



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111836801 B

(45) 授权公告日 2024.02.02

(21) 申请号 201980016887.4

申相俊 朴祥然

(22) 申请日 2019.01.31

(74) 专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

(普通合伙) 31218

申请公布号 CN 111836801 A

专利代理师 翟羽

(43) 申请公布日 2020.10.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 231/38 (2006.01)

10-2018-0015170 2018.02.07 KR

A61K 31/415 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006.01)

2020.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

US 2016289196 A1, 2016.10.06

PCT/KR2019/001404 2019.01.31

EP 0248523 A1, 1987.12.09

(87) PCT国际申请的公布数据

Hideyuki Sato, 等. Prediction of

W02019/156439 EN 2019.08.15

Multiple Binding Modes of the CDK2

(73) 专利权人 韩国化学研究院

Inhibitors, Anilinopyrazoles, Using the

地址 韩国大田市

Automated Docking Programs GOLD, FlexX,

专利权人 延世大学校产学协力团

and LigandFit: An Evaluation of

(72) 发明人 张诚延 李赫 金奇映 金范泰

Performance.《J. Chem. Inf. Model.》.2006,

金性洙 金成桓 林奂廷 许政宁

第46卷2552-2562.

审查员 史娇阳

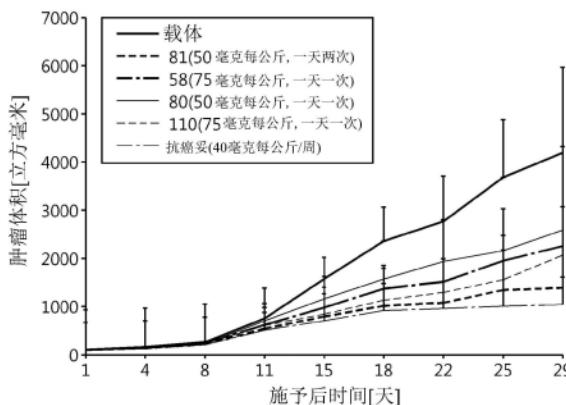
权利要求书8页 说明书117页 附图3页

(54) 发明名称

用于抑制TNIK的化合物及其医疗用途

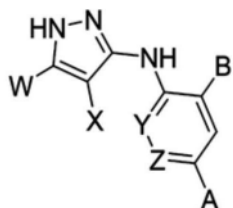
(57) 摘要

本发明提供一种对TNIK有抑制性且具有特定化学结构的化合物或其药学上可接受的盐。本发明也提供一种包含所述化合物或其药学上可接受的盐的组成物。本发明亦提供一种所述化合物、其盐类或是包含所述化合物或其药学上可接受的盐的所述组成物的用于治疗或预防癌症的医疗用途。本发明并且提供一种治疗或预防癌症的方法,所述方法包含:将所述化合物、其盐类或是包含所述化合物或其盐类的所述组成物施予至需要这样的治疗或预防的一患者。



1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:所述化合物具有如化学式1的结构:

[化学式1]



在所述化学式1中:

Y是CH,

Z是C-V,

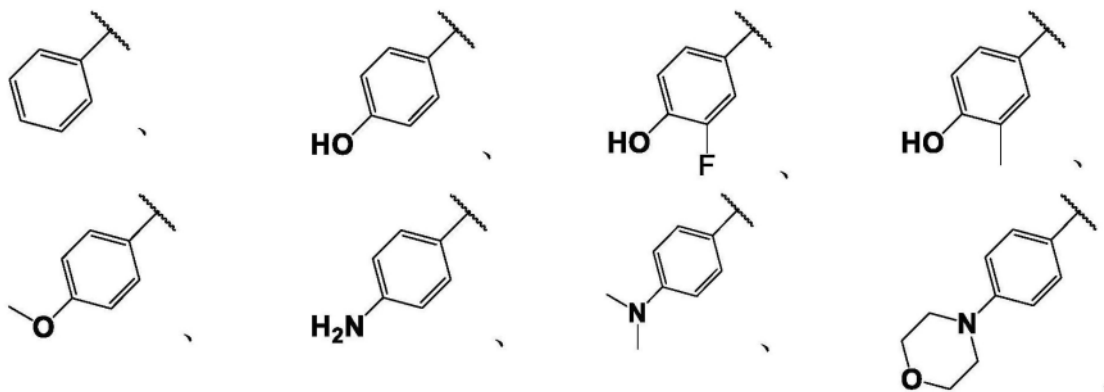
A是-OH、-NHR<sup>2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCONH-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>,

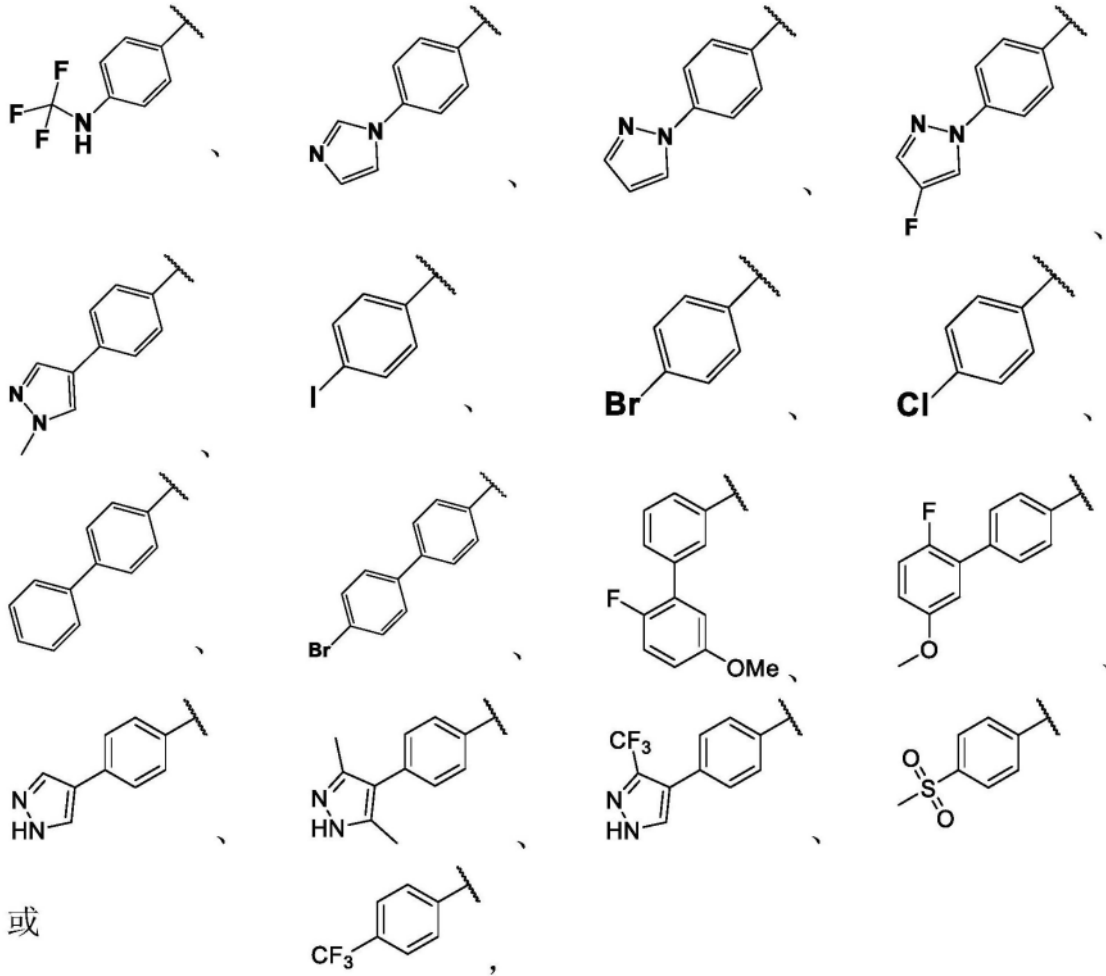
B是H、-C<sub>1-3</sub>卤代烷基、-C<sub>1-3</sub>烷基、卤素或-C<sub>1-3</sub>烷氧基,

