) 等所示的全部的化合物不都包含在化合物 (I) 的范围内, 为方便用化合物 (Ia) 表示。再有, 下面的工序 2-1~2-5 中尽管有用化合物 (C) 表示的化合物, 但也有包含在化合物 (I) 中的化合物。



(式中,  $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{2e}$  及  $R^{2f}$ , 分别表示下面的各工序 2-1~2-5 中所定义的基团。但是, 在下面的各工序 2-1~2-5 中没有特别定义的

场合,  $R^{1e}$  及  $R^{1f}$  和  $R^1$ 、 $R^{2e}$  及  $R^{2f}$  和  $R^2$  意义相同)

### 工序 2-1

(工序 2-1 中  $R^{1e}$ 、 $R^{2e}$  中至少有 1 个为低级烷氧羰基,  $R^{1f}$ 、 $R^{2f}$  中至少有一个为羧基)

通过使化合物 (C) 在水中, 或水和甲醇、乙醇、THF 等的混合溶液中, 在氢氧化钠等碱或盐酸等酸的存在下, 进行水解, 可得到化合物 (Ia)。

相对于化合物 (C), 优选使用 0.1~10 当量的酸或碱。反应通常在 20~100℃ 进行, 1~24 小时结束。

### 工序 2-2

(工序 2-2 中  $R^{1e}$ 、 $R^{2e}$  中至少有 1 个为硝基,  $R^{1f}$ 、 $R^{2f}$  中至少有一个为氨基)

通过使化合物 (C) 在水中, 乙醇等溶剂中, 或其混合溶剂中或无溶剂, 在浓盐酸、乙酸等酸的存在下, 用锡、铁等还原剂处理, 或在水、甲醇、乙醇、THF、DMF 等溶剂中或其混合溶剂中, 在钨-碳、二氧化铂、阮内镍等催化剂存在下, 在氢气气氛或水合肼、甲酸铵等氢供给体存在下, 进行还原反应, 可得到化合物 (Ia)。

相对于化合物 (C), 优选使用 1~100 当量的浓盐酸、乙酸等酸, 优选使用 1~20 当量的锡、铁等还原剂。对于化合物 (C), 优选使用 0.5~100 重量%的催化剂、1~100 当量的氢供给体。反应通常在 0~100℃ 下进行, 1~72 小时结束。

### 工序 2-3

[工序 2-3 中  $R^{1e}$ 、 $R^{2e}$  中至少有 1 个为羧基,  $R^{1f}$ 、 $R^{2f}$  中至少有一个为  $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$  (式中,  $R^{10}$  及  $R^{11}$  分别与上述的  $R^{1a}$  及  $R^{1b}$  意义相同)]

通过使化合物 (C) 在二氯甲烷、THF、1, 4-二噁烷、DMF、N-甲基哌啶酮等的溶剂中或其混合溶剂中, 在二环己基碳化二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐、聚合物结合 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺、三苯膦/三氟甲烷磺酸酐等缩合剂、及 1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺等活化剂的存在下, 和以

$\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$  (式中,  $\text{R}^{10}$  及  $\text{R}^{11}$  分别与上述的意义相同) 所表示的化合物 (V) 反应, 可得到化合物 (Ia)。

相对于化合物 (C), 优选分别使用 1~20 当量的缩合剂、活化剂及化合物 (V)。反应通常在  $-20\sim 80^\circ\text{C}$  下进行, 30 分钟到 24 小时结束。再有根据化合物 (V) 的种类不同, 可以通过和活化剂混合调制成盐再用于反应。

#### 工序 2-4

[工序 2-4 中  $\text{R}^{1e}$ 、 $\text{R}^{2e}$  中至少有 1 个表示氨基,  $\text{R}^{1f}$ 、 $\text{R}^{2f}$  中至少有一个表示  $\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$  (式中,  $\text{R}^{12}$  表示取代或非取代的低级烷基或取代或非取代的芳基)]

在  $\text{R}^{12}$  的定义中, 低级烷基及芳基分别与上述的 (ii) 及 (iv) 意义相同。在取代低级烷基中的取代基及取代芳基中的取代基, 分别与上述的 (ix) 及 (x) 意义相同。

通过使化合物 (C) 在二氯甲烷、THF、1, 4-二噁烷、DMF、N-甲基哌啶酮等的溶剂中或其混合溶剂中, 在三乙胺、吡啶、p-二甲氨基吡啶、聚乙烯吡啶、4-吗啉代甲基聚苯乙烯、4-哌啶基聚苯乙烯等碱存在下, 和以  $\text{R}^{12}\text{SO}_2\text{Cl}$  (式中,  $\text{R}^{12}$  与上述的意义相同) 表示的化合物 (VI) 或以  $(\text{R}^{12}\text{SO}_2)_2\text{O}$  (式中,  $\text{R}^{12}$  与上述的意义相同) 表示的化合物 (VII) 反应, 可得到化合物 (Ia)。

对于化合物 (C), 优选分别使用 1~20 当量的碱、化合物 (VI) 或化合物 (VII)。反应通常在  $-20\sim 80^\circ\text{C}$  下进行, 30 分钟到 24 小时结束。

#### 工序 2-5

[工序 2-5 中  $\text{R}^{1e}$ 、 $\text{R}^{2e}$  中至少有 1 个表示含有卤素的取代基,  $\text{R}^{1f}$ 、 $\text{R}^{2f}$  中至少有一个表示含有羧基的取代基。这里卤素与上述 (i) 意义相同]

通过使化合物 (C) 在 THF 等溶剂中, 用氢氧化钠、正丁基锂等强碱处理后, 与气体或固体的二氧化碳等反应, 可得到化合物 (Ia)。

相对于化合物 (C), 优选使用 1~10 当量的强碱、1~200 当量的二氧化碳。反应通常在  $-80\sim 30^\circ\text{C}$  下进行, 1 到 24 小时结束。

化合物(I)及原料化合物中的  $R^1$  或  $R^2$  中含有的官能团的变换,除上述工序以外,也可用已知的其他方法[例如, Comprehensive Organic Transformation, R. C. larock 著, (1989 年)]进行。

通过将上述方法适当地组合实施,可得到在所希望的位置具有所希望的官能团的化合物(I)。

上述制造法中的生成物的分离和提纯,可将通常的有机合成中所用的方法,例如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、结晶化、各种色谱法等适当组合进行。另外,至于中间产物,也可以不进行特别提纯供给下一反应。

在化合物(I)中,虽然可存在立体异构体、几何异构体、或光学异构体这样的异构体,可能的异构体及该异构体的任意比例的混合物也可用于本发明或包括在本发明中。

在想取得化合物(I)的盐的场合,当化合物(I)可以盐的形式得到时可直接提纯,另外,在以游离的形式可以得到时将化合物(I)溶解或悬浮于适当的溶剂中,可加入酸或碱等以形成盐。

再有,化合物(I)或其药理学所容许的盐,虽有时以和水或各种溶剂的加成物的形式存在,但这些加成物也包含在本发明中。

以下,第1表中给出了本发明的化合物的具体的例子,但本发明的范围并不限于这些化合物。

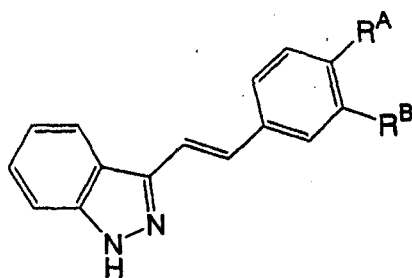


表 1

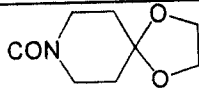
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                                                           | R <sup>B</sup>       | 盐   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|
| 1     | CONMe <sub>2</sub>                                                                                                       | H                    |     |
| 2     | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>                                                                    | H                    |     |
| 3     | CONHCH <sub>2</sub> Ph                                                                                                   | H                    |     |
| 4     | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe                                                                                  | H                    |     |
| 5     | CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe                                                                                 | H                    |     |
| 6     | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                                     | H                    |     |
| 7     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N      | NHSO <sub>2</sub> Me |     |
| 8     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N      | CONH <sub>2</sub>    |     |
| 9     | CON                                     | H                    |     |
| 10    | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  | H                    |     |
| 11    | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOMe                                                                               | H                    |     |
| 12    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N    | CONHMe               |     |
| 13    | CON  NCOMe                            | H                    |     |
| 14    | CONHMe                                                                                                                   | H                    |     |
| 15    | CONEt <sub>2</sub>                                                                                                       | H                    | HCl |
| 16    | CON                                   | H                    | HCl |
| 17    | CON  NCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu | H                    |     |
| 18    | CON  NH                               | H                    |     |
| 19    | CON  NCHO                             | H                    |     |

表 1 (续)

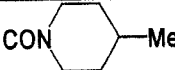
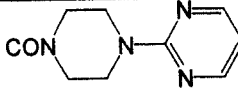
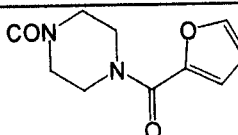
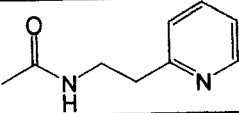
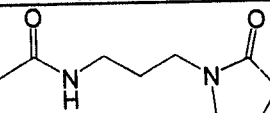
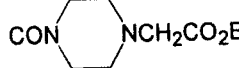
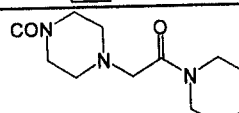
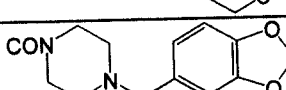
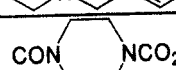
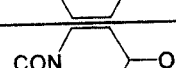
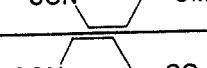
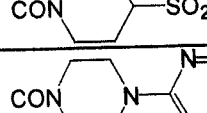
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup>       | 盐   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|
| 20    |    | H                    |     |
| 21    |    | H                    |     |
| 22    |    | H                    |     |
| 23    |    | H                    |     |
| 24    |    | H                    |     |
| 25    |    | H                    |     |
| 26    |   | H                    | HCl |
| 27    | H                                                                                   | NHSO <sub>2</sub> Me |     |
| 28    | H                                                                                   | NHSO <sub>2</sub> Ph | HCl |
| 29    |  | H                    |     |
| 30    |  | H                    |     |
| 31    |  | H                    |     |
| 32    |  | H                    |     |
| 33    |  | H                    | HCl |
| 34    |  | H                    | HCl |
| 35    |  | H                    | HCl |

表 1 (续)

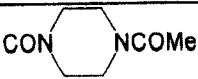
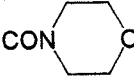
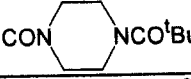
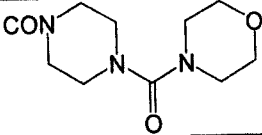
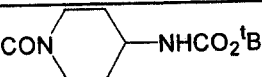
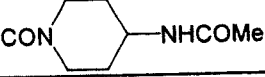
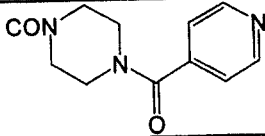
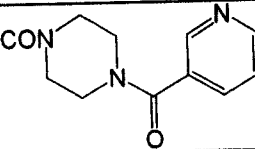
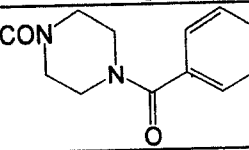
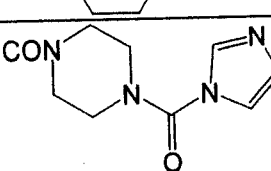
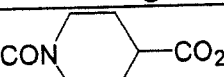
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup>                                                                     | 盐   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 36    | H                                                                                   |  | HCl |
| 37    | H                                                                                   |  | HCl |
| 38    | H                                                                                   | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOMe                                         | HCl |
| 39    |    | H                                                                                  |     |
| 40    |    | H                                                                                  |     |
| 41    |    | H                                                                                  |     |
| 42    |    | H                                                                                  |     |
| 43    |   | H                                                                                  |     |
| 44    |  | H                                                                                  |     |
| 45    |  | H                                                                                  |     |
| 46    |  | H                                                                                  |     |
| 47    |  | H                                                                                  |     |
| 48    |  | H                                                                                  |     |
| 49    |  | H                                                                                  |     |

表 1 (续)

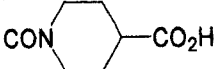
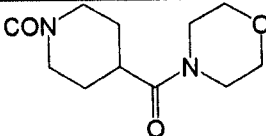
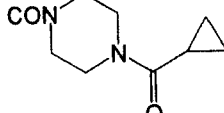
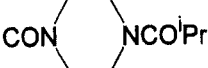
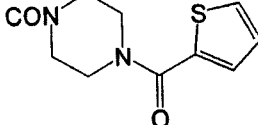
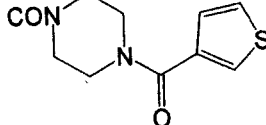
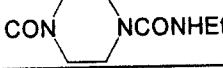
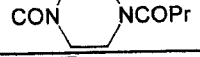
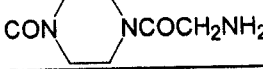
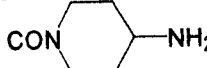
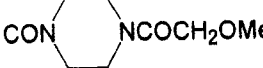
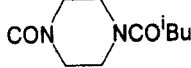
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                                              | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 50    |                            | H              |      |
| 51    |                            | H              |      |
| 52    | CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me                                                                      | H              |      |
| 53    | CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                                                       | H              |      |
| 54    |                            | OMe            |      |
| 55    |                            | H              |      |
| 56    |                            | H              |      |
| 57    |                          | H              |      |
| 58    |                          | H              |      |
| 59    |                          | H              |      |
| 60    |                          | H              |      |
| 61    |                          | H              | 2HCl |
| 62    | CONHCH <sub>2</sub> CON  | H              |      |
| 63    | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>                                                        | H              |      |
| 64    |                          | H              |      |
| 65    |                          | H              |      |
| 66    |                          | H              |      |

表 1 (续)

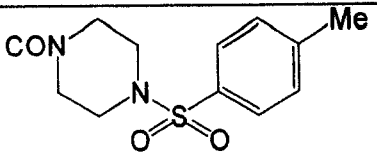
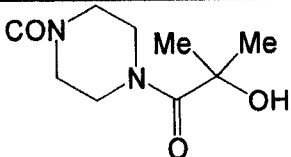
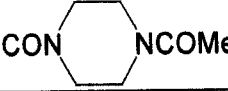
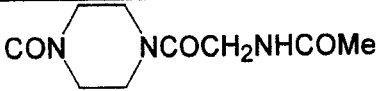
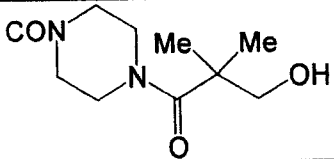
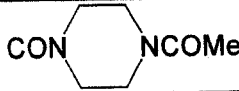
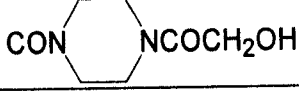
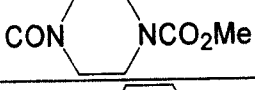
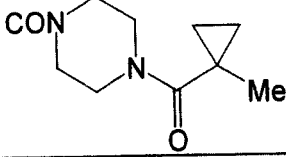
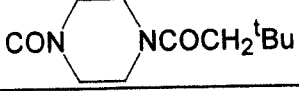
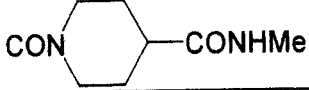
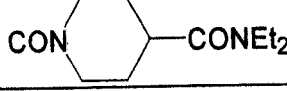
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|
| 67    |    | H              |     |
| 68    |    | H              |     |
| 69    |    | Cl             |     |
| 70    | CONHCH <sub>2</sub> CONHMe                                                          | H              |     |
| 71    |    | H              |     |
| 72    |  | H              |     |
| 73    |  | Me             |     |
| 74    |  | H              | HCl |
| 75    |  | H              | HCl |
| 76    |  | H              | HCl |
| 77    |  | H              |     |
| 78    |  | H              |     |
| 79    | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et                              | H              |     |
| 80    |  | H              |     |
| 81    |  | H              |     |