V是H、-CH<sub>2</sub>OH、F、-OH或-NHCOCH<sub>3</sub>,

X是H或F,

W是





其中,

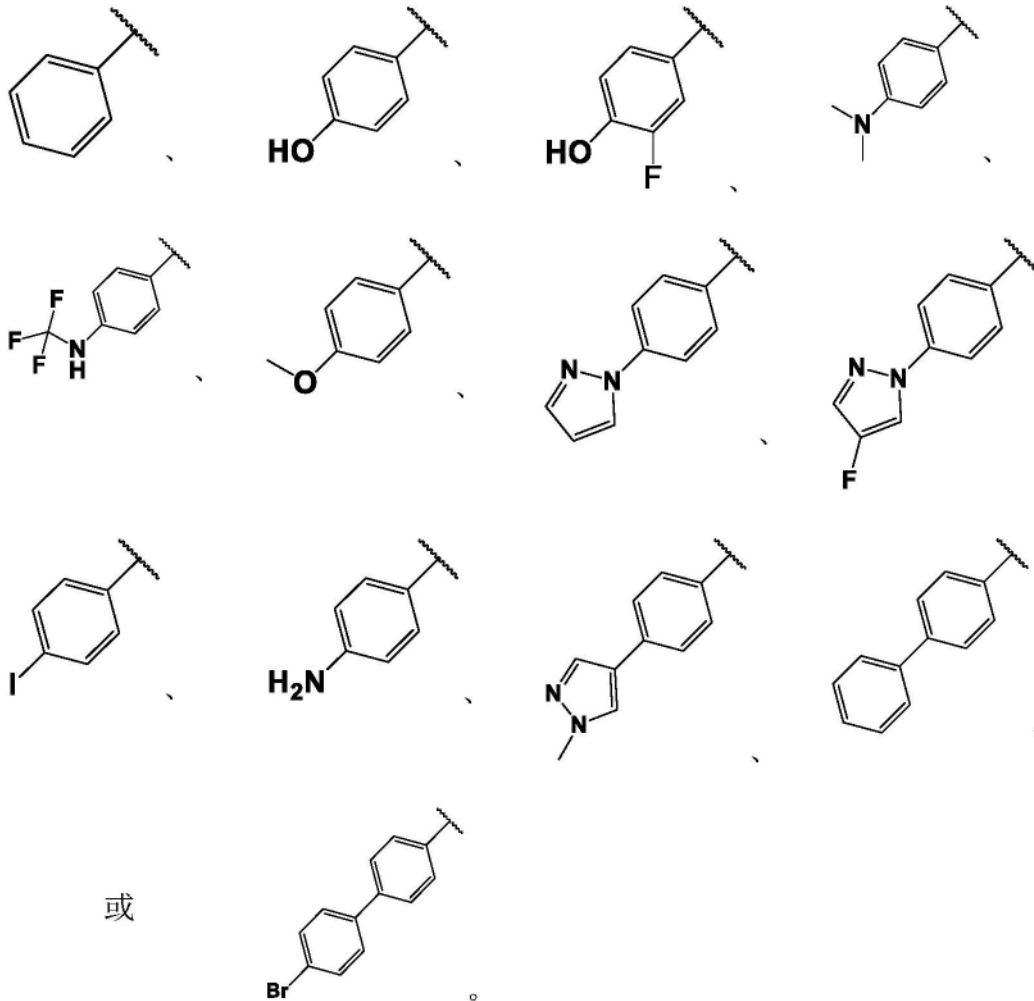
$R^2$ 是 $CF_3$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2CH_2$ -吗啉,或苯基,

$R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、苯基或以至少一个卤素取代的苯基,及

$R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ ,或 $-CH_2CH_2$ -吗啉,

其中当B是H时,V不是H。

2. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:在所述化合物1中W是:



3. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

$R^2$ 是 $CF_3$ 或 $C_{1-3}$ 烷基,

$R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基,

$R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 或 $-CH_2CH_2$ -吗啉。

4. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:在所述化学式1中B是 $C_{1-3}$ 烷基或卤素。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其特征在于:V是H或F。

6. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

$R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基,及

$R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 或 $-CH_2CH_2$ -吗啉。

7. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:

A是 $-OH$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCOR^4$ 或 $-NHCOR^4$ 。

8. 如权利要求2所述的化合物,其特征在于:

A是 $-OH$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCOR^4$ 或 $-NHCOR^4$ 。

9. 如权利要求2所述的化合物,其特征在于

B是 $C_{1-3}$ 烷基或卤素;

V是H或F;

$R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基,及

R<sup>4</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基、CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉。

10. 如权利要求9所述的化合物,其特征在于:

A是-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>。

11. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:所述化合物是:

- 4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、
- 4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、
- 4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚、
- 4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、
- 3-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、
- N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)乙酰胺、
- 4-((4-氟-5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、
- 4-((5-(4-(二甲胺)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、
- 4-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-甲酚、
- N-(4-((5-(4-羟基-3-甲苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)乙酰胺、
- 2-氟-4-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚、
- 4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚、
- 2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、
- N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、
- N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、
- 4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚、3-氯-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、
- 4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚、
- N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)乙酰胺、
- N-(3-氯-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、
- N-(3-氯-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)甲磺酰胺、
- 3-乙基-4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、
- N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)丁酰胺、
- 2,2,2-三氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)乙酰胺、
- N-(3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、
- N-(2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲苯基)甲磺酰胺、
- 乙基(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯、
- N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、
- 4-(3-((2-乙基-4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-氟苯酚、
- 1-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-甲脲、2-氟-4-(3-((2-氟-4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚、
- 4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氟苯酚、
- 4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚、

N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯基)乙酰胺、  
4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯酚、  
N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲基)乙酰胺、  
N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-氯丙酰胺、  
N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-吗啉代丙酰胺、  
2-(二甲胺)-N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺、  
N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-吗啉代丙酰胺、  
3-(二甲胺)-N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)丙酰胺、  
N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-三氟甲基)苯酚、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氟苯酚、  
N-(4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯酚、  
3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)甲磺酰胺、  
N-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、N-(4-((5-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)甲磺酰胺、  
N-(4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲脒、  
甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
N-(3-氯-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
4-((5-(4-(二甲胺)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
N-(3-氯-4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、  
4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
N-(4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)异丁酰胺、  
1-(4-(4-氟-3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮、

N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺、  
甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
4-((4-氟-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲脒、  
3-乙基-4-((4-氟-5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
3-甲基-4-((5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
3-甲基-4-((5-(4-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、N-(4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺、  
3-乙基-4-((5-(3-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
3-甲基-4-((5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚、2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲酚、  
3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
4-((5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、  
3-甲基-4-((5-(4-(3-三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚、  
1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲脒、  
甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚、1-(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲脒、  
甲基(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
甲基(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯、  
4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-2,5-二氟苯酚、1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)脒、  
甲基(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)氨基甲酸酯、  
1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(3-三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)脒、  
甲基(3-甲基-4-((5-(4-(3-三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)氨基甲酸酯、  
1-(4-((5-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲脒、

甲基(4-((5-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯、  
甲基(3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)氨基甲酸酯、

3-甲基-4-((5-(4-三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、

甲基(3-甲基-4-((5-(4-三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)氨基甲酸酯、

甲基(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯、

甲基(4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯,或

甲基(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯。

12. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:所述化合物是:

3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、

4-((5-(4-(二甲胺)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚、

N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、

4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚、N-(3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺、

2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲酚、

1-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-甲脒、甲基(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯、

1-(4-((5-(4-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-甲脒、

甲基(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯、N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)乙酰胺、

N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、

1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-甲脒、

甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯,或  
乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯。

13. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于:所述化合物是:

N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺、

3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚、

N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺,  
或

4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚。

14. 一种组成物,其特征在于:所述组成物包含:如权利要求1至13中任一项所述的一化合物或其药学上可接受的盐;及一药学上可接受的载体。

15. 如权利要求14所述的组成物,其特征在于:所述组成物进一步包含:抗癌妥或抗癌妥在药学上可接受的盐。

16. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物的用途,其特征在于:所述用途是应用于制备治疗或预防癌症的一药物。

17. 如权利要求16所述的用途,其特征在于:所述药物进一步包含:一治疗有效量的抗

癌妥或抗癌妥在药学上可接受的盐。

18. 如权利要求16所述的用途,其特征在于:所述癌症是乳癌、脑瘤、肝癌、卵巢癌、肺癌、胃肠道癌、血癌或黑色素瘤。

19. 如权利要求16所述的用途,其特征在于:所述癌症是大肠直肠癌。

## 用于抑制TNIK的化合物及其医疗用途

### 技术领域

[0001] 本发明主张2018年2月7日于韩国申请的第10-2018-0015170号的优先权,上述申请的所有内容通过引用被并入本文中。

[0002] 本发明是关于具有抑制Traf2-及Nck-互动激酶(TNIK)的一活性的一组化合物。本发明也关于包含所述化合物的药学组成物。本发明关于使用所述化合物的,对治疗特定疾病,包括癌症或肿瘤有用的方法。亦即,本发明是关于根据本发明的这些化合物用于治疗或预防癌症或肿瘤的医疗用途。