表 1 (续)

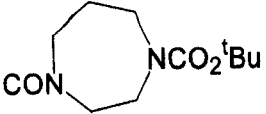
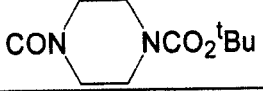
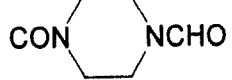
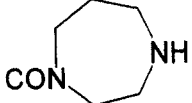
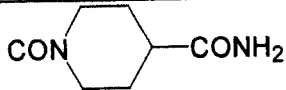
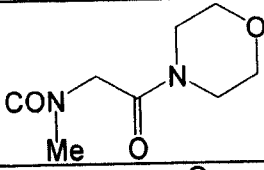
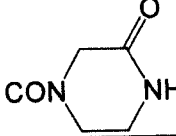
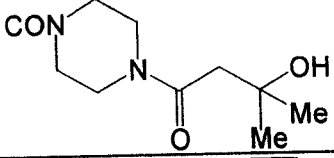
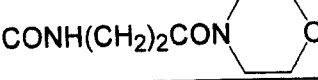
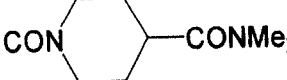
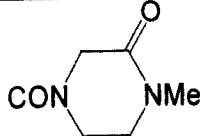
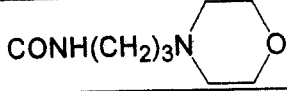
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 82    |    | H              |      |
| 83    |    | Cl             |      |
| 84    |    | Me             |      |
| 85    |    | H              | 2HCl |
| 86    |    | H              |      |
| 87    |    | H              |      |
| 88    |   | H              |      |
| 89    |  | H              |      |
| 90    |  | H              |      |
| 91    |  | H              |      |
| 92    |  | H              |      |
| 93    | $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CONEt}_2$                                          | H              |      |
| 94    | $\text{CONHCH}_2\text{CONEt}_2$                                                     | H              |      |
| 95    |  | Me             | 2HCl |
| 96    |  | H              |      |
| 97    |  | H              | 2HCl |

表 1 (续)

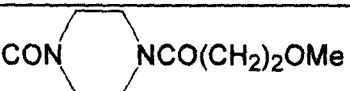
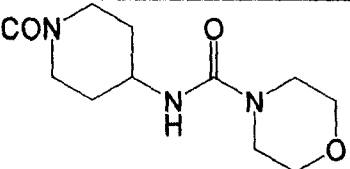
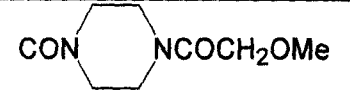
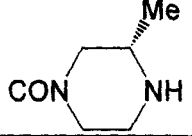
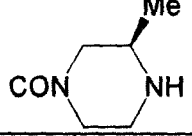
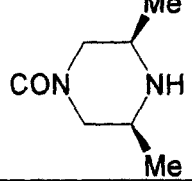
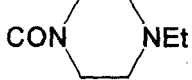
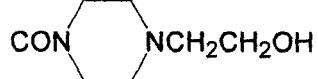
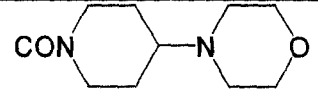
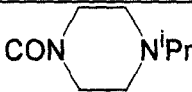
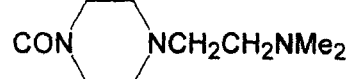
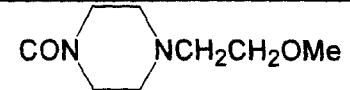
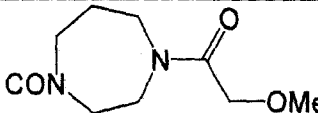
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 98    |    | H              |      |
| 99    |    | H              |      |
| 100   |    | Me             |      |
| 101   |    | H              | 2HCl |
| 102   |   | H              | 2HCl |
| 103   |  | H              | 2HCl |
| 104   |  | H              | 2HCl |
| 105   |  | H              |      |
| 106   |  | H              |      |
| 107   |  | H              | HCl  |
| 108   |  | H              | 2HCl |
| 109   |  | H              | HCl  |
| 110   | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHEt                                            | H              |      |
| 111   | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                 | H              | 2HCl |
| 112   | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe                                            | H              | HCl  |
| 113   |  | H              |      |

表 1 (续)

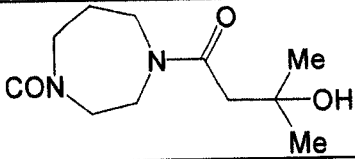
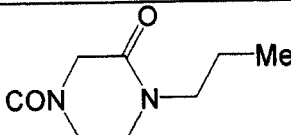
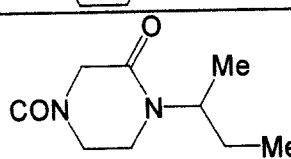
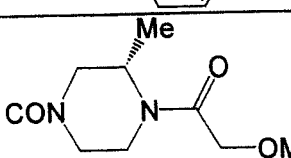
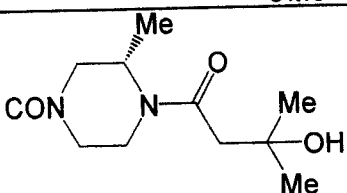
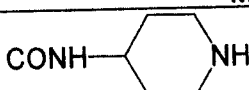
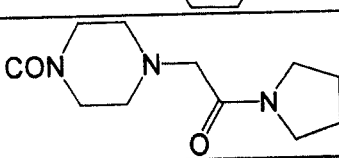
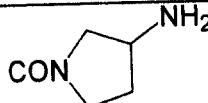
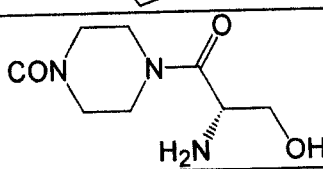
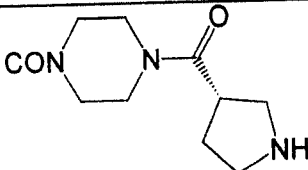
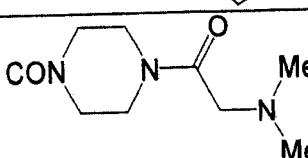
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 114   |    | H              |      |
| 115   |    | H              | HCl  |
| 116   |    | H              | HCl  |
| 117   |    | H              |      |
| 118   |   | H              | HCl  |
| 119   |  | H              | HCl  |
| 120   |  | H              | 2HCl |
| 121   |  | H              |      |
| 122   |  | H              | 2HCl |
| 123   |  | H              | 2HCl |
| 124   |  | H              | 2HCl |
| 125   |  | H              |      |

表 1 (续)

| 化合物编号 | R <sup>A</sup> | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|----------------|----------------|------|
| 126   |                | H              |      |
| 127   |                | H              |      |
| 128   |                | H              |      |
| 129   |                | H              | 2HCl |
| 130   |                | H              |      |
| 131   |                | H              | 2HCl |
| 132   |                | H              |      |
| 134   |                | H              | HCl  |
| 135   |                | H              | 2HCl |
| 136   |                | H              | HCl  |
| 137   |                | H              |      |
| 138   |                | H              |      |
| 139   |                | H              |      |

表 1 (续)

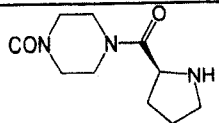
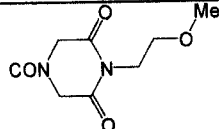
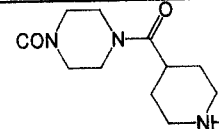
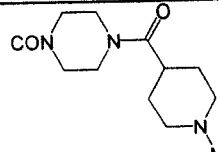
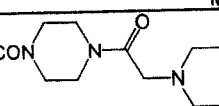
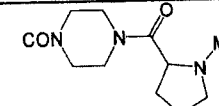
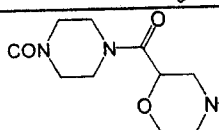
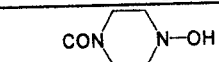
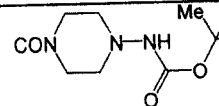
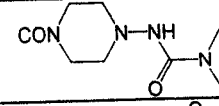
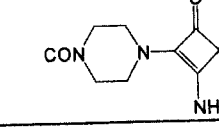
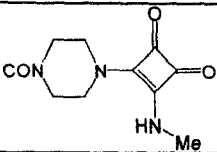
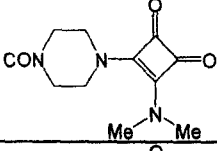
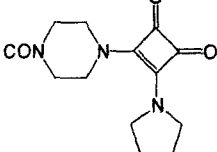
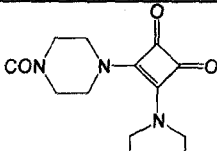
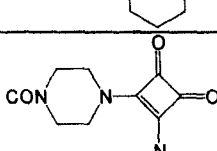
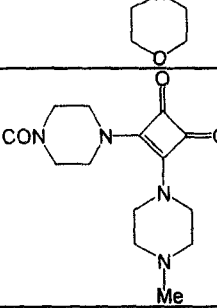
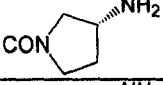
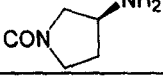
| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 140   |    | H              |      |
| 141   |    | H              |      |
| 142   |    | H              | 2HCl |
| 143   |    | H              |      |
| 144   |    | H              | 2HCl |
| 145   |  | H              |      |
| 146   |  | H              |      |
| 147   |  | H              |      |
| 148   |  | H              |      |
| 149   |  | H              |      |
| 150   |  | H              |      |
| 151   |  | H              |      |

表 1 (续)

| 化合物编号 | R <sup>A</sup>                                                                      | R <sup>B</sup> | 盐 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---|
| 152   |    | H              |   |
| 153   |    | H              |   |
| 154   |    | H              |   |
| 155   |    | H              |   |
| 156   |   | H              |   |
| 157   |  | H              |   |
| 158   |  | H              |   |
| 159   |  | H              |   |

下面，用试验例对化合物(I)的药理作用进行说明。

试验例：对白血病细胞株及实体癌细胞株细胞增殖抑制活性

用以下的方法实施了试验化合物对人急性骨髓性白血病细胞株 MV-4-11、ML-1、人慢性骨髓性白血病细胞株 K562 的细胞增殖抑制率(%)的测定。

在各细胞的培养中，使用了含 10%牛胎儿血清(Gibco 公司，产品

目录编号 10437-028) 及 1%青霉素/链霉素 (1:1) (Gibco 公司, 产品目录编号 15140-122) 的 Roswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI)1640 培养基 (Gibco 公司, 产品目录编号 11875-093)。将调制成  $7.5 \times 10^4$  个/mL 的 MV-4-11 细胞 (ML-1 细胞, K562 细胞为  $2.5 \times 10^4$  个/mL) 每 80  $\mu$ L 播种于 96 个微孔的板 (TC MICROWELL 96U plate) (Nalge Nunc 公司, 产品目录 163320), 在 37℃ 置于 5% 二氧化碳培养箱内培养 4 小时。作为空白, 也准备了只添加 80  $\mu$ L RPMI 培养基的孔。对于 MV-4-11 细胞、ML-1 细胞及 K562 细胞, 分别添加 20  $\mu$ L 最终浓度调整为 10  $\mu$ mol/L 的试验化合物的二甲亚砜 (DMSO) 溶液。对照物和空白的孔中分别添加 20  $\mu$ L 的 DMSO 使最终浓度为 0.1%。试验化合物添加后, 在 37℃ 置于 5% 二氧化碳培养箱内培养 72 小时。在加入用 RPMI 培养基稀释到 50% 的 WST-1 试药 {4-[3-(4-碘苯基)-2-(4-硝基苯基)-2H-5-四唑并]-1,3-苯二磺酸钠盐} (Roche Diagnostics K.K., 产品目录 1644807) 20  $\mu$ L, 在 37℃ 培养 2 小时后, 用微孔板分光光度计 SPECTRA max 340PC (Molecular Devices 公司) 测定 450nm (对照波长 690nm) 的吸光度。以没有添加试验化合物只添加 DMSO 的孔 (对照) 的值作为 100%, 以只有 RPMI 培养基的孔的值作为 0%, 算出加入试验化合物的孔的相对增殖率 (%), 从减去 100 该值的值作为试验化合物的细胞增殖抑制率 (%). 此值越大, 显示对于细胞的增殖抑制活性越强。

试验化合物对人大肠癌细胞株 Colo205 的细胞增殖抑制率 (%) 的测定按以下的方法实施。

在细胞的培养中, 使用了含 10% 牛胎儿血清 (Gibco 公司, 产品目录编号 10437-028) 及 1% 青霉素/链霉素 (1:1) (Gibco 公司, 产品目录编号 15140-122) 的 Roswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI)1640 培养基 (Gibco 公司, 产品目录编号 11875-093)。将调制成  $1.25 \times 10^4$  个/mL 的 Colo205 细胞每 80  $\mu$ L 播种于 96 微孔板 (TC MICROWELL 96F plate) (Nalge Nunc 公司, 产品目录 167008), 在 37℃ 置于 5% 二氧化碳培养箱内培养 24 小时。作为空白, 也准备了

只添加 80  $\mu\text{L}$  RPMI 培养基的孔。相对于 Colo205 细胞, 添加 20  $\mu\text{L}$  使最终浓度调整为 10  $\mu\text{mol/L}$  的试验化合物的二甲亚砜 (DMSO) 溶液。对照物和空白的孔中分别添加 20  $\mu\text{L}$  的 DMSO 使最终浓度为 0.1%。试验化合物添加后, 在 37 $^{\circ}\text{C}$  置于 5% 二氧化碳培养箱内培养 72 小时。以下, 用和上述的白血病细胞株同样的方法求出细胞增殖抑制率 (%)。

各细胞增殖抑制率 (%) 的结果如第 2 表所示。

表 2

| 化合物 | MV-4-11 (%)<br>(10 $\mu\text{mol/L}$ ) | ML-1 (%)<br>(10 $\mu\text{mol/L}$ ) | K562 (%)<br>(10 $\mu\text{mol/L}$ ) | Colo205 (%)<br>(10 $\mu\text{mol/L}$ ) |
|-----|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 1   | 98                                     | 93                                  | 95                                  | -                                      |
| 7   | 97                                     | 97                                  | 98                                  | 89                                     |
| 8   | 95                                     | 84                                  | 95                                  | -                                      |
| 9   | 91                                     | 90                                  | 98                                  | -                                      |
| 10  | 91                                     | 83                                  | 99                                  | 41                                     |
| 13  | 94                                     | 90                                  | 99                                  | -                                      |
| 14  | 76                                     | 84                                  | 98                                  | -                                      |
| 15  | 91                                     | 94                                  | 100                                 | 92                                     |
| 16  | 89                                     | 97                                  | 94                                  | -                                      |
| 18  | 98                                     | 76                                  | 91                                  | 85                                     |
| 19  | 97                                     | 89                                  | 78                                  | 89                                     |
| 27  | 94                                     | 77                                  | 55                                  | 80                                     |
| 32  | 94                                     | 80                                  | 86                                  | 85                                     |
| 40  | 98                                     | 67                                  | 96                                  | 88                                     |
| 41  | 97                                     | 83                                  | 95                                  | 90                                     |
| 44  | 98                                     | 85                                  | 92                                  | 91                                     |
| 46  | 98                                     | 82                                  | 93                                  | 87                                     |
| 47  | 97                                     | 88                                  | 88                                  | 91                                     |
| 51  | 98                                     | 89                                  | 95                                  | 90                                     |