### 背景技术

[0003] 众所周知的是,Traf2-及Nck-互动激酶(TNIK)的抑制剂对治疗癌症是有用的(例如,美国专利申请公布第2010/0216795号)。更具体地,众所周知的是TNIK是众所周知的是,Traf2-及Nck-互动激酶(TNIK)的抑制剂对治疗癌症是有用的(例如,美国专利申请公布第2010/0216795号)。更具体地,众所周知的是TNIK在大肠直肠癌、乳癌、脑瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌等癌症当中是过度活跃的(J.S.Boehm等人,Cell 129,1065-1079,2007年)。特定地,TNIK在大肠直肠癌的生长中扮演一重要角色,且TNIK据报是能够控制大肠直肠癌中的异常Wnt信息传递的一标的物(Cancer Res2010;70:5024-5033)。TNIK基因在7%的胃癌病患的组织样本中是过度表现的,且TNIK据报是治疗胃癌的新标的(Oncogenesis 2014,3,e89)。此外,据报TNIK与慢性粒细胞性血癌(chronic myelogenous leukemia)中的血癌干细胞的增殖与分化有关(临床研究期刊2012 122 624)。除了这些癌症或肿瘤外,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)、硬纤维瘤(desmoid tumor)、髓母细胞瘤(medulloblastoma)(小儿脑瘤)、威尔姆氏瘤(Wilms tumor)(小儿肾癌)、甲状腺瘤及其它癌症或肿瘤与异常Wnt信息传递相关,且因此用于这些疾病的药物可以基于TNIK抑制而被发展。

[0004] 因此,抑制TNIK的药物阻断TNIK信息传递的途径,藉此抑制癌症的增殖、存活及血管新生。抑制TNIK的药物因此被预期作为治疗癌症的药物是有用的(见PCT国际公布号第W02010-100431号及W02009-030890号)。

[0005] 与此同时,TNIK抑制据报在治疗慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)、狼疮肾炎(lupus nephritis)、糖尿病性肾病(diabetic nephropathy)、局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis)、肾纤维化(renal fibrosis)、肺纤维化(Pulmonary fibrosis)、硬皮症(scleroderma)等疾病上是有用的。

[0006] 因此,TNIK抑制剂被预期在治疗或预防各种疾病,包括发炎性疾病以及癌症上是有用的。

[0007] 技术问题:

[0008] 因此本发明的一个目标是要提供一种具有抑制TNIK(Traf2-及Nck-互动激酶)的活性的化合物、包含所述化合物作为一有效药剂的药学组成物及所述化合物用于治疗或预

防癌症的医疗用途。

[0009] 本发明的另一目标是提供一种用于治疗或缓解癌症的方法,所述方法包含:对需要治疗、缓解或预防癌症的一患者施用根据本发明的抑制TNIK活性的一化合物。

[0010] 本发明的又一目标是提供一种通过共同施予与其它抗癌药物展现协同作用的一化合物、包含所述化合物作为一有效药剂的药学组成物及所述化合物用于治疗或预防癌症的医疗用途。

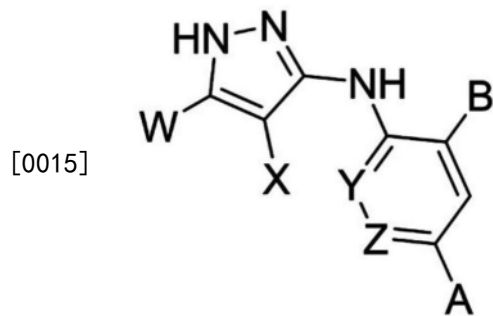
[0011] 本发明的再一目标是提供一种用于治疗或缓解癌症的方法,所述方法包含:同时地或连续地或对需要治疗、缓解或预防癌症的一患者施用抑制TNIK活性的一化合物及具有其他机制的抗癌药物。

[0012] 技术解决方案:

### 发明内容

[0013] 为了达成所述目标,在一实施例中,提供了一种化学式1的化合物:

[0014] [化学式1]



[0016] 在所述化学式1中:

[0017] Y是N或CH,

[0018] Z是N或C-V,

[0019] A是H、卤素、-OH、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-OR<sup>1</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、取代或未取代的哌嗪、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCON-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>,

[0020] B是H、-C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤素或C<sub>1-6</sub>烷氧基,

[0021] V是H、-CH<sub>2</sub>OH、卤素、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯氧基或-NHCO-C<sub>1-6</sub>烷基,

[0022] X是H或F,

[0023] W是取代或未取代的芳香环、杂芳基或稠合杂芳基,

[0024] 其中,

[0025] R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、苄基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基或苯基,

[0026] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉,或苯基,

[0027] R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基,或取代或未取代的苯基,

[0028] R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>,或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉。

[0029] 在另一实施例中,提供了一种药学组成物,所述药学组成物包含化学式1的一化合物或其在药学上可接受的盐,及一药学上可接受的载体或添加剂。

[0030] 在各种实施例中,所述药学组成物进一步包含:一种或更多种额外的药学活性药剂,优选地是抗癌药或抗癌药在药学上可接受的盐。

[0031] 在又一实施例中,提供了一种用于治疗一病症的方法,所述方法包含:将化学式1的一化合物或其药学上可接受的盐的一治疗有效量施予一患者,其中所述要被治疗的病症包括但不限于癌症,比如大肠直肠癌、乳癌、脑瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌、肺癌、胃肠道癌、血癌及黑色素瘤、肿瘤形成(neoplasia)或肿瘤。根据本发明的化学式1的所述化合物或其药学上可接受的盐通过以癌症干细胞为目标,在预防肿瘤的远端转移(metastasis)及复发上也是有用的。亦即,提供了化学式1的所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防上文所提及的疾病的医疗用途。

[0032] 在各种实施例中,所述方法包含:施用本发明的所述化合物或其盐与其它药学上具活性的化合物(优选地,是抗癌妥或抗癌妥的药学上可接受的盐)的组合药剂。亦即,提供了组合药剂的一种用于治疗或预防上文所述的疾病的医疗用途,所述组合药剂包含本发明的所述化合物或其药学上可接受的盐及其它活性药剂(优选地,是抗癌妥或抗癌妥的药学上可接受的盐)。

[0033] 上文的所述化合物、所述药学组成物及它们的医疗用途在下文的具体实施方式中被更完整地描述。

[0034] 详细描述:

[0035] 下文的描述在本质上仅是示例性的,且并非意在限制本发明、应用或使用。

[0036] 定义:

[0037] 在本揭示中被使用的通用词汇为了清楚起见而在此被界定。

[0038] 本说明书可互换地使用“取代基”(substituent)、“自由基”(radical)、“基团”(group)、“部分”(moiety)及“片段”(fragment)等词汇。

[0039] 如本文中所以使用地,“患者”意指一动物,优选地是一哺乳类,比如一非灵长类(例如,牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠)或一灵长类(例如,猴及人类),最优选地是一人类。

[0040] 如本文中所以使用的,“烷基”一词意指饱和直链或分支非环状碳氢化合物,除非内文明显另有指示,具有自1个至10个碳原子。“低级烷”意指具有自1个至4个碳原子的烷基。代表性的饱和直链烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基及-正癸基;而饱和分支烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。

[0041] 如本文中所以使用的,若“C<sub>1-6</sub>”一词被使用,它意指碳原子的数量是自1至6。举例而言,C<sub>1-6</sub>烷基意指一个烷基,所述烷基的碳数为自1至6的任何整数。

[0042] “卤素”及“卤基”等词意指氟、氯、溴或碘。

[0043] 如本文中所以使用的,“卤代烷基”、“卤代烷氧基”、“卤代烯基”或“卤代炔基”等词汇分别意指一烷基、烷氧基、烯基或炔基,其中的一个或更多个氢原子被卤素原子取代。举例

而言,卤代烷基包含 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ 等,其中烷基及卤素如上文所述。

[0044] “烷酰基”或“酰基”等词汇意指 $-\text{C}(\text{O})$ 烷基,其中烷基已在上文中定义。所述 $-\text{C}(\text{O})$ 烷基包含 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0045] “烷酰氧基”或“酰氧基”等词汇意指 $-\text{OC}(\text{O})$ 烷基,其中烷基已在上文中定义。所述 $-\text{OC}(\text{O})$ 烷基包含 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0046] “烷氧基”一词意指 $-\text{O}$ -(烷基),其中烷基已在上文中定义。所述 $-\text{O}$ -(烷基)基包含 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0047] “低级烷氧”一词意指 $-\text{O}$ -(低级烷),其中烷基是如在上文中所定义。

[0048] “芳香基”一词意指含有自5个至10个环原子的碳环芳香基团。代表性的示例包括,但不限于苯基、甲苯基、萘基、萘基、四氢萘基、蒽基、茚基、茚基和蓝烃基。一碳环芳香基团可以是未经取代的或可选地经取代的。

[0049] “芳氧基”一词是 $\text{RO}-$ ,其中R是如上文所定义的芳香基。“芳硫基”是 $\text{RS}-$ ,其中R是如上文所定义的芳香基。

[0050] “环烷基”一词意指一单环或多环饱和环,所述环具有碳原子及氢原子且并不具有碳-碳多键。环烷基团的数个示例包括但不限于 $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基团,包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。一环烷基团可以是未经取代的或可选地是经取代的。在一实施例中,所述环烷基团是一单环或双环。

[0051] “单烷基氨基”一词意指 $-\text{NH}$ (烷基),其中烷基是如在上文中所定义,所述单烷基氨基比如 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0052] “二烷基氨基”一词意指 $-\text{N}$ (烷基)(烷基),其中每个烷基个别地是如在上文中所定义的烷基。所述二烷基氨基包括 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。

[0053] “烷基氨基”意指如上文中所定义的单烷基氨基或二烷基氨基。

[0054] “羧基”及“羧”等词汇意指 $-\text{COOH}$ 。

[0055] “氨基烷基”一词意指 $-(\text{烷基})-\text{NH}_2$ ,其中烷基是如在上文中所定义。所述氨基烷基包括 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 及 $-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ 等。

[0056] “单烷基氨基烷基”一词意指 $-(\text{烷基})-\text{NH}$ (烷基),其中每个烷基个别地是在上文中所定义的烷基。所述单烷基氨基烷基包括 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 及 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 等。

[0057] “杂芳基”一词意指5个至10个原子的芳香杂环,所述芳香杂环具有至少一个选自于氮、氧及硫的杂原子(heteroatom)并含有至少1个碳原子。所述芳香杂环包括单环及双环系统两者。代表性的杂芳基是三唑基、四唑基、恶二唑基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吡啶基、恶唑基、苯并恶唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异恶唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶碱基、吡嗪基、三嗪基、肉桂基、

酞嗪基、喹唑啉基、嘧啶基、氧杂环丁烷基、氮杂吡啶基、哌嗪基、吗啉基、二恶烷基、硫杂环丁烷基及恶唑基。

[0058] “杂环”一词意指一个5至7个原子的单环杂环,或7至10个原子的双环杂环,所述杂环是饱和的或未饱和的,并包含自1个至4个杂原子,所述数个杂原子是独立地选自于氮、氧及硫,且在所述杂环中,所述氮及硫杂原子可以选择性地是经氧化的,且所述氮杂原子可以选择性地被四元化(quetemized)。所述杂环包括双环,在所述双环中上述的杂环中的任何杂环被融合为一苯环。所述杂环可以经由任何杂原子或碳原子而被附加。杂环,包括杂芳基是如上文中所定义。代表性的杂环包括吗啉基、吡咯二壬基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢伯啶基、四氢噻吩基、四氢硫吡喃基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基及四氢硫吡喃基。

[0059] “融合到苯基的杂环”一词意指一杂环,所述杂环在苯环的两个相邻的碳原子处被连接到所述苯环,其中杂环如上文中所定义。

[0060] “羟烷基”一词意指烷基,其中烷基如上文中所定义。所述烷基有一个或更多个氢原子被羟基取代。所述羟烷基包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH OH}$ 、 $-(\text{CH})\text{CHOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等。

[0061] “磺酰基”一词意指 $-\text{SO}_2\text{H}$ 。

[0062] “磺酰基烷基”一词意指 $-\text{SO}_2-$ (烷基)。其中烷基如上文中所定义。所述磺酰基烷基包括 $\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0063] “亚磺酰基烷基”一词意指 $-\text{SO}-$ (烷基)。其中烷基如上文中所定义。所述亚磺酰基烷基包括 $\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0064] “硫代烷基”一词意指 $-\text{S}-$ (烷基),其中烷基如上文中所定义。所述硫代烷基包括 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 及 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 等。

[0065] 如本文中所使用的,“经取代的”一词意指任何上述基团(亦即,烷基,芳香基,杂芳基,杂环或环烷基),其中被取代的所述部分的至少一个氢原子被一个取代基取代。在一实施例中,被取代的所述基团的每个碳原子是被不多于两个取代基取代。在另一实施例中,被取代的所述基团的每个碳原子是被不多于一个取代基取代。在酮取代基的案例中,两个氢原子被一个氧取代,所述氧经由一个双键被连接到所述碳。除非特别界定,取代基包括卤素、羟基、(低级)烷基、卤代烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、芳香基、杂环、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}_a$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_a)(\text{OR}_b)$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}(\text{N})\text{R}_a$ (例如,亚砷亚胺)、 $-(\text{R}_a)\text{S}=\text{NR}_b$ (例如,硫亚胺)及 $-\text{SR}_a$ ,其中 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_b$ 是相同或不同的且个别的氢、卤素、胺、烷基、卤代烷基、芳香基或杂环,或其中 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_b$ 连同它们所附着的氮原子形成一杂环。基于它们所附着的原子, $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_b$ 可以是复数的。

[0066] 如本文中所使用的,“药学上可接受的(数种)盐”一词意指制备自根据本发明的活性化合物的盐,视乎这些化合物的特定取代基,所述盐是以相对非毒性的酸或碱及活性化合物制备。当所述化合物具有一相对酸性的基团时,碱盐(base-added salts)可以通过将所述中性化合物与一足量的所欲的碱及一纯溶剂或惰性溶剂接触而被获得。适宜的药学上

可接受的碱加成盐包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、有机铵盐、镁盐等。当所述化合物具有一相对碱性的基团时,酸盐(acid-added salts)可以通过将所述中性化合物与一量量的酸及纯溶剂或惰性溶剂接触而被获得。适宜的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自非毒性有机酸及非毒性无机酸的盐,所述非毒性有机酸包括但不限于乙酸,丙酸,异丁酸,草酸,马来酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,杏仁酸,苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸等,且所述非毒性无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、碘化氢及亚磷酸等。并且所述盐包括胺基酸的盐,比如精氨酸盐或其类似物。且所述盐亦包括有机酸,比如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸的类似物。此发明的一些特定化合物具有碱性及酸性功能两者,可供化合物以具有一碱性或酸性部分的(加成)盐的转化。盐的其它示例在本领域中的众所周知的文章中被揭示。举例而言,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing, Easton PA,1990年或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版被揭示于Mack Publishing,Easton PA,1995年当中。

[0067] 如在本文中所使用的,“有效量”一词包含足以摧毁、改变、控制或移除一原发性的、区域性的或转移的癌细胞或癌组织;延迟或最小化癌症的扩散;或在癌症、一瘤形成疾患或肿瘤的治疗或管理中提供一治疗上的益处的本发明的一化合物的量。一“有效量”亦包括足以导致癌症或肿瘤性细胞的死亡的本发明的一化合物的量。一“有效量”亦包括足以在体外或体内抑制或减少TNIK活性的本发明的一化合物的量。

[0068] 如在本文中所使用的,“预防性有效量”一词意指足以在一患者中预防癌症复发或扩散或癌症的发生的一化合物的量,所述患者包括但不限于对癌症易感或先前暴露于一致癌物者。

[0069] 如本文中所使用的,“肿瘤性的”一词意指一细胞或组织(例如,一肿瘤)的一异常生长,所述细胞或组织可能是良性的或癌性的。

[0070] 如本文中所使用的,“预防”一词包括预防一患者中的癌症的复发、扩散或发生。

[0071] 如本文中所使用的,“治疗”一词包括原发性的、区域性的或转移的癌组织的根除、移除、改变或控制;及包括最小化或延迟癌症的扩散。

[0072] 如本文中所使用的,“此/本发明的化合物”一词包括任何化学式1的(数种)化合物,以及其笼合物(cathrates)、水合物、溶合物(solvates)或多晶形物(polymorphs)。并且,即便“此/本发明的化合物”一词并未提及其药学上可接受的盐,本词汇包含所述化合物的盐。在一实施例中,本发明的化合物包括立体化学上纯净的(stereo-chemically pure)化合物,例如,基本上无其它立体异构物(例如,大于85%异构物过量值、大于90%异构物过量值、大于95%异构物过量值、大于97%异构物过量值或大于99%异构物过量值)的化合物。亦即,若根据本发明的化学式1的所述化合物或其盐是互变异构物(tautomeric isomers)及/或立体异构物(例如,几何异构物及构象异构物),如此的经分离异构物及它们的混合物亦被包括在本发明的范围内。若本发明的所述化合物或其盐在它们的的结构中具有一不对称碳,它们的活性光学异构物及它们的消旋混合物也被包括在本发明的范围内。