表 2 (续)

| 化合物 | MV-4-11 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | ML-1 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | K562 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | Colo205 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) |
|-----|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 55  | 97                              | 83                           | 81                           | 89                              |
| 56  | 98                              | 78                           | 87                           | 88                              |
| 58  | 96                              | 74                           | 89                           | 85                              |
| 61  | 98                              | 79                           | 85                           | 87                              |
| 63  | 98                              | 87                           | 76                           | 88                              |
| 64  | 98                              | 89                           | 91                           | 94                              |
| 65  | 97                              | 86                           | 85                           | 88                              |
| 66  | 99                              | 74                           | 89                           | 83                              |
| 68  | 97                              | 79                           | 91                           | 90                              |
| 72  | 100                             | 80                           | 95                           | 93                              |
| 73  | 97                              | 87                           | 68                           | 89                              |
| 75  | 99                              | 88                           | 85                           | 88                              |
| 77  | 98                              | 80                           | 95                           | 86                              |
| 78  | 98                              | 64                           | 90                           | 82                              |
| 81  | 98                              | 77                           | 95                           | 85                              |
| 85  | 99                              | 78                           | 90                           | 89                              |
| 86  | 98                              | 87                           | 88                           | 89                              |
| 87  | 99                              | 88                           | 76                           | 86                              |
| 89  | 98                              | 86                           | 61                           | 92                              |
| 90  | 98                              | 79                           | 85                           | 88                              |
| 92  | 98                              | 88                           | 89                           | 89                              |
| 95  | 96                              | 70                           | 93                           | 86                              |
| 98  | 98                              | 79                           | 89                           | 88                              |
| 99  | 97                              | 86                           | 94                           | 95                              |
| 101 | 99                              | 77                           | 92                           | 87                              |
| 103 | 100                             | 83                           | 88                           | 89                              |
| 105 | 96                              | 85                           | 90                           | 88                              |
| 106 | 98                              | 58                           | 35                           | 37                              |
| 107 | 98                              | 77                           | 91                           | 84                              |
| 112 | 98                              | 83                           | 81                           | 88                              |
| 116 | 98                              | 79                           | 88                           | 91                              |
| 122 | 98                              | 79                           | 93                           | 89                              |
| 124 | 98                              | 83                           | 94                           | 87                              |
| 125 | 98                              | 79                           | 91                           | 86                              |
| 126 | 97                              | 87                           | 89                           | 95                              |
| 128 | 98                              | 79                           | 87                           | 88                              |
| 131 | 99                              | 85                           | 98                           | 91                              |
| 132 | 100                             | 88                           | 95                           | 91                              |
| 134 | 100                             | 88                           | 91                           | 91                              |
| 135 | 99                              | 79                           | 93                           | 87                              |
| 136 | 99                              | 82                           | 94                           | 91                              |
| 138 | 99                              | 88                           | 94                           | 91                              |
| 140 | 99                              | 82                           | 95                           | 85                              |
| 143 | 100                             | 84                           | 95                           | 92                              |
| 145 | 99                              | 85                           | 94                           | 92                              |
| 147 | 99                              | 89                           | 77                           | 83                              |
| 148 | 98                              | 81                           | 91                           | 83                              |

表 2 (续)

| 化合物 | MV-4-11 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | ML-1 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | K562 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) | Colo205 (%)<br>(10 $\mu$ mol/L) |
|-----|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 150 | 97                              | 67                           | 90                           | 88                              |
| 155 | 97                              | 79                           | 96                           | 88                              |
| 156 | 99                              | 85                           | 94                           | 92                              |
| 158 | 98                              | 80                           | 90                           | 91                              |
| 159 | 99                              | 86                           | 93                           | 92                              |

根据第 2 表的结果, 化合物 (I) 显示了对人急性骨髓性白血病细胞株 MV-4-11、ML-1、人慢性骨髓性白血病细胞株 K562 及人大肠癌细胞株 Colo205 的细胞增殖抑制活性。

化合物 (I) 或其药理学所容许的盐, 根据其药理作用、给药目的等需要, 可以直接或以各种制药形态使用。本发明的制药组合物, 可以作为活性成分将有效量的化合物 (I) 或其药理学所容许的盐和药理学所容许的担载体均匀混合制造。根据对于给药所希望的制剂形态的需要, 这些担载体可取广泛范围的形态。希望这些制药组合物对于口服的或注射等非口服的给药处于一个适合的单位服用形态。

在调制片剂时, 可根据常用方法使用例如乳糖、甘露糖醇等赋形剂, 淀粉等崩解剂, 硬脂酸镁等润滑剂, 聚乙烯醇、羟丙基纤维素等粘结剂, 蔗糖脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯等表面活性剂等。每片含有 1~200mg 的活性成分片剂是合适的。

在调制注射剂时, 可根据常用方法使用水、生理盐水、橄榄油、花生油等植物油, 油酸乙酯、丙二醇等溶剂, 苯甲酸钠、水杨酸钠、氨基甲酸乙酯等溶解剂, 食盐、葡萄糖等等张剂, 苯酚、甲酚、p-羟基苯甲酸酯、氯丁醇等保存剂, 抗坏血酸、焦亚硫酸钠等抗氧化剂等。

化合物 (I) 或其药理学所容许的盐, 可口服或作为注射剂等非口服给药, 其有效量及给药次数根据患者的年龄、体重、症状等有所不同, 通常优选每天给药 0.01~100mg/kg。

#### 具体实施方式

以下, 根据实施例对本发明进行更详细地说明, 但本发明并不限

于这些。

实施例中所用的质子核磁共振谱( $^1\text{H-NMR}$ )，由于化合物及测定条件可交换氢有时不能清楚地观测到。再有，作为信号的多重度的标记，使用了通常所用的符号，br从目测上判断表示为宽幅信号。

实施例 1: (E)-N,N-二甲基-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 1)

#### 工序 1

1H-吡唑-3-羧酸 (45.2g, 279mmol) 悬浮于 THF (500mL) 中，加入根据已知的方法[例如，Synthesis, 285 页 (1992 年)]得到的 1-羟基苯并三唑的二甲基铵盐 (55.7g, 308mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (58.9g, 307mmol)，在室温下搅拌一夜。在反应溶液中加入水，用乙酸乙酯萃取，在饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水中依次洗涤后，用无水硫酸钠干燥，在减压下蒸发掉溶剂。残渣通过丙酮/水混合溶液重结晶，得到 N,N-二甲基-1H-吡唑-3-氨甲酰 (37.7g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.22 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.24 (ddd,  $J = 1.3, 6.9, 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 1.0, 6.9, 8.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 1.3, 8.2$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 1.0, 8.1$  Hz, 1H), 10.7 (brs, 1H).

TOF-MS ( $m/z$ ); 190  $[\text{M}+1]^+$

#### 工序 2

使氯化铝锂 (13.7g, 36.1mmol) 悬浮于 THF (500mL) 中，在氮气流及室温下，加入工序 1 得到的 N,N-二甲基-1H-吡唑-3-氨甲酰 (34.2g, 181mmol) 的 THF (250mL) 溶液，搅拌 30 分钟。在反应液中加入十水硫酸钠再搅拌 1 小时，用 C 盐 (celite) 过滤后，减压下蒸发掉溶剂，得到 3-二甲氨基甲基-1-H-吡唑 (24.2g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 7.16 (ddd,  $J = 1.3, 6.6, 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 1.0, 6.6, 8.3$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 1.0, 7.9$  Hz, 1H), 10.0

(brs, 1H).

### 工序 3

将工序 2 得到的 3-二甲氨基甲基-1H-吡啶 (25.6g, 146mmol) 溶解在乙酸乙酯 (350mL) 中, 加入甲基碘 (33.3mL, 535mmol), 在室温下搅拌一夜。过滤提取生成的沉淀, 得到碘化 (1H-吡啶-3-基甲基) 三甲胺 (45.0g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.12 (s, 9H), 4.91 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.3, 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.3, 8.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.7 (brs, 1H).  
TOF-MS ( $m/z$ ); 190  $[\text{M}-127]^+$

### 工序 4

将工序 3 得到的碘化 (1H-吡啶-3-基甲基) 三甲胺 (45.0g, 142mmol) 溶解在 DMF (220mL) 中, 加入三苯膦 (44.7g, 170mmol), 进行 2.5 小时回流加热。冷却到室温后, 加入二乙基醚搅拌一夜, 过滤提取生成的沉淀, 得到碘化 (1H-吡啶-3-基甲基) 三苯膦 (68.3g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5.58 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 6.98 (ddd,  $J = 1.0, 7.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 1.0, 7.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.64-7.85 (m, 15H), 13.1 (brs, 1H).  
TOF-MS ( $m/z$ ); 393  $[\text{M}-127]^+$

### 工序 5

将工序 4 得到的碘化 (1H-吡啶-3-基甲基) 三苯膦 (3.20g, 6.15mmol) 溶解在甲醇 (60mL) 中, 加入 p-甲酰基苯甲酸甲酯 (methyl p-formylbenzoate) (1.00g, 6.09mmol) 及碳酸钾 (2.55g, 18.5mmol), 在室温下搅拌一夜。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 在饱和食盐水中洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下蒸发掉溶剂。残渣用薄层色谱法 (氯仿/甲醇=15/1) 提纯, 进一步用乙酸乙酯/二异丙醚混合溶剂研制, 得到 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸甲酯

(0.87g, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.84 (s, 3H), 7.21 (dd,  $J = 7.1, 8.3$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.1, 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

TOF-MS ( $m/z$ ); 279  $[\text{M}+1]^+$

#### 工序 6

将工序 5 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸甲酯 (0.71g, 2.54mmol) 溶解于甲醇 (2.6mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (1mol/L, 5.00mL) 进行 1.5 小时的回流加热。在减压下蒸发掉甲醇, 残渣在冰冷下用 6mol/L 的盐酸将 pH 调整为 3 以下, 过滤提取生成的沉淀, 得到 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.70g, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.21 (dd,  $J = 7.1, 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.1, 8.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

TOF-MS ( $m/z$ ); 265  $[\text{M}+1]^+$

#### 工序 7

将工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸-THF 溶液 (0.125mol/L, 0.40mL, 0.05mmol)、二甲胺-THF 溶液 (1mol/L, 0.08mL, 0.08mmol)、1-羟基苯并三唑-THF 溶液 (0.33mol/L, 0.20mL, 0.07mmol) 及聚合物结合-1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (1mol/g, 0.07g, 0.07mmol) 的混合物在室温下振荡一夜。反应混合物过滤后, 向滤液中吹入空气蒸发掉溶剂, 在残渣中加入 THF (0.6mL)、聚乙烯吡啶 (0.03g, 0.29mol) 及 4-氯甲酰聚苯乙烯 (3.5mol/g, 0.03g, 0.11mmol), 在室温下振荡一夜。反应混合物过

滤后,向滤液中吹入空气蒸发掉溶剂,在残渣中加入乙醇(0.5mL)及离子交换树脂[Bio-Rad AG (注册商标) 1X-80H form, 0.15g]振荡10分钟后,过滤混合物,用乙醇将树脂洗涤后,用4mol/L的氯化氢-乙酸乙酯溶液将吸附物溶出。向溶出液中吹入空气蒸发掉溶剂,残渣用薄层色谱法(氯仿/甲醇)=9/1),得到化合物1(0.4mg, 3%)。

TOF-MS (m/z); 292 [M+1]<sup>+</sup>

实施例2: (E)-N-(3-甲丁基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(化合物2)

按照实施例1的工序7,从实施例1的工序6得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸的 THF 溶液(0.125mol/L, 0.40mL, 0.05mmol)及异戊胺-THF 溶液(1mol/L, 0.08mL, 0.08mmol), 得到化合物2(1.2mg, 7%)。

TOF-MS (m/z); 334 [M+1]<sup>+</sup>

实施例3: (E)-N-苄基-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(化合物3)

按照实施例1的工序7,从实施例1的工序6得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸的 THF 溶液(0.125mol/L, 0.40mL, 0.05mmol)及苄胺-THF 溶液(1mol/L, 0.08mL, 0.08mmol), 得到化合物3(1.3mg, 7%)。

TOF-MS (m/z); 354 [M+1]<sup>+</sup>

实施例4: (E)-N-(2-甲氧基乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(化合物4)

按照实施例1的工序7,从实施例1的工序6得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸-THF 溶液(0.125mol/L, 0.40mL, 0.05mmol)及2-甲氧基乙胺-THF 溶液(1mol/L, 0.08mL, 0.08mmol), 得到化合物4(0.5mg, 3%)。

TOF-MS (m/z); 322 [M+1]<sup>+</sup>

实施例5: (E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(化合物5)

将从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.18g, 0.67mmol) 在 THF (4mL) 中溶解, 加入 N-(2-甲氧基乙基) 甲胺 (0.11mL, 1.00mmol), 1-羟基苯并三唑一水合物 (0.12g, 0.85mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (0.18g, 0.92mmol), 在室温下进行 2 小时搅拌。在反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水依次洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 在减压下蒸发掉溶剂。残渣用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=25/1) 提纯, 得到化合物 5 (0.22g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.97 (s, 3H), 3.20 (brm, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (brm, 2H), 7.20 (dd,  $J = 7.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

TOF-MS ( $m/z$ ); 336  $[\text{M}+1]^+$

实施例 6: (E)-N-(2-二甲氨基乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰胺 (化合物 6)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.12g, 0.40mmol)、N,N-二甲基乙二胺 (0.07mL, 0.60mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.07g, 0.52mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (0.11g, 0.57mmol), 得到化合物 6 (0.06g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.18 (s, 6H), 2.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J = 7.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.38 (brm, 1H), 13.2 (brs, 1H).