[0073] 如在本文中被使用的,“多晶形物”一词意指本发明的一化合物或其复合物的固态晶体形态。同一化合物的不同多晶形物可以展现出不同的物理、化学及/或光谱学性质。不同的物理性质包括但不限于稳定度(例如,对热或光的稳定度)、可压缩性及密度(在配方及

产品制造中是重要的)及溶解率(溶解率可影响生物利用率)。稳定度的差异可缘于化学反应性(例如,差别氧化,比如一剂型在由一多晶形组成时比起由另一多晶形组成时变色得更快速)或力学特性(例如,药片在储存时随着动力学上受偏好的一多晶形转变至热动力学上更稳定的多晶形而崩解)的改变。多晶形的不同物理性质可能影响它们的加工。举例而言,一种多晶形可能由于,举例而言,其粒子的形状或尺寸分布,而比另一种多晶形更可能形成溶合物或可能更难以过滤或洗去杂质。

[0074] 如本文中所使用的,“溶合物”一词意指根据本发明的一化合物或其盐,所述化合物或其盐进一步包含一溶剂的一化学计量(stoichiometric)的或非化学计量的量,所述溶剂被分子间非共价力所局限。优选的溶剂是挥发性的,非毒性的及/或在微量施予给人类时是可接受的。

[0075] 如本文中所使用的,“水合物”一词意指根据本发明的一化合物或其盐,所述化合物进一步包含水的一化学计量的或非化学计量的量,所述水被分子间非共价力所局限。

[0076] 如本文中所使用的,“笼合物”一词意指处于一晶格形态的一化合物或其盐,所述晶格包含当中困有一宾分子(例如,一溶剂或水)的空间(例如,孔道)。

[0077] 若任何化合物(药物前体)在于体内分解后产生本发明的所述化合物或其盐,则这样的化合物被包含在本发明中。如本文中使用的及除非另外指示的,“药物前体”一词意指一化合物,所述化合物可以水解、氧化或者在生物性条件下(体外或体内)反应以提供一活性化合物,特别是本发明的一化合物。药物前体的数个示例包括但不限于,一化合物的代谢物,所述化合物包括可生物水解的部分,比如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸盐、可生物水解的酰脲及可生物水解的磷酸盐类似物。优选地,具有羧基官能基团的化合物的药物前体是羧酸的低级烷基酯。所述羧酸酯通过酯化在分子上的任何羧酸部分而被便利地形成。药物前体典型地可以使用周知的方法,比如由Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第六版(Donald J. Abraham 编,2001年,Wiley)及Design and Application of Prodrugs(H. Bundgaard 编,1985年,Harwood Academic Publishers Gmfh)所描述的方法而被制备。

[0078] 如在本文中被使用的,“经纯化”一词意指当被分离后,被分离物是大于90%纯净、在一实施例中大于95%纯净、在另一实施例中大于99%纯净及在又一实施例中大于99.9%纯净。

[0079] “氢化”一词意指单一一个-H原子(H)且可以被与符号“H”或“氢”一词互换地使用。

[0080] 若一取代基是被描述为“可选地经取代的”,所述取代基可以是(1)未被取代的或(2)被取代的。若一个可取代的位置是未经取代的,默认的取代基是一氢自由基。

[0081] 如本文中使用的,单数型“一”(a)及“一”(an)可以包括复数所指物,除非上下文明显另有指示。

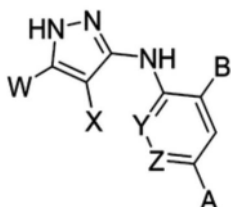
[0082] “药学上可接受的”一词意指适宜用在药用制剂中,一般地被认为对那样的使用而言是安全的,被一国家或州政府的一主管机关正式认可用于那样的用途,或者被列在韩国或美国药典或其它普遍认可的药典中供用在动物,及更特定地用于人类。

[0083] 本发明的化合物:

[0084] 提供了一种化学式1的化合物:

[0085] [化学式1]

[0086]



[0087] 在所述化学式1中:

[0088] Y是N或CH,

[0089] Z是N或C-V,

[0090] A是H、卤素、-OH、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-OR<sup>1</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、取代或未取代的哌嗪、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCON-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>,[0091] B是H、-C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤素或C<sub>1-6</sub>烷氧基,[0092] V是H、-CH<sub>2</sub>OH、卤素、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯氧基或-NHCO-C<sub>1-6</sub>烷基,

[0093] X是H或F,

[0094] W是取代或未取代的芳香环、杂芳基或稠合杂芳基,

[0095] 其中,

[0096] R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、苄基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基或苯基,[0097] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉,或苯基,[0098] R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基,或取代或未取代的苯基,[0099] R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>,或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉。

[0100] 在另一实施例中,在所述化学式1中,

[0101] Y是N或CH,

[0102] Z是N或C-V,

[0103] A是H、卤素、-OH、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-C<sub>1-3</sub>烷基、-OR<sup>1</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-取代或未取代的哌嗪、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCON-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>,[0104] B是H、-C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、卤素或C<sub>1-3</sub>烷氧基,[0105] V是H、-CH<sub>2</sub>OH、卤素、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯氧基或-NHCO-C<sub>1-3</sub>烷基,

[0106] X是H或F,

[0107] W是取代或未取代的的苯基、吡啶基、噻吩、噻唑、吡咯、苯并噻吩、吲哚、恶唑、吡唑、咪唑、嘧啶、苯并吡唑、苯并噻唑、苯并恶唑、苯并咪唑或苯并噻吩,

[0108] 其中,

[0109] R<sup>1</sup>是苄基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基或苯基,[0110] R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉或苯基,[0111] R<sup>3</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基,或取代或未取代的苯基,[0112] R<sup>4</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基、CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉。

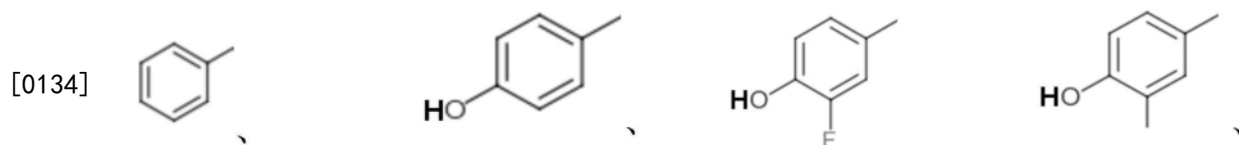
[0113] 优选地,在又一实施例中,在所述化学式1中,

[0114] Y是N或CH,

[0115] Z是C-V,

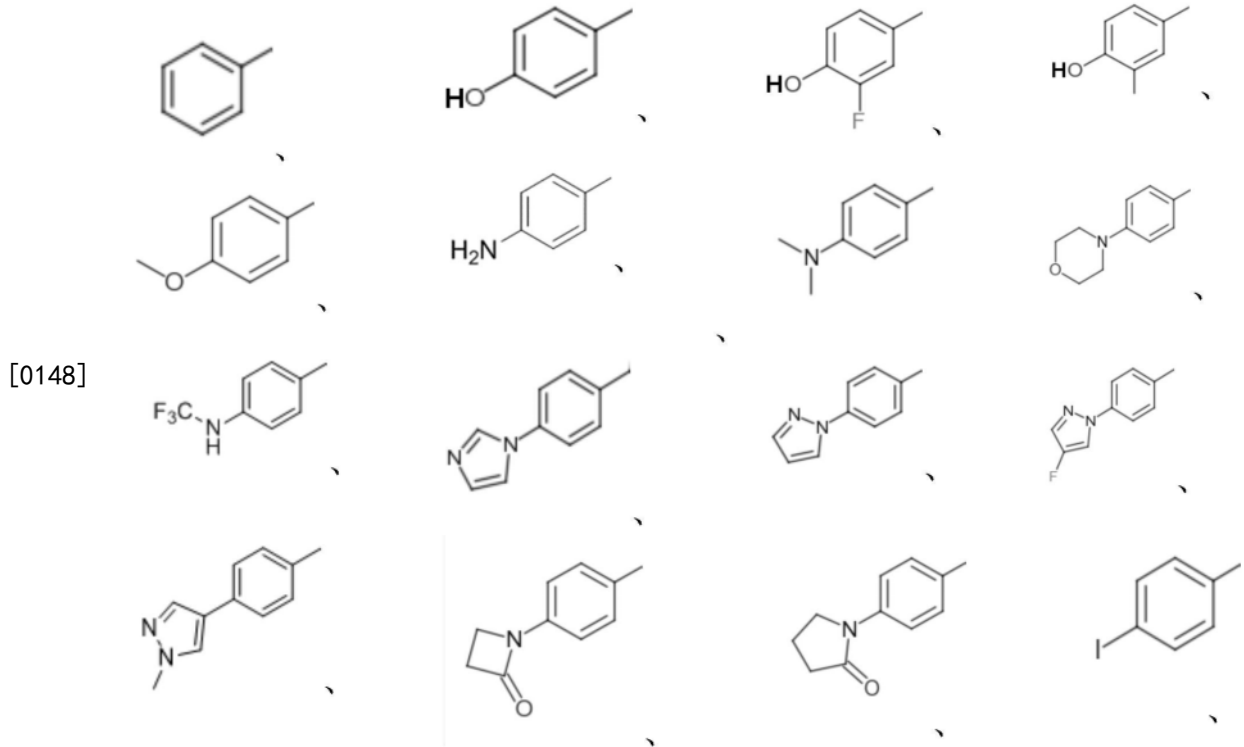
[0116] A是-OH、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>烷基、-甲基、-OR<sup>1</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-取代或未取代的哌嗪、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHC<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCON-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>,

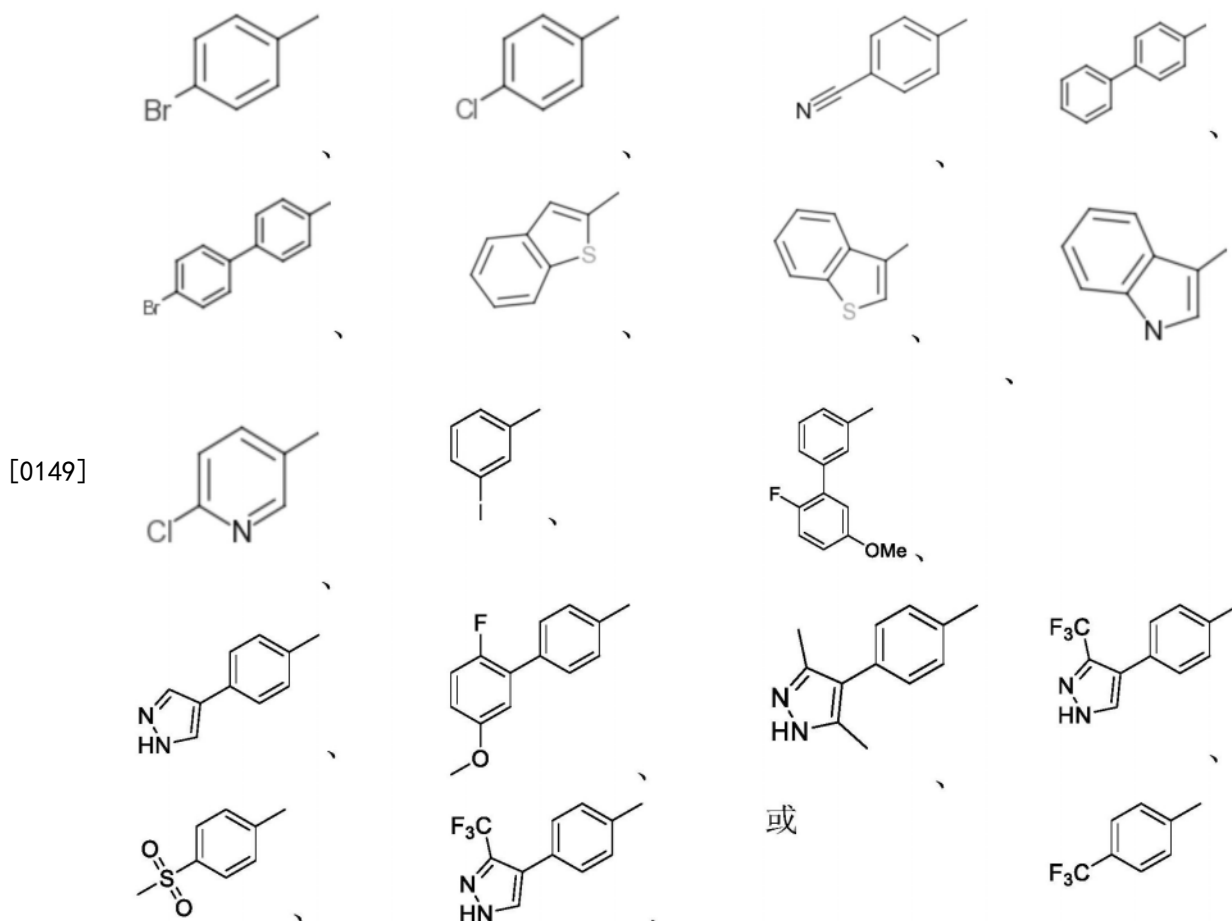
- [0117] B是H、-C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、卤素或C<sub>1-3</sub>烷氧基，  
 [0118] V是H、-CH<sub>2</sub>OH、F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯氧基或-NHCOCH<sub>3</sub>，  
 [0119] X是H或F，  
 [0120] W是取代或未取代的苯基、吡啶基、噻吩、噻唑、吡咯、苯并噻吩或吲哚，  
 [0121] 其中，  
 [0122] R<sup>1</sup>是苄基、CF<sub>3</sub>或苯基，  
 [0123] R<sup>2</sup>是CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉，或苯基，  
 [0124] R<sup>3</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基，或取代或未取代的苯基，  
 [0125] R<sup>4</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基、CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吗啉。  
 [0126] 更优选地，在又一实施例中，在所述化学式1中，  
 [0127] Y是CH，  
 [0128] Z是C-V，  
 [0129] A是-OH、-NHR<sup>2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NHC(=O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-NHCON-C<sub>1-6</sub>烷基或-NHCOR<sup>4</sup>，  
 [0130] B是H、-C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、卤素或C<sub>1-3</sub>烷氧基，  
 [0131] V是H、-CH<sub>2</sub>OH、F、-OH或-NHCOCH<sub>3</sub>，  
 [0132] X是H或F，  
 [0133] W是