TOF-MS ( $m/z$ ); 335  $[\text{M}+1]^+$

实施例 7: (E)-N-{5-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基]-2-(2-吗啉代乙氧基)}

## 苯基}甲磺酸酰胺

(化合物 7)

### 工序 1

在 4-羟基-3-硝基苯甲醛 (6.37g, 38.1mmol) 的 DMF (10.0mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (15.8g, 114mmol) 及 2-(N-吗啉代) 乙基氯盐酸盐 (7.09g, 38.1mmol), 在 80℃ 下搅拌 7 小时。冷却到室温后, 向反应液中加入水 (40mL), 用乙酸乙酯 (100mL × 4) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 接着, 用 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液处理, 得到 4-(2-吗啉代乙氧基)-3-硝基苯甲醛盐酸盐 (6.07g, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.24-4.00 (m, 10H), 4.78 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.6 (brs, 1H).  
APCI-MS ( $m/z$ ); 281  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 工序 2

在工序 1 中得到的 4-(2-吗啉代乙氧基)-3-硝基苯甲醛盐酸盐 (2.97g, 9.38mmol) 的二氯甲烷 (10.0mL) 溶液中, 加入原甲酸三甲酯 (15.0mL, 13.7mmol) 及 10% 的氯化氢-甲醇溶液 (5.00mL), 在室温下搅拌 4 小时。在反应溶液中加入碳酸钾 (10.0g, 72.4mmol), 在室温下搅拌 5 小时, 在减压下蒸发掉溶剂。加入水 (50mL) 后, 用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸发掉溶剂, 得到 4-二甲氧基甲基-1-(2-吗啉代乙氧基)-2-硝基苯 (2.98g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.85 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.71 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 4.25 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H).  
ESI-MS ( $m/z$ ); 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 工序 3

在工序 2 中得到的 4-二甲氧基甲基-1-(2-吗啉代乙氧基)-2-硝基苯 (2.97g, 9.10mmol) 的乙醇 (30.0mL) 溶液中加入氧化铂 (0.02g,

0.10mmol), 在氩气气氛下, 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合液过滤, 在减压下蒸发掉溶剂, 得到的粗生成物通过乙酸乙酯/己烷=1/1 结晶化, 得到 5-二甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基) 苯胺 (0.70, 26%)。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.78 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.72 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.91 (brs, 2H), 4.12 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 3H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 297  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 工序 4

在工序 3 中得到的 5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基) 苯胺 (0.27g, 0.91mmol) 的二氯甲烷 (2.00mL) 溶液中, 加入甲磺酰氯 (0.11mL, 1.42mmol) 及吡啶 (0.50mL, 6.18mmol), 在室温下搅拌 10 小时。在反应溶液中加入盐酸 (3mol/L, 3.00mL), 在室温下搅拌 20 分钟后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中和, 用乙酸乙酯 (50mL  $\times$  3) 萃取。用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸发掉溶剂, 将得到粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿, 接着用甲醇/氯仿=1/6) 提纯, 得到 3-甲磺酰氨基-4-(2-吗啉代乙氧基) 苯甲醛 (0.28g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.56 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.70 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.80 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 4.28 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.91 (s, 1H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 327  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### 工序 5

在工序 4 得到的 3-甲磺酰氨基-4-(2-吗啉代乙氧基) 苯甲醛 (0.27g, 0.83mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中, 加入实施例 1 的工序 4 中得到的碘化 (1H-吡啶-3-基甲基) 三苯磷 (0.40g, 0.77mmol) 及碳酸钾 (0.23g, 1.66mmol), 在室温下搅拌 2 小时, 接着, 在 60℃ 下搅拌 11 小时。冷却到室温后, 在减压下蒸发掉溶剂, 将得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 [氨基修饰化学结合型硅胶 Chromatorex (注册商标) NH,

富士 Silysia 制造; 乙酸乙酯, 接着用甲醇/乙酸乙酯=1/19]提纯, 进一步, 通过乙酸乙酯进行结晶化, 得到化合物 7 (0.05g, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58-2.61 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 3.87 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 4.23 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.77 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

ESI-MS (m/z); 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 8: (E)-5-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺 (化合物 8)

#### 工序 1

在 4-羟基苯甲醛 (10.0g, 81.9mmol) 的氯仿 (100mL) 溶液中, 加入溴 (4.30mL, 83.5mmol), 在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水 (100mL), 在减压下蒸发掉有机层的溶剂, 得到作为淡黄色固体 (定量) 的 3-溴代-4-羟基苯甲醛。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.27 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 1.9, 8.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 199, 201  $[\text{M}-\text{H}]^-$

#### 工序 2

按照实施例 7 的工序 1, 从工序 1 得到的 3-溴-4-羟基苯甲醛、(14.3g, 71.0mmol)、碳酸钾 (20.0g, 145mmol) 及 2-(N-吗啉代)乙基氯盐酸盐 (13.5g, 72.6mmol), 得到 3-溴-4-(2-吗啉代乙氧基)苯甲醛盐酸盐 (10.9g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.91 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.73 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 4.26 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 314, 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 工序 3

按照实施例 7 的工序 2, 从工序 2 中得到的 3-溴-4-(2-吗啉代乙氧基)苯甲醛盐酸盐(4.08g, 13.0mmol)、原甲酸三甲酯(20.0mL, 18.3mmol)及 10%的氯化氢-甲醇溶液(10mL), 得到 1-溴-5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯(4.57g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 2.85 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.71 (brt,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 4.25 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 工序 4

将工序 3 中得到的 1-溴-5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯(3.11g, 8.63mmol)的 THF (40.0mL) 溶液冷却到  $-78^\circ\text{C}$ , 3 分钟内滴入正丁基锂(1.60mol/L, 20.0mL, 32.0mmol), 在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 5 分钟。在反应溶液中加入干冰一边升温到室温一边搅拌 3 小时, 在减压下蒸发掉反应溶液的溶剂。在得到的残渣中加入 1mol/L 的乙酸铵水溶液(30mL), 用 HP-20 柱色谱法(水, 接着用乙腈/水=2/1)提纯, 通过乙酸乙酯/己烷=1/1 结晶化, 得到 5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酸(0.58g, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.64 (brt,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 2.83 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.70 (brt,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 4.19 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 工序 5

在工序 4 中得到的 5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酸(0.40g, 1.23mmol)的 DMF (5.00mL) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑的铵盐(0.30g, 1.97mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(0.35g, 1.84mmol), 在室温下搅拌 35 小时。进一步,

在减压下将反应溶液的溶剂蒸发掉,加入盐酸(3mol/L, 3.00mL),在室温下搅拌1小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中和,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸发掉溶剂,得到5-甲酰基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺(0.25g, 73%)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (2.55 (brt, J = 4.7 Hz, 4H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (brt, J = 4.7 Hz, 4H), 4.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 5.80 (brs, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H).

ESI-MS (m/z); 279 [M+H]<sup>+</sup>

#### 工序 6

按照实施例7的工序5,从工序5中得到的5-甲酰基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺(0.20g, 0.72mmol)、实施例1的工序4中得到的碘化(1H-吡啶-3-基甲基)三苯磷(0.38g, 0.72mmol)及碳酸钾(0.20g, 1.45mmol),得到化合物8(0.13g, 46%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (2.55 (brt, J = 4.6 Hz, 4H), 2.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (brt, J = 4.6 Hz, 4H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 5.71 (brs, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (brs, 1H), 10.1 (brs, 1H).

ESI-MS (m/z); 393 [M+H]<sup>+</sup>

实施例9: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰}吗啉(化合物9)

按照实施例5,从实施例1的工序6得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(2.50g, 9.47mmol)、吗啉(1.24mL, 14.2mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(1.70g, 11.2mmol)及1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(2.54g, 13.3mmol),得到化合物9

(2.65g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.50–3.80 (brm, 8H), 6.91 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.45–7.54 (m, 6H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 10.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 10: (E)-N-(2-吗啉代乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 10)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.30g, 1.14mmol)、2-吗啉代乙胺 (0.22mL, 1.71mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.20g, 1.31mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.31g, 1.62mmol), 得到化合物 10 (0.24g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.54 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.59 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.76 (brt,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 6.92 (brm, 1H), 7.26 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 377  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 11: (E)-N-[2-(乙酰氨基)乙基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 11)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.35g, 1.33mmol)、N-乙酰乙二胺 (0.41mL, 4.01mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.23g, 1.51mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.36g, 1.62mmol), 得到化合物 11 (0.30g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.81 (s, 3H), 3.19–3.31 (m, 4H), 7.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.52–7.88 (m, 4H), 7.98 (brm, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.51 (brt,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.3 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 349  $[M+H]^+$

实施例 12: (E)-N-甲基-5-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺 (化合物 12)

#### 工序 1

按照实施例 5, 从实施例 8 的工序 4 得到的 5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酸 (0.19g, 0.59mmol)、甲胺盐酸盐 (0.08g, 1.18mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.13g, 0.85mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.18g, 1.17mmol), 得到 N-甲基-5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺 (0.16g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (2.56 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.88 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.05 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.75 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 4.32 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 293  $[M+H]^+$

#### 工序 2

按照实施例 7 的工序 5, 从工序 1 中得到的 N-甲基-5-二甲氧基甲基-2-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺 (0.16g, 0.54mmol)、实施例 1 的工序 4 中得到的碘化 (1H-吡唑-3-基甲基)三苯磷 (0.13g, 0.85mmol) 及碳酸钾 (0.08g, 1.18mmol), 得到化合物 12 (0.06g, 25%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (2.56 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.85 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.07 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 3.76 (brt,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 4.26 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.42 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 407  $[M+H]^+$

实施例 13: (E)-4-乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 13)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、4-乙酰基哌嗪 (0.73g, 5.67mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.33g, 2.17mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.51g, 2.66mmol), 得到化合物 13 (0.69g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.81 (s, 3H), 3.42-3.63 (brm, 8H), 7.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 14: (E)-N-甲基-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 14)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.20g, 0.76mmol)、甲胺盐酸盐 (0.08g, 1.19mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.20g, 1.06mmol), 得到化合物 14 (0.12g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.79 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.50-7.88 (m, 7H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.42 (brm, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 15: (E)-N, N-二乙基-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺盐酸盐 (化合物 15)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、二乙胺 (0.29mL, 2.80mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.51g, 2.67mmol) 得到化合物 15 的游离碱, 接着将化合物 15 的游离碱在乙酸 (5mL) 中溶解, 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液

(1.00mL), 在室温下搅拌 30 分钟。过滤生成的沉淀, 得到化合物 15 (0.11g, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.10 (brm, 6H), 3.27-3.37 (brm, 4H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 10.9 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 16: (E)-4-乙二氧基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌啶盐酸盐 (化合物 16)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、1, 4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 (0.36mL, 2.81mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.51g, 2.67mmol), 得到化合物 16 的游离碱, 接着按照实施例 15, 通过用 4mol/L 的氯化氢-乙酸乙酯溶液处理, 得到化合物 16 (0.56g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.61-1.71 (brm, 4H), 4.17-4.39 (brm, 8H), 7.20 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.47-7.64 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 11.0 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 17: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪-1-羧酸 1, 1-二甲基乙酯 (化合物 17)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、4-(叔丁氧基羰基)哌嗪 (0.53g, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.33g, 2.17mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.51g, 2.66mmol), 得到化合物 17 (0.27g, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.41 (s, 9H), 3.23-3.57 (brm, 8H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,

$J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 431  $[M-H]^-$

实施例 18: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 18)

#### 工序 1

在化合物 17 (0.27g, 0.62mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中加入 10% 氯化氢-甲醇溶液 (2mL), 在 60℃ 下搅拌 30 分钟。冷却到室温后, 蒸发掉甲醇, 得到化合物 18 的 2 盐酸盐 (0.21g, 74%)。

#### 工序 2

在工序 1 中得到的化合物 18 的 2 盐酸盐 (0.10g) 中加入氯仿 (20mL) 及饱和碳酸氢钠水 (20mL), 在室温下搅拌 1 小时后, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下蒸发掉溶剂。得到的残渣通过乙酸乙酯结晶化后, 用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 混合溶剂洗涤, 得到化合物 18 (0.022g, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78-3.02 (m, 4H), 3.32-3.89 (m, 4H), 7.20-7.52 (m, 7H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 10.8 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 333  $[M+H]^+$

实施例 19: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪-1-甲醛 (carbaldehyde) (化合物 19)

按照实施例 5, 从化合物 18 (0.40g, 0.95mmol)、甲酸 (0.03mL)、1-羟基苯并三唑一水合物 (0.27g, 1.96mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (0.17g, 0.90mmol), 得到化合物 19 (0.34g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.45-3.57 (brm, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,

$J = 16.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 361  $[M+H]^+$

实施例 20: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-甲基哌啶 (化合物 20)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、4-甲基哌啶 (0.34mL, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.41mL, 3.73mmol), 得到化合物 20 (160mg, 25%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.02-1.16 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 3H), 2.82-2.94 (brm, 4H), 7.20 (dt,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 7.76 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 346  $[M+H]^+$

实施例 21: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-甲基哌啶 (化合物 21)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、N-甲基哌啶 (0.315mL, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.41mL, 3.73mmol), 得到化合物 21 (230mg, 35%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 4H), 3.47-3.53 (m, 4H), 7.21 (dt,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.50-7.66 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.77 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 347  $[M+H]^+$

实施例 22: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(2-

### 嘧啶基)哌嗪(化合物 22)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(0.50g, 1.89mmol)、N-(2-嘧啶基)哌嗪(674mg, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(0.41mL, 3.73mmol), 得到化合物 22(56.0mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.45-3.56 (brm, 4H), 3.75-3.84 (brm, 4H), 6.66 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (dt,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.79 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 实施例 23: (E)-4-(2-呋喃甲酰基)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 23)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、N-(2-呋喃甲酰基)哌嗪(512mg, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(0.42mL, 3.82mmol)得到化合物 23(436mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.48-3.81 (brm, 8H), 6.63 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H), 7.78-7.84 (m, 3H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 实施例 24: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(化合物 24)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(0.5g, 1.89mmol)、4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐(555mg, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳

化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.66mmol)及 N-甲基吗啉(0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 24(98.9mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.57 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.58 (m, 10H), 7.64 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 25: (E)-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺(化合物 25)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、2-(2-氟乙基)吡啶(0.34mL, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 25(238mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.62 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.51-7.86 (m, 8H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.50 (brd,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.57 (brt,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 26: (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]苯甲酰胺盐酸盐(化合物 26)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、1-(3-氟丙基)-2-吡咯烷酮(pyrrolidinone)(0.27mL, 1.93mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 26 的游离碱, 接着将化合物 26 的游离碱溶解于乙酸(5.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液(1.00mL)在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 26(124mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.93 (quin,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.23 (brt,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 3.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.21 (dt,  $J = 7.9$ , 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dt,  $J = 8.2$ , 1.3 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.71-7.88 (m, 4H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.50 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 27: (E)-N-{3-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯基}甲磺酰胺 (化合物 27)

按照实施例 1 的工序 5, 从碘化 (1H-吡唑-3-甲基) 三苯磷 (880mg, 3.01mmol)、N-(3-甲酰苯基) 甲磺酰胺 (880mg, 3.01mmol) 及碳酸钾 (694mg, 5.02mmol), 得到化合物 27 (50.0mg, 6%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 9H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 28: (E)-N-{3-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯基}苯磺酰胺 (化合物 28)

按照实施例 1 的工序 5, 从碘化 (1H-吡唑-3-基甲基) 三苯磷 (672mg, 2.3mmol)、N-(3-甲酰苯基) 苯磺酰胺 (500mg, 1.91mmol) 及碳酸钾 (528mg, 3.82mmol), 得到化合物 28 的游离碱, 接着, 按照实施例 15, 用 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液处理, 得到化合物 28 (85.3mg, 12%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85-7.10 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 7H), 7.23-7.64 (m, 4H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 29: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(乙氧羰基甲基)哌嗪 (化合物 29)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑

-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、1-(乙氧羰基甲基) 哌嗪 (490mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 29 (86.7mg, 11%)。  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.48-2.55 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.51-3.68 (m, 4H), 4.08 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.66 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 30: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(2-吗啉代-2-氧代乙基) 哌嗪 (化合物 30)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、1-(乙氧羰基甲基) 哌嗪 (606mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 30 (363mg, 42%)。  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.49-2.54 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.35-3.58 (m, 10H), 7.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.50-7.66 (m, 4H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 31: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基) 甲基哌嗪 (化合物 31)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (0.5g, 1.89mmol)、4-(苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基) 甲基哌嗪 (626mg, 2.85mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.66mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 31 (246mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.48-2.49 (m, 4H), 3.41 (br, 6H), 5.98 (s, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 32; (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-乙氧羰基哌嗪 (化合物 32)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、1-哌嗪羧酸乙酯 (0.42mL, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 32 (346mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.27-3.43 (m, 8H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.53-7.67 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 33: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-甲氧基哌啶盐酸盐 (化合物 33)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.30g, 1.14mmol)、4-甲氧基哌啶 (200mg, 1.71mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (305mg, 1.60mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.3mL, 32.28mmol), 得到化合物 33 的游离碱, 接着, 将化合物 33 的游离碱溶解于乙酸乙酯 (5.00mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-二噁烷溶液 (1.00mL) 在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 33 (45.7mg, 10%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.43 (br, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H),

3.26 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 4.64 (br, 4H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 362  $[M+H]^+$

实施例 34: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-甲磺酰哌啶盐酸盐 (化合物 34)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.40g, 1.52mmol)、4-甲磺酰哌啶 (469mg, 2.35mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (410mg, 2.13mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.34mL, 3.03mmol), 得到化合物 34 的游离碱, 接着, 将化合物 34 的游离碱溶解于乙酸乙酯 (5.00mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (1.00mL) 在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 34 (8.2mg, 1.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.16 (br, 2H), 3.37 (br, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (br, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 410  $[M+H]^+$

实施例 35: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(2-吡啶基)哌嗪盐酸盐 (化合物 35)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (0.50g, 1.89mmol)、2-吡啶基哌嗪 (671mg, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.84mL, 7.64mmol), 得到化合物 35 的游离碱, 接着, 将化合物 35 的游离碱溶解于乙酸 (5.00mL)

中, 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (1.00mL) 在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 35 (190mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.60-3.81 (m, 8H), 6.96 (brt,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 4H), 7.65 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.95-8.06 (m, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 36: (E)-4-乙酰基-1-{3-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪盐酸盐 (化合物 36)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、N-乙酰基哌嗪 (490mg, 3.82mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.66mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 36 的游离碱, 接着, 将化合物 36 的游离碱溶解于乙酸乙酯 (5.00mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (1.00mL) 在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 36 (491mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.02 (s, 3H), 3.51-3.61 (brm, 8H), 7.19 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.30 (brd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 (brd,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.44-7.66 (m, 4H), 7.75 (brm, 1H), 7.80 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 37: (E)-4-{3-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 吗啉盐酸盐 (化合物 37)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-3-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、吗啉 (0.33mL, 3.82mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.66mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 37 的游离碱, 接着, 将化合物

37 的游离碱溶解于乙酸乙酯 (5.00mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (1.00mL) 在室温下搅拌 30 分钟。过滤从反应溶液中析出的沉淀, 得到化合物 37 (240mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.50-3.90 (brm, 8H), 7.20 (brt,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.66 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.80 (brd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

APCI-MS ( $m/z$ ); 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 38: (E)-N-[2-(乙酰氨基)乙基]-3-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺盐酸盐 (化合物 38)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-3-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、N-乙酰氨基乙二胺 (290mg, 3.82mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.66mmol) 及 N-甲基吗啉 (420  $\mu\text{L}$ , 3.82mmol), 得到化合物 38 (240mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.82 (s, 3H), 3.22-3.35 (m, 4H), 7.21 (dt,  $J = 7.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.37-7.99 (m, 7H), 8.19 (brs, 1H), 8.20 (brt,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.3 (brs, 1H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 39: (E)-N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 39)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、4-氨基-1-乙酰基哌啶 (507mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (650  $\mu\text{L}$ , 5.73mmol), 得到化合物 39 (156mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.53-1.62 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.82 (brd,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 7.18-7.42 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.66 (d,

$J = 16.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 389  $[M+H]^+$

实施例 40: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(新戊酰基) 哌嗪 (化合物 40)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、N-新戊酰基哌嗪 (587mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (1.04mL, 9.55mmol), 得到化合物 40 (74.7mg, 10%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.19 (s, 9H), 3.31-3.59 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.50-7.67 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 417  $[M+H]^+$

实施例 41: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(吗啉代羰基) 哌嗪 (化合物 41)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、N-吗啉代羰基哌嗪盐酸盐 (223mg, 0.947mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (333mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (1.00mL, 9.55mmol), 得到化合物 41 (491mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.15-3.28 (m, 8H), 3.54-3.57 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49-7.69 (m, 3H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 446  $[M+H]^+$

实施例 42: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(叔丁氧基羰基氨基) 哌啶 (化合物 42)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、4-(叔丁氧基羰基氨基) 哌啶 (538mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.420mL, 3.82mmol), 得到化合物 42 (242mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.14-1.16 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.61-1.98 (m, 2H), 2.88-3.31 (m, 2H), 3.51 (br, 2H), 4.29 (br, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 3H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.19 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 43: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(乙酰氨基) 哌啶 (化合物 43)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、4-(乙酰氨基) 哌啶 (404mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.42mL, 3.82mmol), 得到化合物 43 (283mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.32 (brm, 2H), 1.78-1.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 3.06 (brm, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.48-7.66 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 3H), 8.19 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 44: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(异烟酰基) 哌啶 (化合物 44)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (477mg, 1.81mmol)、4-(异烟酰基) 哌啶 2 盐酸

盐(617mg, 2.71mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(1.00mL, 9.55mmol), 得到化合物 44(108mg, 13%)。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.36-3.70 (m, 8H), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.38-7.67 (m, 8H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.68 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 13.2 (br, 1H). ESI-MS (*m/z*); 438 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 45: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(烟酰基)哌嗪(化合物 45)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、4-(烟酰基)哌嗪盐酸盐(617mg, 2.71mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(1.00mL, 9.55mmol), 得到化合物 45(58.6mg, 7%)。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.33-3.58 (m, 8H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.68 (m, 7H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 3H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 438 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 46: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(苯甲酰基)哌嗪(化合物 46)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、4-苯甲酰基哌嗪盐酸盐(643mg, 2.71mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(1.00mL, 9.55mmol), 得到化合物 46(168mg, 20%)。<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.36-3.70 (m, 8H), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.68 (m, 11H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 437  $[M+H]^+$

实施例 47: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(甲磺酰) 哌嗪 (化合物 47)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、4-甲磺酰哌嗪盐酸盐 (570mg, 2.71mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.65mL, 5.91mmol), 得到化合物 47 (100mg, 13%)。  
 $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.92 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 6H), 3.51-3.65 (m, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.52-7.69 (m, 3H), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 411  $[M+H]^+$

实施例 48: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-[(1H-咪唑-基) 羰基] 哌嗪 (化合物 48)

在化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入乙胺 (177mg, 2.18mmol) 及 1,1'-羰基二咪唑 (352mg, 2.18mmol), 在室温下搅拌 1.5 小时。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸发掉溶剂, 得到的残渣用制备性薄层色谱法 (氯仿/丙酮=1/1) 提纯, 得到化合物 48 (350mg, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.59 (br, 8H), 7.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 427  $[M+H]^+$

实施例 49: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(乙氧基羰基) 哌嗪 (化合物 49)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (3.38g, 12.8mmol)、六氢异烟酸乙酯 (2.4mL, 15.4mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (2.94g, 19.2mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (3.68g, 19.2mmol) 及 N-甲基吗啉 (2.8mL, 25.6mmol), 得到化合物 49 (3.04g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.02 (dd,  $J = 1.83, 6.1$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.85 (brs, 2H), 2.59-2.67 (m, 1H), 3.03 (brs, 2H), 4.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 50: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(羧基) 哌嗪 (化合物 50)

将化合物 49 (1.0g, 2.80mmol) 在乙醇 (40mL) 中溶解后, 在 0℃ 下, 加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液 (15.0mL) 升温至室温。搅拌 6 小时后, 用 2mol/L 盐酸中和。用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 用乙酸乙酯、甲醇重结晶, 得到化合物 50 (654mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.44-1.53 (m, 2H), 1.85 (brm, 2H), 2.71 (brs, 2H), 3.04-3.34 (brm, 3H), 4.30 (brm, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 3.3, 1.4$  Hz, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 51: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(吗啉代羰基) 哌啶 (化合物 51)

按照实施例 5, 从化合物 50 (250mg, 0.67mmol)、吗啉 (0.087mL, 0.99mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (133mg, 0.870mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (178mg, 0.93mmol), 得到化合物 51 (101mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.45–1.65 (m, 4H), 2.93–3.32 (brm, 3H), 3.43–4.03 (brm, 10H), 7.18–7.23 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 2H), 7.50–7.65 (m, 4H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.20 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 52: {(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基氨基} 乙酸甲酯 (化合物 52)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸(1.50g, 5.68mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐(856mg, 6.82mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(1.30g, 8.52mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐(1.63g, 8.52mmol)及 N-甲基吗啉(1.87mL, 17.0mmol), 得到化合物 52(1.65g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.62 (s, 3H), 3.90 (dd,  $J = 17.8$ , 5.7 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 53: {(E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基氨基} 乙酸 (化合物 53)

将化合物 52 (1.65g, 4.93mmol) 在 THF(30mL) 中溶解后, 在 0℃ 加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液 (15.0mL), 在 70℃ 搅拌 1 小时。用 2mol/L 盐酸中和后, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 用乙酸乙酯、甲醇重结晶, 得到化合物 53 (662mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.90 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.51–7.71 (m, 3H), 7.83 (dd,  $J = 21.8$ , 8.4 Hz, 4H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 322  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 54: (E)-4-乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基]-2-甲氧

**基苯甲酰基}哌嗪 (化合物 54)**

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲氧基苯甲酸 (500mg, 1.70mmol)、N-乙酰基哌嗪 (327mg, 2.55mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (300mg, 2.22mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (456mg, 2.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.41mmol), 得到化合物 54 (108mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.99 (s, 3H), 3.13-3.66 (brm, 8H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**实施例 55: (E)-4-环丙烷羰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 55)**

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.20mL, 1.82mmol), 得到化合物 55 (343mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.54-3.98 (m, 8H), 7.21 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.36-7.67 (m, 6H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**实施例 56: (E)-4-异丁酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 56)**

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、2-甲丙酸 (0.092mL, 0.987mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 56 (201mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.68-0.78 (m, 6H), 3.33-3.79 (m, 9H), 7.21 (dt,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.39 (dt,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 3H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 57: (E)-4-(2-噻吩羧基)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 57)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、2-噻吩甲酸 (127mg, 0.987mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.400mL, 3.64mmol), 得到化合物 57 (382mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.38-3.98 (m, 8H), 7.13 (dt,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.37-7.68 (m, 7H), 7.78 (t,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 8.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 58: (E)-4-(3-噻吩羧基)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 58)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、3-噻吩甲酸 (127mg, 0.987mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 58 (356mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.38-3.98 (m, 8H), 7.13 (dt,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.37-7.68 (m, 7H), 7.67-7.88 (m, 3H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 59: (E)-4-乙基氨基羧基-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 59)

在化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入三乙胺 (0.42mL, 3.01mmol) 及乙基异氰酸酯 (117mg, 1.65mmol), 在室温下搅拌 3 小时。在反应溶液中加入水, 过滤析出的结晶, 干燥, 得到化合物 59 (218mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ( $\delta$  1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 8H), 6.55 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.50-7.67 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 60: (E)-4-丁酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 60)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、正丁酸 (0.082mL, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 60 (221mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ( $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.81-3.98 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53-7.67 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 61: (E)-4-氨基乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪盐酸盐 (化合物 61)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (800mg, 2.18mmol)、N-(叔丁氧羰基)甘氨酸 (314mg, 1.79mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (315mg, 2.56mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (482mg, 2.51mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.80mL, 7.28mmol),

得到(E)-4-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪。按照实施例 18, 用 10%氯化氢-甲醇溶液对(E)-4-(叔丁氧羰基氨基)乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪进行处理, 得到化合物 61 (448mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.41-3.68 (m, 8H), 3.88-3.92 (brd,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.37-7.67 (m, 7H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.14 (brm, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 62: (E)-N-(2-氧代-2-吗啉代乙基)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 62)

按照实施例 5, 从化合物 53 (250mg, 0.776mmol)、吗啉 (0.098mL, 1.12mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (149mg, 0.97mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (200mg, 1.04mmol), 得到化合物 62 (105mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.15-3.31 (m, 1H), 3.40-3.59 (m, 8H), 4.13 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 24.8, 8.4$  Hz, 4H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.59 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 63: (E)-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 63)

按照实施例 5, (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (4.00g, 15.1mmol)、N,N-二乙基乙二胺 (2.60mL, 18.2mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (3.00g, 19.70mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (4.10g, 21.2mmol) 及 N-甲基吗啉 (3.40mL, 30.3mmol), 得到化合物 63 (3.00g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 2.54 (m,

8H), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51-7.69 (m, 3H), 7.81 (dd,  $J = 18.3, 8.3$  Hz, 4H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 363  $[M+H]^+$

实施例 64: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-氨基哌啶 (化合物 64)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (500mg, 1.89mmol)、4-(叔丁氧羰基氨基)哌啶 (538mg, 2.84mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (510mg, 2.67mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.420mL, 3.82mmol), 得到的生成物溶解于甲醇 (10.0mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (5.0mL), 在 60℃ 下回流加热 90 分钟。在减压下浓缩反应溶液, 在残渣中加入饱和碳酸钾水溶液和乙酸乙酯萃取。得到的粗生成物用乙酸乙酯结晶化, 得到化合物 64 (435mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.15-1.20 (m, 2H), 1.72-2.00 (m, 2H), 2.79-3.60 (m, 7H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 347  $[M+H]^+$

实施例 65: (E)-4-甲氧乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌啶 (化合物 65)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、甲氧基乙酸 (0.069mL, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (173mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 65 (225mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.28 (s, 3H), 3.33-3.49 (m, 8H), 4.10

(s, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 3H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 405  $[M+H]^+$

实施例 66: (E)-4-(3-甲基丁酰)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 66)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、异戊酸 (0.094mL, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 66 (207mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.39-3.52 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 3H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 417  $[M+H]^+$

实施例 67: (E)-4-(4-甲基苯磺酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 67)

按照实施例 47, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、三乙胺 (0.420mL, 3.01mmol) 及对甲苯磺酰氯 (376mg, 1.97mmol), 得到化合物 67 (210mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) (2.42 (s, 3H), 2.94-3.26 (m, 4H), 3.39-3.57 (m, 4H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.35-7.64 (m, 10H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 487  $[M+H]^+$

实施例 68: (E)-4-(2-甲基-2-羟基丙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 68)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、 $\alpha$ -羟基异丁酸 (93.2mg, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.400mL, 3.64mmol), 得到化合物 68 (223mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  1.52 (s, 6H), 3.71-3.99 (m, 8H), 5.65 (br, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.87 (m, 3H), 7.98 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 8.40 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 13.4 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 69: (E)-4-乙酰基-1-[2-氯代-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基]哌嗪 (化合物 69)

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]-2-氯代苯甲酸 (100mg, 0.34mmol)、N-乙酰基哌嗪 (64mg, 0.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (67mg, 0.44mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (90mg, 0.47mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.41mmol), 得到化合物 69 (42mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  2.04 (s, 3H), 3.12-3.91 (br, 8H), 6.71-7.69 (m, 8H), 7.99 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 70: (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]-N-(甲基氨甲酰甲基)苯甲酰胺 (化合物 70)

按照实施例 5, 从化合物 53 (300mg, 0.932mmol)、甲胺盐酸盐 (65.0mg, 0.960mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (159mg, 1.04mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (215mg, 1.12mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.220mL, 2.00mmol), 得到化合物 70 (63mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  2.59 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 3H), 3.19-3.45 (m, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.39 (m, 1H),