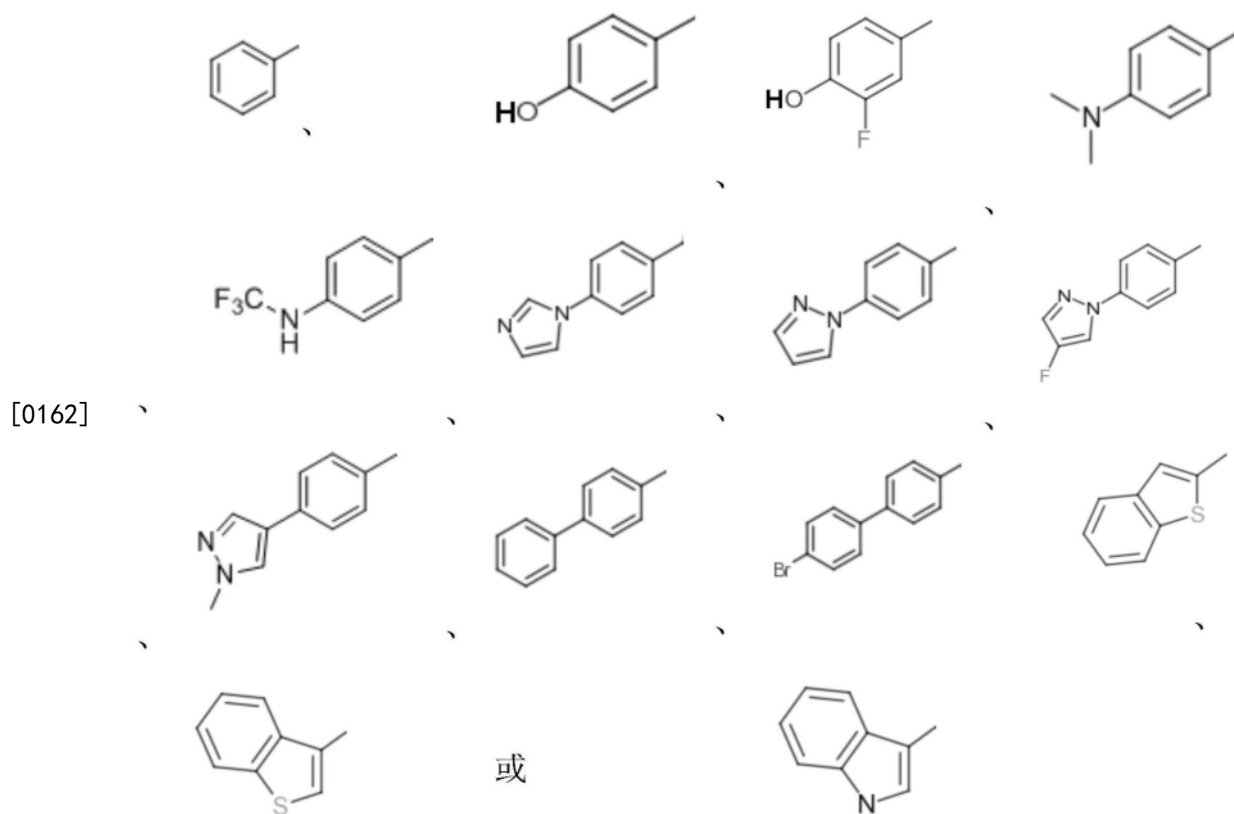




- [0139]  $R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ ，或 $-CH_2CH_2$ -吗啉。  
 [0140] 更加优选地，在又一实施例中，在所述化学式1中，  
 [0141] Y是CH，  
 [0142] Z是C-V，  
 [0143] A是-OH、 $-NHR^2$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCON-C_{1-6}$ 烷基或 $-NHCOR^4$ ，  
 [0144] B是H、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷基、卤素或 $C_{1-3}$ 烷氧基，  
 [0145] V是H、F、-OH或 $-NHC(O)CH_3$ ，  
 [0146] X是H或F，  
 [0147] W是







[0163] 其中,

[0164]  $R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基,

[0165]  $R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 或 $-CH_2CH_2$ -吗啉。

[0166] 发明者已合成并评量了许多化合物以找出具有良好TNIK抑制活性并对TNIK具有高选择性,藉此对癌细胞具有良好抑制效果且对正常细胞具有低副作用的化合物。最后,本发明的所述化合物被识别为适于本发明的目标。

[0167] 本发明的化合物的非限定性的示例包括下方的表1的化合物及其药学上可接受的盐

[0168] [表1]

化合物号码	结构	名称
1		N-(4-(苄氧基)苯)-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-胺
2		4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
3		4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
4		4-((5-(邻甲苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
5		4-((5-(2,4-二甲苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
6		N-(4-氯-2-甲苯基)-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-胺
7		N-(4-氯-2-甲苯基)-5-(2,4-二甲苯基)-1H-吡唑-3-胺

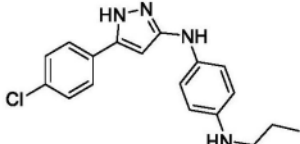
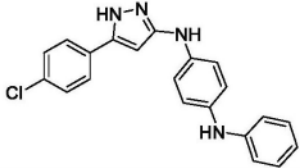
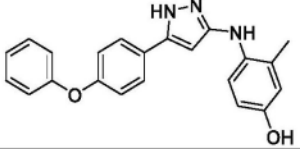
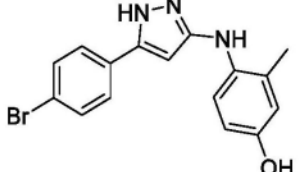
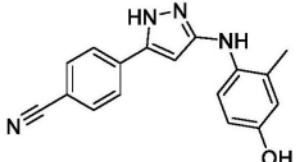
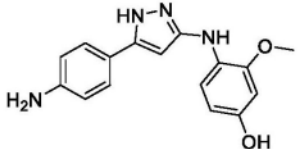
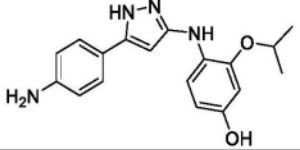
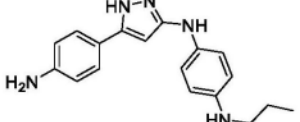
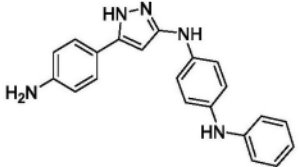
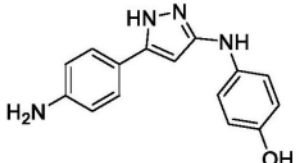
[0169]

[0170]

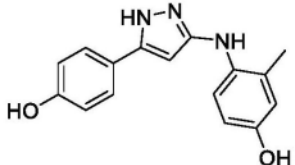
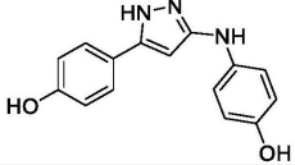
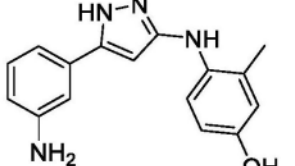
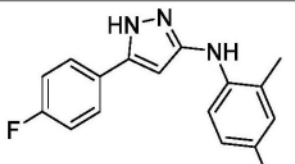
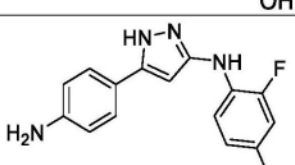
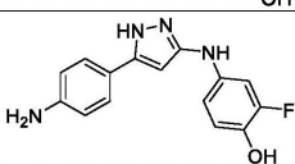
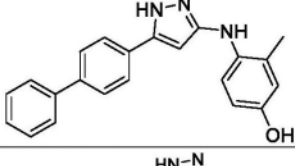
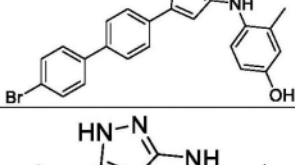
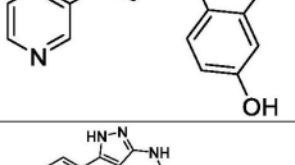
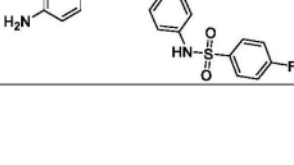
8		5-(4-氯苯基)-N-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺
9		N-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-胺
10		N-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(邻甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺
11		乙基 4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯甲酸酯
12		4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
13		N1-(5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺
14		N-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
15		4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯甲酸
16		N1-(5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)苯-1,3-二胺

17		乙基 3-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯甲酸酯
18		N-(3-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
19		3-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
20		3-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯甲酸
21		N1-(5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺
22		N1-(5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺
23		3-甲基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
24		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
25		4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
26		5-(4-甲氧苯基)-N-(3-苯氧苯基)-1H-吡唑-3-胺
27		4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚
28		4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-异丙氧基苯酚

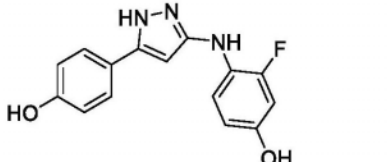
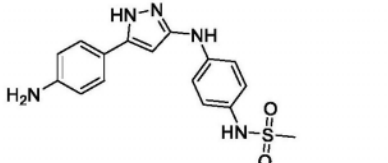
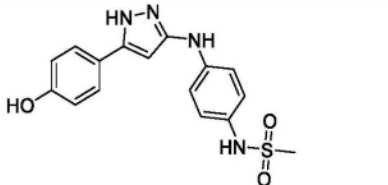
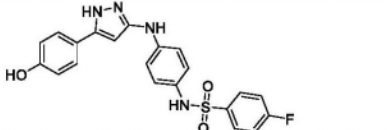
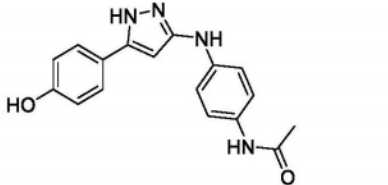
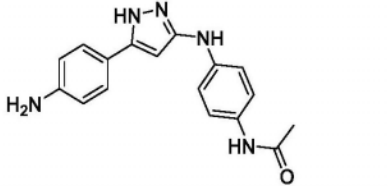
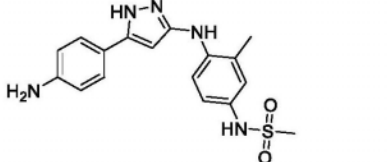