7.51-7.71 (m, 3H), 7.84 (dd,  $J = 27.8, 8.4$  Hz, 4H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 335  $[M+H]^+$

实施例 71: (E)-4-(N-乙酰氨基)乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 71)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐(400mg, 1.09mmol)、N-乙酰甘氨酸(105mg, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(175mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(265mg, 1.38mmol)及 N-甲基吗啉(0.400mL, 3.64mmol), 得到化合物 71 (320mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.98 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 8H), 3.94-3.98 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 3H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.97 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 432  $[M+H]^+$

实施例 72: (E)-4-(3-羟基-2, 2-二甲丙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 72)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐(400mg, 1.09mmol)、3-羟基-2, 2-二甲基丙酸(106mg, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(176mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(265mg, 1.38mmol)及 N-甲基吗啉(0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 72(40mg, 10%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.15 (s, 6H), 3.41-3.42 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 8H), 4.58 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 3H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 433  $[M+H]^+$

实施例 73: (E)-4-乙酰基-1-{2-甲基-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪 (化合物 73)

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酸 (174mg, 0.60mmol)、N-乙酰基哌嗪 (114mg, 0.892mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (118mg, 0.873mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (160mg, 0.835mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.41mmol), 得到化合物 73 (37mg, 16%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.19-3.49 (br, 4H), 3.57-3.85 (br, 4H), 6.86-7.52 (m, 8H), 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 74: (E)-4-羟基乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪盐酸盐 (化合物 74)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、乙醇酸 (68.0mg, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (178mg, 1.29mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 74 的游离碱, 接着, 将化合物 74 的游离碱溶解于 1, 4-二噁烷 (2.0mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-1, 4-二噁烷溶液 (2.0mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将从反应溶液析出的沉淀过滤, 得到化合物 74 (200mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.41-3.52 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 7.20 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.66 (m, 3H), 7.78 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 75: (E)-4-甲氧基羰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪盐酸盐 (化合物 75)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (1.00g, 2.97mmol)、N-甲氧基羰基哌嗪

(970mg, 4.47mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(520mg, 3.85mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(800mg, 4.17mmol)及 N-甲基吗啉(1.30mL, 11.8mmol), 得到化合物 75(1.00g, 78%).  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.41-3.52 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.78-4.00 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 391 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 76: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}硫代吗啉盐酸盐(化合物 76)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、硫代吗啉(0.307mL, 3.05mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(333mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(1.00mL, 9.55mmol), 得到化合物 76 的游离碱, 接着, 将化合物 76 的游离碱溶解于 1, 4-二噁烷(2.0mL)中, 加入 4mol/L 氯化氢-1, 4-二噁烷溶液(2.0mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将从反应溶液析出的沉淀过滤, 得到化合物 76(443mg, 57%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.55-2.74 (m, 4H), 3.48-3.71 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

ESI-MS (*m/z*); 350 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 77: (E)-4-(1-甲基环丙烷羧基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 77)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐(400mg, 1.09mmol)、1-甲基环丙烷羧酸(0.091mL, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合

物 (176mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(265mg, 1.38mmol)及 N-甲基吗啉 (0.40mL, 3.64mmol), 得到化合物 77 (311mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.48-0.57 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 3.48-3.71 (m, 8H), 7.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 78: (E)-4-(3,3-二甲基丁酰)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 78)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 1.09mmol)、乙酸叔丁酯 (0.115mL, 0.896mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.400mL, 3.64mmol), 得到化合物 78 (201mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.98 (s, 9H), 2.25 (brs, 2H), 3.41-3.54 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 79: (E)-N-[2-(乙氧基羰基)乙基]-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 79)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (1.50g, 5.68mmol)、 $\beta$ -丙氨酸乙酯盐酸盐 (1.05mg, 6.81mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (1.30g, 8.52mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (1.63g, 8.52mmol)

及 N-甲基吗啉 (1.87mL, 17.0mmol), 得到化合物 79 (123mg, 6%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.58 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.39-3.53 (m, 2H), 4.0 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.49-7.72 (m, 3H), 7.79 (dd,  $J = 16.3, 8.4$  Hz, 4H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 80: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸甲酰胺 (化合物 80)

按照实施例 5, 从化合物 50 (300mg, 0.80mmol)、甲胺盐酸盐 (64.8mg, 0.96mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (184mg, 1.2mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (230mg, 1.2mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.264mL, 2.4mmol), 得到化合物 80 (22mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.78 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 3.14-3.65 (m, 9H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 81: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸二乙基酰胺 (化合物 81)

按照实施例 5, 从化合物 50 (300mg, 0.80mmol)、二乙胺 (0.099mL, 0.96mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (184mg, 1.20mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (230mg, 1.2mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.13mL, 1.20mmol), 得到化合物 81 (48mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.82-3.29 (m, 4H), 3.35-3.43 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 431  $[M+H]^+$

实施例 82: (E)-1-(叔丁氧基羰基)-4-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}高哌嗪(化合物 82)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (3.00g, 11.4mmol)、1-(叔丁氧基羰基)高哌嗪 (3.41g, 17.0mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (1.99g, 14.7mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (3.05g, 15.9mmol) 及 N-甲基吗啉 (4.13mL, 37.6mmol), 得到化合物 82 (1.52g, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.41 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 3.33-3.69 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 447  $[M+H]^+$

实施例 83: (E)-4-{2-氯-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪-1-羧酸 1, 1-二甲基乙酯 (化合物 83)

按照实施例 5, (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]-2-氯代苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、N-(叔丁氧基羰基)哌嗪 (280mg, 1.51mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (199mg, 1.30mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (268mg, 1.40mmol), 得到化合物 83 (157mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.47 (s, 9H), 3.23-3.57 (m, 6H), 3.71-3.89 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.62 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 10.1-10.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 467  $[M+H]^+$

实施例 84: (E)-4-{2-甲基-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪-1-碳醛 (化合物 84)

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酸 (221mg, 0.761mmol)、N-甲酰基哌嗪 (0.120mL, 1.13mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (151mg, 0.982mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (203mg, 1.06mmol), 得到化合物 84 (4.5mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.25-3.32 (br, 4H), 3.51-3.85 (br, 4H), 6.88 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 4H), 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 10.1 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 85: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 高哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 85)

在化合物 82 (100mg, 0.224mmol) 的甲醇 (10.0mL) 溶液中加入 10% 氯化氢-甲醇溶液 (10.0mL), 在 60℃ 下搅拌 2 小时。冷却到室温后将析出的结晶过滤, 得到化合物 85 (48.7mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.18 (m, 2H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.45-3.69 (m, 4H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.37 (br, 2H), 9.60 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 86: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌啶-4-羧酸酰胺 (化合物 86)

按照实施例 5, 从化合物 50 (400mg, 1.06mmol)、1-羟基苯并三唑铵盐 (400mg, 1.6mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (307mg, 1.6mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.350mL, 3.18mmol), 得到化合物 86 (89mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.47 (brs, 2H), 1.72 (brs, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.34 (brs, 2H), 3.45 (brs, 2H), 6.82 (brs, 1H), 7.21

(m, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 375  $[M+H]^+$

实施例 87: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-羟基哌啶 (化合物 87)

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.89mmol)、4-羟基哌啶 (230mg, 2.27mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (434mg, 2.84mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (543.5mg, 2.84mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.623mL, 5.67mmol), 得到化合物 87 (99.1mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.36 (brs, 2H), 1.74 (brs, 2H), 3.20 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H), 3.73 (brs, 1H), 4.81 (br, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 348  $[M+H]^+$

实施例 88: (E)-N-甲基-N-(2-氧代-2-吗啉代乙基)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 88)

#### 工序 1

按照实施例 5, 在 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (1.50g, 5.68mmol)、肌氨酸乙酯盐酸盐 (1.05g, 6.81mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (1.31g, 6.81mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (1.63g, 8.52mmol) 及 N-甲基吗啉 (1.87mL, 17.0mmol) 得到的化合物中, 加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液 (20mL) 中和, 接着过滤, 得到 (E)-N-甲基-N-羧甲基-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (1.04g, 55%)。

#### 工序 2

按照实施例 5, 从工序 1 得到的 (E)-N-甲基-N-羧甲基-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (300mg, 0.89mmol)、吗啉 (0.093mL, 1.07mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (205mg, 1.34mmol)、1-乙

基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(256mg, 1.34mmol)及 N-甲基吗啉(0.294mL, 2.67mmol)得到的化合物 88(218mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.94 (s, 3H), 3.20-3.60 (m, 8H), 4.33 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 89: (E)-4-{-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪-2-酮(化合物 89)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、哌嗪-2-酮(284mg, 2.83mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(332mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及 N-甲基吗啉(850mL, 7.73mmol)得到的化合物 89(309mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.20-3.28 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.00-4.04 (brs, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.13 (br, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 90: (E)-4-(3-甲基-3-羟基丁酰基)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 90)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐(320mg, 0.963mmol)、 $\beta$ -羟基异戊酸(85.0mg, 0.718mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(126mg, 0.932mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(193mg, 1.01mmol)及 N-甲基吗啉(0.322mL, 2.93mmol)得到的化合物 90(204mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.18 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.36-3.55

(m, 8H), 4.76 (br, 1H), 7.21 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H). ESI-MS ( $m/z$ ); 433  $[M+H]^+$

实施例 91: (E)-N-(3-氧代-3-吗啉代丙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 91)

#### 工序 1

将化合物 79 (1.0g, 2.75mmol) 溶解于 THF (30mL), 加入 2mol/L 氢氧化钠水溶液 (20mL) 后, 中和、过滤, 得到 (E)-N-(2-羧乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (710mg, 77%)。

#### 工序 2

按照实施例 5, 从 (E)-N-(2-羧乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (300mg, 0.900mmol)、吗啉 (0.094mL, 1.07mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (206mg, 1.34mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (257mg, 1.34mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.295mL, 2.69mmol) 得到的化合物 91 (466mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57-2.63 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 3H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.44-3.55 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.69-7.87 (m, 4H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.51 (m, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 405  $[M+H]^+$

实施例 92: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌啶-4-羧酸二甲酰胺 (化合物 92)

按照实施例 5, 从化合物 50 (500mg, 1.33mmol)、二甲胺盐酸盐 (230mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (306mg, 2.00mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (383mg, 2.00mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.439mL, 4.00mmol), 得到化合物 92 (27mg, 5%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.43 (brs, 2H), 1.53 (brs, 2H), 2.80

(s, 3H), 2.92 (brs, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.20 (brs, 2H), 4.00 (brs, 1H), 4.44 (brs, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 403  $[M+H]^+$

实施例 93: (E)-N-[2-(二乙基氨基甲酰)乙基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 93)

按照实施例 5, 从实施例 91 的工序 1 得到的 (E)-N-(2-羧乙基)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (400mg, 1.25mmol)、二乙胺 (0.155mL, 1.5mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (287mg, 1.88mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (359mg, 1.88mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.041mL, 3.7mmol), 得到化合物 93 (119mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.39 (s, 1H), 3.19 (dd,  $J = 12.6, 6.9$  Hz, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.39 (dd,  $J = 12.9, 6.9$  Hz, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.43-7.62 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 19.5, 8.3$  Hz, 5H), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.42 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 13.1 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 391  $[M+H]^+$

实施例 94: (E)-N-二乙基氨基甲酰基甲基-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 94)

按照实施例 5, 从化合物 53 (300mg, 0.932mmol)、二乙胺 (123mg, 1.12mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (214mg, 1.40mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (268mg, 1.40mmol), 得到化合物 94 (103mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.27-3.36 (m, 4H), 4.10 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.53-7.71 (m, 3H), 7.86 (dd,  $J =$

26.4, 8.1 Hz, 4H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 377  $[M+H]^+$

实施例 95: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酰基} 哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 95)

#### 工序 1

按照实施例 5, 从 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酸 (970mg, 3.32mmol)、N-(1,1-二甲基乙氧羰基) 哌嗪 (926mg, 4.98mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (661mg, 4.32mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (891mg, 4.65mmol), 得到 (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酰基} 哌嗪-1-羧酸 1, 1-二甲基乙酯 (980mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (1.57 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.24-3.28 (br, 2H), 3.36-3.38 (br, 2H), 3.50-3.56 (br, 2H), 3.76-3.82 (br, 2H), 7.18 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 5H), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 10.1 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 447  $[M+H]^+$

#### 工序 2

将工序 1 得到的 (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酰基} 哌嗪-1-羧酸 1, 1-二甲基乙酯 (980mg, 2.20mmol) 用 10% 氯化氢-甲醇溶液处理, 得到化合物 95 (585mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.26 (s, 3H), 3.04-3.41 (br, 4H), 3.55-3.60 (br, 4H), 7.14-7.64 (m, 8H), 8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 9.35-9.45 (br, 2H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 347  $[M+H]^+$

实施例 96: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-1-甲基哌嗪-2-酮 (化合物 96)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (400mg, 1.19mmol)、1-甲基哌嗪-2-酮 (780mg,

5.18mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(210mg, 1.55mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(320mg, 1.70mmol)及N-甲基吗啉(0.70mL, 6.37mmol), 得到化合物96(198mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.87 (s, 3H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.60-3.82 (brm, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 360  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 97: (E)-N-(3-吗啉代丙基)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 2 盐酸盐 (化合物 97)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的(E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸(500mg, 1.89mmol)、N-(3-氨丙基)吗啉(0.365mL, 2.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(333mg, 2.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(510mg, 2.67mmol)及N-甲基吗啉(0.75mL 6.82mmol)得到的粗生成物用硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)提纯, 得到化合物97的游离碱, 接着, 将化合物97的游离碱溶解于乙酸乙酯(5.00mL)中, 加入4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(1.00mL), 在室温下搅拌30分钟。将从反应溶液析出的沉淀过滤, 得到化合物97(340mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98 (br, 2H), 3.03-3.12 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.73-3.97 (m, 4H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.71 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 98: (E)-4-(3-甲氧丙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]

### 苯甲酰基}哌嗪 (化合物 98)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (400mg, 0.99mmol)、 $\beta$ -3-甲氧基丙酸 (84.4mg, 0.82mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (178mg, 1.32mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (265mg, 1.38mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.4mL, 1.64mmol), 得到的化合物 98 (220mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.58 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 8H), 7.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 99: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(吗啉代羰基氨基) 哌啶 (化合物 99)

将化合物 64 (500mg, 1.19mmol) 溶解于二氯甲烷中, 在  $0^\circ\text{C}$  下加入三乙胺 (0.498mL, 3.57mmol)、4-吗啉羰基氯 (468mg, 2.62mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (200.2mg, 1.04mmol), 搅拌 4 小时, 得到化合物 99 (1.5mg, 0.3%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.37 (brs, 4H), 1.77 (brs, 4H), 3.18-3.53 (m, 9H), 6.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 100: (E)-4-(2-甲氧乙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基]-2-甲基苯甲酰基}哌嗪 (化合物 100)

在甲氧基乙酸 (0.019mL, 0.24mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液中, 加入化合物 95 (0.10g, 0.29mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (52mg, 0.337mmol) 及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐

(69mg, 0.36mmol), 在 60℃下搅拌 1 小时。在反应溶液中加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水 (4.0mL) 萃取。对有机层减压浓缩, 用硅胶色谱法 (乙酸乙酯/甲醇=10/1) 提纯后, 向其中加入乙酸乙酯, 将析出的沉淀过滤, 得到化合物 100 (39mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27 (s, 3H), 3.19 (brs, 2H), 3.29 (brs, 3H), 3.37 (brs, 2H), 3.51 (brs, 2H), 4.10 (brd, 2H), 7.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.18 (s, 1H) APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 101: (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-3-甲基哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 101)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (250mg, 0.83mmol)、(S)-(+)-2-甲基哌嗪 (170mg, 1.66mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (217mg, 1.60mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (303mg, 1.58mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.23mL 2.08mmol) 得到化合物 101 的游离碱, 接着, 将化合物 101 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 101 (158mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26 (br, 3H), 2.75 (br, 1H), 3.05-3.34 (m, 6H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.47-9.51 (m, 1H), 9.65 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 102: (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-3-甲基哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 102)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (250mg, 0.83mmol)、(R)-(+)-2-甲基哌嗪 (170mg, 1.66mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (217mg, 1.60mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (303mg, 1.58mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.23mL 2.08mmol) 得到化合物 102 的游离碱, 接着, 将化合物 102 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 102 (50mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.26 (br, 3H), 2.75 (br, 1H), 3.09-3.45 (m, 6H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 9.47-9.51 (m, 1H), 9.65 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 103: (S', S')-(E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 103)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (250mg, 0.83mmol)、2,6-二甲基哌嗪 (243mg, 1.66mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (217mg, 1.60mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (303mg, 1.58mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.23mL 2.08mmol) 得到化合物 103 的游离碱, 接着, 将化合物 103 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 103 (140mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.28 (br, 6H), 3.03-3.33 (br, 4H), 4.5 (br, 2H), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 9.48-9.51 (m, 1H), 9.87-9.90 (m, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 361  $[M+H]^+$

实施例 104: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-乙基哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 104)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、N-乙基哌嗪 (171mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 104 的游离碱, 接着, 将化合物 104 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 104 (280mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H), 3.03-3.14 (m, 4H), 3.46 (br, 2H), 4.54 (br, 4H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 16.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 16.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 11.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 361  $[M+H]^+$

实施例 105: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(2-羟乙基) 哌嗪 (化合物 105)

根据实施例 5, 按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、2-(哌嗪-1-基) 乙醇 (195mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 105 (230mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.41-2.49 (m, 8H), 3.48-3.55 (m, 4H),

4.43 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.18–7.28 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 377  $[M+H]^+$

实施例 106: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-吗啉代哌啶 (化合物 106)

根据实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、4-吗啉代哌啶 (255mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 106 (319mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.31–1.43 (m, 2H), 1.81 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 2.42 (br, 4H), 2.86–3.00 (m, 2H), 3.55–3.58 (m, 4H), 4.44 (br, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 417  $[M+H]^+$

实施例 107: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-异丙基哌嗪盐酸盐 (化合物 107)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、1-异丙基哌嗪 (192mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 107 的游离碱, 接着, 将化合物 107 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通

过丙酮进行结晶化, 得到化合物 107 (24.5mg, 5.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 3.15 (br, 1H), 3.33-3.41 (m, 8H), 7.23 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 10.0 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 108: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-[2-(二甲氨基) 乙基] 哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 108)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、1-(2-二甲基乙胺) 哌嗪 (235mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 108 的游离碱, 接着, 将化合物 108 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 108 (144mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.86 (s, 6H), 3.17-3.53 (m, 12H), 7.23 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 10.0 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 109: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(2-甲氧乙基) 哌嗪盐酸盐 (化合物 109)

将溴化 (1H-吡唑-3-甲基) 三苯磷 (473mg, 1.00mmol) 溶解于甲醇 (10mL), 通过 4-[4-(2-甲氧乙基) 哌嗪-1-羰基] 苯甲醛 (230g, 0.83mmol) 及碳酸钾 (345mg, 2.50mmol) 得到化合物 109 的游离碱,

接着, 将化合物 109 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 109 (178mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.13-3.17 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.46 (br, 8H), 3.70-3.74 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 10.0 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 110: (E)-N-[2-(乙氧基)乙基]-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 (化合物 110)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、N-乙基乙二胺 (440mg, 5.00mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 110 (40mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.32-3.36 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.40 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 335  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 111: (E)-N-(2-氧乙基)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺 2 盐酸盐 (化合物 111)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、N-(2-氧乙基)氨基甲

酸叔丁酯 (240mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 111 (206mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.98-3.04 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.04 (br, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.76 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H)。

ESI-MS ( $m/z$ ); 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 112: (E)-N-[2-(甲氨基)乙基]-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰胺盐酸盐 (化合物 112)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.00mmol)、N-甲基乙二胺 (111mg, 1.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (176mg, 1.30mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.40mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.22mL 2.00mmol) 得到化合物 112 的游离碱, 接着, 将化合物 112 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 112 (105mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.58-2.61 (m, 3H), 3.11 (br, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.80-8.84 (m, 2H)。

APCI-MS ( $m/z$ ); 321  $[M+H]^+$

实施例 113: (E)-1-甲氧乙酰基-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 高哌嗪 (化合物 113)

按照实施例 5, 从化合物 85 (285mg, 0.68mmol)、甲氧基乙酸 (0.05ml, 0.62mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (110mg, 0.81mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (166mg, 0.87mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.34mL, 3.10mmol) 得到化合物 113 (98mg, 35%)。  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.22-3.77 (m, 13H), 4.11 (br, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 419  $[M+H]^+$

实施例 114: (E)-1-(3-甲基-3-羟基丁酰基)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 高哌嗪 (化合物 114)

按照实施例 5, 从化合物 85 (285mg, 0.68mmol)、 $\beta$ -羟基异戊酸 (73mg, 0.62mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (110mg, 0.81mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (166mg, 0.87mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.34mL, 3.10mmol) 得到化合物 114 (62mg, 20%)。  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.12-1.19 (m, 6H), 1.91 (br, 1H), 3.53 (br, 12H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 447  $[M+H]^+$

实施例 115: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-1-(正丙基) 哌嗪-2-酮盐酸盐 (化合物 115)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (260mg, 0.87mmol)、1-正丙基哌嗪-2-酮 (309mg,

1.74mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(153mg, 1.13mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(234mg, 1.22mmol)及N-甲基吗啉(0.50mL, 4.35mmol)得到化合物115的游离碱,接着,将化合物115的游离碱溶解于甲醇(2.00mL),加入4mol/L氯化氢-甲醇溶液(1.50mL),在室温下搅拌30分钟。将反应溶液减压浓缩,通过丙酮进行结晶化,得到化合物115(240mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 3.26-3.63 (m, 6H), 3.73 (br, 2H), 4.11 (br, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例116: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-1-(仲丁基)哌嗪-2-酮盐酸盐(化合物116)

按照实施例5,从实施例1的工序6中得到的(E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸(128mg, 0.42mmol)、1-仲丁基哌嗪-2-酮(121mg, 0.63mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(75mg, 0.55mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(115mg, 0.59mmol)及N-甲基吗啉(0.24mL, 2.10mmol)得到化合物116的游离碱,接着,将化合物116的游离碱溶解于甲醇(2.00mL),加入4mol/L氯化氢-甲醇溶液(1.50mL),在室温下搅拌30分钟。将反应溶液减压浓缩,通过丙酮进行结晶化,得到化合物116(74mg, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.34-1.47 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 1H), 4.39 (br, 6H), 7.21 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 403  $[M+H]^+$

实施例 117: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-1,2,3,6-四氢吡啶 (化合物 117)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (250mg, 0.83mmol)、1,2,3,6-四氢吡啶 (0.11ml, 1.25mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (146mg, 1.08mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (224mg, 1.16mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.18mL, 1.66mmol) 得到化合物 117 (196mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.15 (br, 2H), 3.44-4.03 (m, 4H), 5.74-5.88 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 330  $[M+H]^+$

实施例 118: (S)-(E)-4-甲氧乙酰基-3-甲基-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪盐酸盐 (化合物 118)

按照实施例 5, 从化合物 101 (300mg, 0.72mmol)、甲氧基乙酸 (0.05ml, 0.62mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (106mg, 0.81mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (161mg, 0.87mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.34mL, 3.10mmol) 得到化合物 118 的游离碱, 接着, 将化合物 118 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 118 (87mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.08-1.15 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.04 (br, 9H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[M+H]^+$

实施例 119: (S)-(E)-4-(3-甲基-3-羟基丁酰基)-3-甲基-1-[4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基]哌嗪盐酸盐 (化合物 119)

按照实施例 5, 从化合物 101 (500mg, 1.19mmol)、 $\beta$ -羟基异戊酸 (0.12mg, 0.99mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (174mg, 1.29mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (270mg, 1.39mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.50mL, 4.46mmol) 得到化合物 119 的游离碱, 接着, 将化合物 119 的游离碱溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 119 (237mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.04-1.18 (m, 9H), 2.30 (br, 1H), 4.02 (br, 9H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 120: (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺 2 盐酸盐 (化合物 120)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (500mg, 1.66mmol)、1-叔丁氧基羰基-4-氨基哌啶 (500mg, 2.49mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (291mg, 2.16mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (450mg, 2.32mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.37mL 3.32mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 120 (337mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.78-1.85 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.07 (br, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.56

(d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.86 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 347  $[M+H]^+$

实施例 121: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-[2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基]哌嗪 (化合物 121)

按照实施例 1 的工序 7, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (300mg, 1.14mmol)、N-甲基吗啉 (0.25mg, 2.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (305mg, 1.59mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (200mg, 1.48mmol) 及 2-(哌嗪-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙酮 (337mg, 1.71mmol) 得到的粗生成物用乙酸乙酯/甲醇混合溶液研制得到化合物 121 (298mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.72-1.91 (m, 4H), 3.28 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.40-7.70 (br, 8H), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.22 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 444  $[M]^+$

实施例 122: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-3-氨基吡咯烷 2 盐酸盐 (化合物 122)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酸 (800mg, 2.66mmol)、(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00mg, 5.32mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (470mg, 3.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (720mg, 3.72mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.58mL, 5.32mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (5.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (2.00mL), 在 60℃ 下回流加热 1 小时。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得

到化合物 122 (398mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.23 (br, 1H), 3.54–3.87 (m, 6H), 7.22 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.30 (br, 1H), 8.42 (br, 1H).  
APCI-MS ( $m/z$ ); 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 123: (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(2-氨基-3-羟基丙酰基)哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 123)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (300mg, 0.90mmol)、N-(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸 (155mg, 0.76mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (133mg, 0.99mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (204mg, 1.06mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.17mL, 1.52mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 123 (290mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.63–3.73 (m, 8H), 4.43 (br, 1H), 4.95 (br, 3H), 7.22 (dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20–8.23 (m, 3H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 124: (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-(吡咯烷-3-基羰基)哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 124)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (300mg, 0.90mmol)、(S)-吡咯烷-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 (162mg, 0.76mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (133mg, 0.99mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (204mg, 1.06mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.17mL, 1.52mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液

(1.50mL), 在 60℃下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 124 (278mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.78-1.94 (m, 2H), 2.40 (br, 1H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.58 (br, 8H), 4.60 (br, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.50 (br, 1H) 9.96-9.98 (m, 1H).  
APCI-MS ( $m/z$ ); 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 125: (E)-4-二甲基氨基乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪 (化合物 125)

按照实施例 5, 从化合物 18 (200mg, 0.60mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (70mg, 0.50mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (88mg, 0.65mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (134mg, 0.70mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.11mL, 1.00mmol) 得到化合物 125 (77mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.17 (s, 6H), 3.08 (br, 2H), 3.50-3.58 (m, 8H), 7.21 (dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 126: (E)-4-[(异丁酰氨基) 乙酰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪 (化合物 126)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (200mg, 0.602mmol)、N-甲基吗啉 (0.132mL, 1.20mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (161mg, 0.842mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (106mg, 0.783mmol) 及 (3-甲基丁酰氨基) 乙酸 (115mg, 0.722mmol) 得到的粗生成物 (174mg) 用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=80/20) 提纯, 接

着用乙酸乙酯/甲醇混合溶剂研制, 得到化合物 126 (105mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.90–2.08 (m, 3H), 3.25–3.75 (br, 8H), 3.80–4.04 (br. s, 2H), 7.22 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.91 (br, 1H), 8.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 13.22 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 474  $[\text{M}]^+$

实施例 127: (E)-4-[(2-甲氧乙氧基)乙酰基]-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 127)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (200mg, 0.602mmol)、N-甲基吗啉 (0.132mL, 1.20mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (161mg, 0.842mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (106mg, 0.783mmol) 及 2-甲氧乙氧基乙酸 (0.0674mL, 0.722mmol) 得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=80/20) 提纯得到化合物 127 (0.011g, 4%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.25 (s, 3H), 3.40–3.65 (m, 12H), 4.18 (s, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 13.21 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 449  $[\text{M}]^+$

实施例 128: (E)-4-乙氧基乙酰基-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 128)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐 (300mg, 0.741mmol)、N-甲基吗啉 (0.163mL, 1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (199mg, 1.04mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (130mg, 0.963mmol) 及乙氧基乙酸 (0.0700mL, 0.741mmol) 得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=90/10) 提纯, 进一步, 用乙

酸乙酯/甲醇混合溶剂重结晶, 得到化合物 128 (62.0mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.40–3.65 (br, 8H), 3.47 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.13 (brs, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.22 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}]^+$

实施例 129: (E)-4-(3-氨基丙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 129)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (300mg, 0.90mmol)、3-(叔丁氧羰基氨基)丙酸 (143mg, 0.75mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (132mg, 0.98mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (202mg, 1.05mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.16mL, 1.50mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 40 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 129 (0.11mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.70–2.75 (m, 2H), 3.01–3.03 (m, 2H), 3.56 (br, 8H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 130: (E)-4-[(苯乙酰基氨基)乙酰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 130)

按照实施例 5, 从化合物 18 (366mg, 0.90mmol)、苯乙酰氨基乙酸 (175mg, 0.90mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (132mg, 0.98mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (202mg,

1.05mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.16mL, 1.50mmol), 得到化合物 130 (0.21mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.56 (br, 10H), 3.99-4.00 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 6H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.16 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 131: (E)-4-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 131)

按照实施例 5, 将从化合物 18 (300mg, 0.90mmol)、2-(叔丁氧基羰基)氨基-2-甲基丙酸 (153mg, 0.75mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (132mg, 0.98mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (202mg, 1.05mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.16mL, 1.50mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 131 (0.10mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.57 (br, 6H), 3.65 (br, 4H), 4.36 (br, 4H), 7.22 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.27 (br, 2H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 132: (E)-4-二甲氨基甲酰氨基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 132)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (200mg, 0.76mmol)、1,1-二甲基-3-(哌啶-4-基)尿素 (0.20ml, 1.14mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (133mg, 1.00mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (204mg,

1.06mmol)及 N-甲基吗啉 (0.18mL, 1.66mmol) 得到的粗生成物通过乙酸乙酯结晶化, 得到化合物 132 (195mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.38 (br, 2H), 1.75 (br, 2H), 2.77 (s, 6H), 3.02 (br, 2H), 3.69 (br, 2H), 4.30 (br, 1H), 6.01 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.53 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 134: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-1-(2-甲氧乙基)哌嗪-2-酮盐酸盐 (化合物 134)

按照实施例 1 的工序 7, 将从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (50.0mg, 0.189mmol)、N-甲基吗啉 (0.0415mL, 0.378mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (50.7mg, 0.265mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (33.2mg, 0.246mmol) 及 1-(2-甲氧乙基)哌嗪-2-酮 (44.8mg, 0.284mmol) 得到的粗生成物用氯化氢-乙酸乙酯溶液 (4mol/L, 0.236mmol) 处理, 得到化合物 134 (10.0mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.26 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 4H), 3.60-4.20 (br, 6H), 7.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 135: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-4-[2-氧代-2-(异丙氨基)乙基]哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 135)

按照实施例 1 的工序 7, 将从实施例 1 的工序 6 得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酸 (200mg, 0.757mmol)、N-甲基吗啉 (0.166mL, 1.51mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)

碳化二亚胺盐酸盐 (203mg, 1.06mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (133mg, 0.984mmol) 及 N-异丙基-2-(哌嗪-1-基) 乙酰胺 (210mg, 1.14mmol) 得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=80/20) 提纯, 进一步, 用 4mol/L 氯化氢-乙酸乙酯溶液 (0.665mL) 处理, 得到化合物 135 (99.7mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.20-3.65 (br, 8H), 3.95 (s, 2H), 4.03 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 10.61 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 136: (E)-4-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙酰基)-1-[4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基] 哌嗪盐酸盐 (化合物 136)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐 (300mg, 0.741mmol)、N-甲基吗啉 (0.163mL, 1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (199mg, 1.04mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (130mg, 0.963mmol) 及 3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙酸 (99.4mg, 0.741mmol) 得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=80/20) 提纯, 进一步, 用 10% 氯化氢-甲醇溶液 (0.932mL) 处理后, 用丙酮研制, 得到化合物 136 (10.0mg, 3%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.17 (brs, 3H), 3.60-3.85 (br, 4H), 4.00-4.45 (br, 8H), 7.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.14 (br. s, 1H).

实施例 137: (E)-4-[4-(乙酰氨基) 丁酰基]-1-[4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基] 哌嗪 (化合物 137)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (200mg, 0.49mmol)、4-乙酰氨基丁酸 (72mg, 0.49mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (87mg, 0.64mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (133mg, 0.69mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.11mL, 0.98mmol) 得到化合物 137 (0.12mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.63 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.31-2.34 (m, 2H), 3.04 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.51 (br, 8H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 138: (E)-4-(N-乙酰基-N-甲氨基乙酰基)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 138)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐 (300mg, 0.741mmol)、N-甲基吗啉 (0.163mL, 1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (199mg, 1.04mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (130mg, 0.963mmol) 及 N-乙酰肌氨酸 (77.7mg, 0.593mmol) 得到的粗生成物用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=90/10) 提纯, 进一步, 用乙酸乙酯/甲醇混合溶剂研制, 得到化合物 138 (54.8mg, 25%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.42-3.60 (br, 8H), 4.18 (s, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.21 (s, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 446  $[\text{M}]^+$

实施例 139: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}-1-(环丙基)哌嗪-2, 6-二酮 (化合物 139)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑

-3-基)乙烯基]苯甲酸(150mg, 0.57mmol)、1-(环丙基)哌嗪-2, 6-二酮(100mg, 0.86mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(100mg, 0.74mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(153mg, 0.80mmol)及 N-甲基吗啉(0.13mL, 1.14mmol)得到化合物 139(64mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.57-0.64 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 1H), 4.44 (br, 4H), 7.23 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 140: (S)-(E)-4-[(吡咯烷-2-基)羰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪(化合物 140)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐(100mg, 0.25mmol)、N-(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸(53mg, 0.25mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(43mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(66mg, 0.35mmol)及 N-甲基吗啉(0.06mL, 0.50mmol)得到的生成物溶解于甲醇(2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液(1.50mL), 在 60℃下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 在残渣中加入碳酸氢钠水和乙酸乙酯萃取。得到的粗生成物通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 140(21mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.85-1.91 (m, 4H), 2.32-2.36 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 4H), 3.57 (br, 4H), 4.52 (br, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 141: (E)-4-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-1-(2-甲氧乙基) 哌嗪-2, 6-二酮 (化合物 141)

按照实施例 5, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (200mg, 0.76mmol)、1-(2-甲氧乙基) 哌嗪-2, 6-二酮 (200mg, 1.14mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (134mg, 0.99mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (204mg, 1.06mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.17mL, 1.52mmol) 得到化合物 141 (155mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.23 (s, 3H), 3.41 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.84 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.51 (br, 4H), 7.23 (dd,  $J = 7.1$ , 7.1 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.1$ , 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 142: (E)-4-[(哌啶-4-基) 羰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 142)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐 (200mg, 0.49mmol)、六氢异烟酸叔丁酯 (122mg, 0.49mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (86mg, 0.64mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (132mg, 0.69mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.1mL, 0.98mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (2.00mL), 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 30 分钟。将反应溶液减压浓缩, 通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 142 (0.09mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.76 (br, 6H), 2.94 (br, 2H), 3.25-3.63 (m, 9H), 7.22 (dd,  $J = 7.4$ , 7.4 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.4$ , 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.56

(br, 1H), 8.83 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 444  $[M+H]^+$

实施例 143: (E)-4-[(1-甲基哌啶-4-基)羧基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 143)

按照实施例 5, 从化合物 18 的 2 盐酸盐 (200mg, 0.49mmol)、1-甲基哌啶-4-羧酸 (70mg, 0.49mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (86mg, 0.64mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (132mg, 0.69mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.10mL, 0.98mmol) 得到化合物 143 (0.02mg, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.58-1.59 (m, 4H), 1.91 (br, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.76-2.80 (m, 2H), 3.51 (br, 9H), 7.22 (dd,  $J = 7.7$ , 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 7.7$ , 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13.2 (br, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 458  $[M+H]^+$

实施例 144: (E)-4-[N,N-二(2-羟基乙基)氨基乙酰]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 2 盐酸盐 (化合物 144)

按照实施例 5, 将从化合物 18 的 2 盐酸盐 (150mg, 0.370mmol)、N-甲基吗啉 (0.0812mL, 0.740mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (99.3mg, 0.370mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (64.9mg, 0.481mmol) 及二(羟基乙基)氨基乙酸 (60.4mg, 0.370mmol) 得到的粗生成物用 C-18 柱色谱法 (水/甲醇=67/33) 提纯, 进一步, 用 10% 氯化氢-甲醇溶液 (0.775mL) 处理, 用乙酸乙酯研制, 得到化合物 144 (43.5mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.72-7.76 (br, 2H), 3.20-3.25 (br, 4H), 3.22-3.26 (br, 4H), 3.60-3.80 (br, 8H), 7.21 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,

$J = 18.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 8.94 (brs, 1H).

ESI-MS ( $m/z$ ); 417  $[M-C_2H_4O_2]^+$

实施例 145: (E)-4-[(1-甲基吡咯烷-2-基)羰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 145)

按照实施例 1 的工序 1, 从化合物 18 (83mg, 0.25mmol)、N-甲基脯氨酸一水合物 (44mg, 0.30mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (110mg, 0.83mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (160mg, 0.85mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.12mL, 1.10mmol), 得到化合物 145 (97mg, 87%)。

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.75-2.31 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.30-4.00 (m, 8H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 444  $[M+H]^+$

实施例 146: (E)-4-[(4-甲基吗啉-2-基)羰基]-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}哌嗪 (化合物 146)

按照实施例 1 的工序 1, 从化合物 18 (100mg, 0.25mmol)、4-甲基吗啉-2-羧酸盐盐酸盐 (56mg, 0.30mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (56mg, 0.40mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (82mg, 0.43mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.16mL, 1.4mmol), 得到化合物 146 (60mg, 52%)。

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.17-2.27 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 4H), 2.67 (brd,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.90 (brd,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.30-4.00 (m, 10H), 4.25-4.28 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 6H), 7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 460  $[M+H]^+$

实施例 147: (E)-4-羟基-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯甲酰基}

### 哌嗪 (化合物 147)

将化合物 18 (0.35mg, 1.1mmol) 溶解于甲醇 (2.1mL) 中, 加入 31%过氧化氢水 (0.13g, 1.1mmol), 在室温下搅拌 1 小时。在反应溶液中加入亚硫酸氢钠 (0.1g, 0.96mmol), 用碘化钾淀粉纸确认过氧化氢消失后, 过滤除去析出的结晶。在减压下, 蒸发掉滤液的溶剂, 得到的粗生成物用制备硅胶色谱法 [氨基修饰化学结合型硅胶 Chromatorex (注册商标) NH, 富士 Silysia 制造, 甲醇/氯仿=1/9] 提纯, 得到化合物 147 (57mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.44–2.52 (m, 4H), 2.95–3.29 (brm, 4H), 7.28 (brt,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.60 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 13.1–13.4 (m, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 148: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(叔丁基氧代羰基氨基) 哌嗪 (化合物 148)

按照实施例 1 的工序 1, 从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (66mg, 0.25mmol)、按照 W098/35951 中记载的合成法合成的 1-(叔丁基氧代羰基氨基) 哌嗪 (60mg, 0.30mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (44mg, 0.32mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (71mg, 0.35mmol) 及 N-甲基吗啉 (55  $\mu\text{L}$ , 0.50mmol) 得到化合物 148 (97mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.39 (s, 9H), 2.66–2.82 (m, 4H), 3.30–3.72 (m, 4H), 7.22 (brt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 149: (E)-1-{4-[2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-氨基

### 哌嗪（化合物 149）

按照实施例 18，从化合物 148 (85mg, 0.19mmol)、甲醇 (0.19mL) 及 10%氯化氢-甲醇溶液 (0.38mL)，得到化合物 149 (28mg, 42%)。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.46-2.82 (m, 4H), 3.40-4.00 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.59 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 10.8-12.0 (m, 1H).  
APCI-MS ( $m/z$ ); 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 150: (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-4-(吗啉代羰基氨基) 哌嗪 (化合物 150)

按照实施例 1 的工序 1，从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (68mg, 0.26mmol)、1-吗啉代羰基氨基哌嗪 (65mg, 0.30mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (46mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (68mg, 0.35mmol) 及 N-甲基吗啉 (56  $\mu\text{L}$ , 0.51mmol)，得到化合物 150 (87mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.69-2.95 (m, 4H), 3.35-3.39 (m, 4H), 3.62-3.86 (m, 8H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.75 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 151: (E)-3-氨基-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 151)

#### 工序 1

将从实施例 18 得到的 (E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基} 哌嗪 (1.0g, 2.5mmol) 溶解于甲醇 (9.9mL) 中，加入 3, 4-二异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (0.69g, 3.5mmol) 及三乙胺 (0.69mL, 4.9mmol)，在室温下搅拌 13 小时。在减压下蒸发掉反应溶液的溶剂后，在得到的粗生成物中加入乙醇搅拌，滤取析出的结晶，得到 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-

异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (0.94g, 81%)。

## 工序 2

将工序 1 得到的 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (87mg, 0.19mmol) 溶解于甲醇 (0.74mL) 及 DMF (0.5mL), 加入氯化铵 (100mg, 1.9mmol) 及三乙胺 (0.26mL, 1.9mmol), 在 50℃ 下搅拌 4 小时。加入饱和碳酸氢钠水停止反应, 用氯仿 (100mL × 2) 萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发掉溶剂。在得到的粗生成物中加入甲醇 (5mL) 进行结晶化, 得到化合物 151 (16.3mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.45-3.90 (m, 8H), 7.22 (brt,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.41 (brt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H)。

APCI-MS ( $m/z$ ); 426  $[\text{M-H}]^-$

实施例 152: (E)-3-甲氧基-4-{[4-(2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 152)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-4-{[4-(2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (120mg, 0.25mmol)、40% 甲胺-甲醇溶液 (0.16mL, 1.9mmol) 及 DMF (0.99mL), 得到化合物 152 (112mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.18 (s, 3H), 3.50-3.82 (m, 8H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)。

APCI-MS ( $m/z$ ); 442  $[\text{M+H}]^+$

实施例 153: (E)-3-二甲氧基-4-{[4-(2-(1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 153)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (110mg, 0.24mmol)、2.0mol/L 二甲胺-甲醇溶液 (0.90mL, 1.8mmol) 及 DMF (0.95mL), 得到化合物 153 (94mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.17 (s, 6H), 3.48-3.85 (m, 8H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 154: (E)-3-(吡咯烷-1-基)-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 154)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (100mg, 0.22mmol)、吡咯烷 (0.14mL, 1.6mmol) 及 DMF (0.86mL), 得到化合物 154 (97mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.84-1.89 (m, 4H), 3.49-3.91 (m, 12H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 155: (E)-3-哌啶基-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 155)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酰基] 哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (100mg, 0.22mmol)、哌啶 (0.16mL, 1.6mmol) 及 DMF (0.86mL), 得到化合物 155 (93mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.57-1.65 (m, 6H), 3.47-3.85 (m, 12H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 156: (E)-3-吗啉代-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基)苯甲酰基]哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 156)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基)苯甲酰基]哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (100mg, 0.21mmol)、吗啉 (0.14mL, 1.6mmol) 及 DMF (0.86mL), 得到化合物 156 (79mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3.57-3.83 (m, 16H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 157: (E)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-{[4-(2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基)苯甲酰基]哌嗪-1-基}-3-环丁烯-1, 2-二酮 (化合物 157)

按照实施例 151 的工序 2, 从实施例 151 的工序 1 得到的 (E)-3-{4-[4-(2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基)苯甲酰基]哌嗪-1-基}-4-异丙氧基-3-环丁烯-1, 2-二酮 (100mg, 0.21mmol)、N-甲基哌嗪 (0.18mg, 1.6mmol) 及 DMF (0.86mL), 得到化合物 157 (49mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.38-2.42 (m, 4H), 3.52-3.82 (m, 12H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 511  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 158: (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-3-氨基吡咯烷 (化合物 158)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (700mg, 2.65mmol)、(R)-(吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (740mg, 3.98mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (470mg, 3.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (710mg, 3.72mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.608mL, 5.32mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (1.5mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 60 分钟。将反应溶液减压浓缩, 在残渣中加入饱和碳酸钾水溶液和乙酸乙酯萃取。得到的粗生成物通过乙酸乙酯进行结晶化, 得到化合物 158 (506mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.59-1.99 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 4H), 7.22 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS (m/z); 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 159: (S)-(E)-1-{4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酰基}-3-氨基吡咯烷 (化合物 159)

按照实施例 5, 将从实施例 1 的工序 6 中得到的 (E)-4-[2-(1H-吡啶-3-基) 乙烯基] 苯甲酸 (700mg, 2.65mmol)、(S)-(吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (740mg, 3.98mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物 (470mg, 3.46mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (710mg, 3.72mmol) 及 N-甲基吗啉 (0.608mL 5.32mmol) 得到的生成物溶解于甲醇 (1.5mL) 中, 加入 4mol/L 氯化氢-甲醇溶液 (1.50mL), 在 60℃ 下回流加热 60 分钟。将反应溶液减压浓缩, 在残渣中加入饱和碳酸钾水和乙酸乙酯萃取。得到的粗生成物通过丙酮进行结晶化, 得到化合物 159 (190mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.59-1.99 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 1H),

3.67-3.78 (m, 4H), 7.22 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 13.2 (brs, 1H).

APCI-MS ( $m/z$ ); 333  $[M+H]^+$

实施例 160: 制剂例 (片剂)

按照常用方法, 制作成以下组成形成的片剂。

|       |      |
|-------|------|
| 化合物 2 | 5mg  |
| 乳糖    | 60mg |
| 马铃薯淀粉 | 30mg |
| 聚乙烯醇  | 2mg  |
| 硬脂酸镁  | 1mg  |
| 焦油色素  | 微量   |

#### 工业实用性

根据本发明, 可提供具有抗癌活性等的吡唑衍生物或其药理学所容许的盐等。