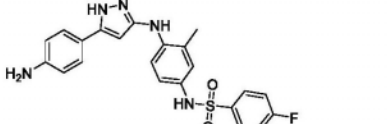
[0171]

29		N1-(5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)-N4-丙基苯-1,4-二胺
30		N1-(5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)-N4-苯基苯-1,4-二胺
31		3-甲基-4-((5-(4-苯氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
32		4-((5-(4-溴苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
33		4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯胺
34		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚
35		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-异丙氧基苯酚
36		N1-(5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)-N4-丙基苯-1,4-二胺
37		N1-(5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)-N4-苯基苯-1,4-二胺
38		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

[0172]

39		4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
40		4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
41		4-((5-(3-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
42		4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
43		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氟苯酚
44		4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟苯酚
45		4-((5-([1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
46		4-((5-(4'-溴-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
47		3-甲基-4-((5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
48		N-(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)-4-氟苯磺酰胺

[0173]

49		3-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
50		N-(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
51		N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
52		4-氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
53		N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
54		N-(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
55		N-(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)甲磺酰胺
56		4-((5-(4-胺苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
57		N-(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)-4-氟苯磺酰胺

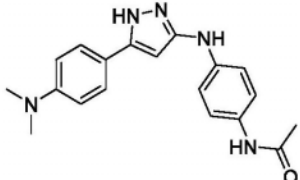
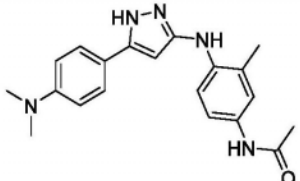
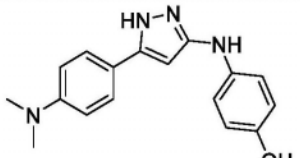
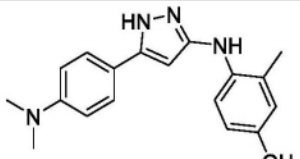
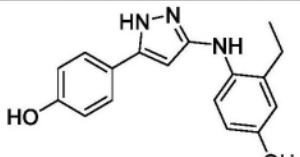
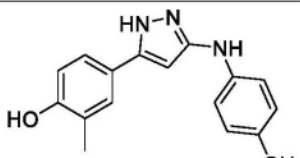
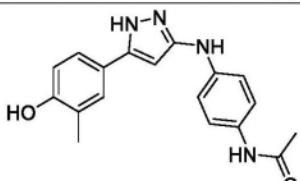
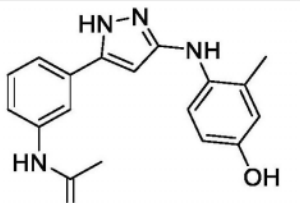
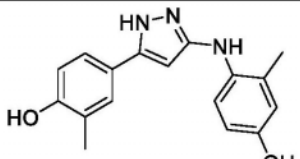
[0174]

[0175]

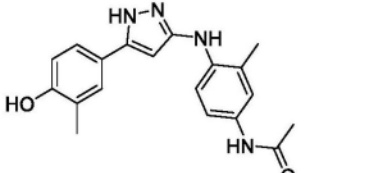
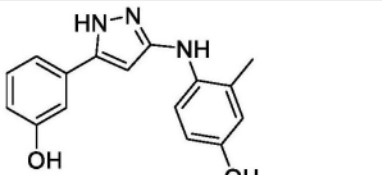
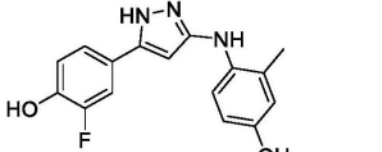
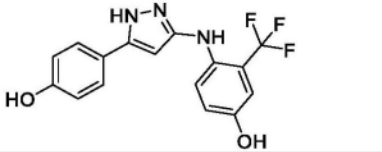
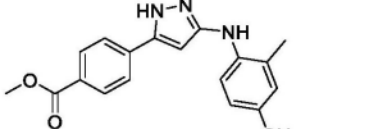
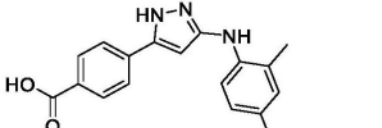
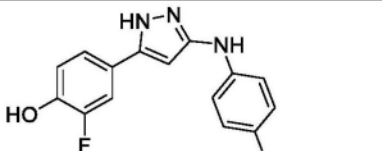
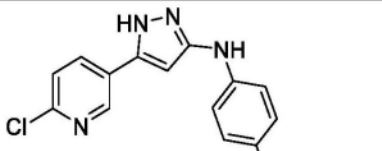
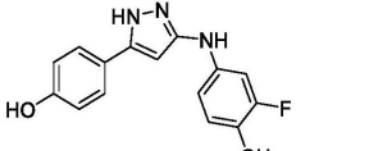
58		N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
59		N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
60		4-((5-(4-氯苯基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
61		4-(4-氟-3-((4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
62		4-((4-氟-5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
63		4-(3-((4-溴-2-甲基苯基)胺)-4-氟-1H-吡唑-5-基)苯酚
64		4-(3-((4-溴-2-(三氟甲基)苯基)胺)-4-氟-1H-吡唑-5-基)苯酚
65		4-(4-氟-3-((3-氟-4-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
66		4-((5-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚

[0176]

67		3-氟-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
68		2-氟-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
69		4-氟-N-(4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)苯磺酰胺
70		N-(3-甲基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
71		4-((4-氟-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
72		4-氟-N-(3-甲基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)苯磺酰胺
73		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
74		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
75		4-((5-([1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
76		4-((5-(4'-溴-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

77		N-(4-((5-(4-(二甲氨基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
78		N-(4-((5-(4-(二甲氨基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
79		4-((5-(4-(二甲氨基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
80		4-((5-(4-(二甲氨基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
81		3-乙基 4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
82		4-(3-((4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-甲酚
83		N-(4-((5-(4-羟基-3-甲基苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
84		N-(3-(3-((4-羟基-2-甲基苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)乙酰胺
85		4-(3-((4-羟基-2-甲基苯)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-甲酚

[0177]

86		N-(4-((5-(4-羟基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)乙酰胺
87		4-((5-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
88		2-氟-4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
89		4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
90		甲基 4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸酯
91		4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸
92		2-氟-4-(3-((4-羟基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
93		4-((5-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
94		2-氟-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

[0178]

[0179]

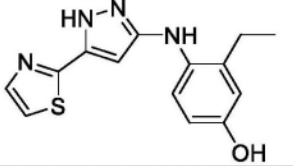
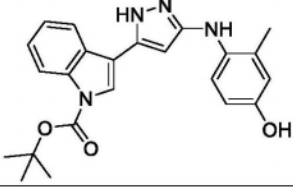
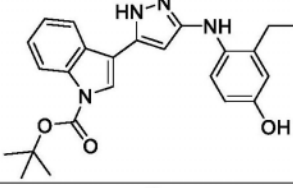
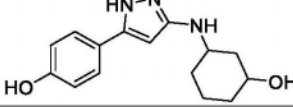
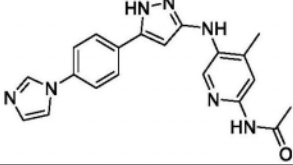
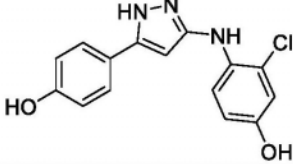
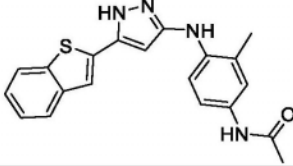
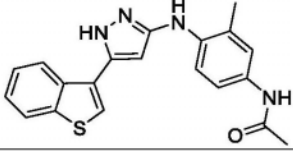
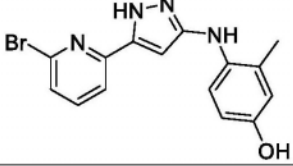
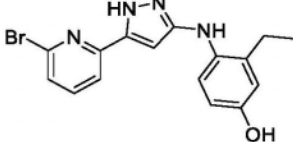
95		4-((5-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
96		(3-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-4-甲基)甲醇
97		4-((5-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
98		4-((5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
99		4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
100		3-甲基-4-((5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
101		3-甲基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
102		N-(3-甲基-4-((5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺

[0180]

103		4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
104		4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚 分子量: 258.299
105		3-甲基-4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
106		N-(4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
107		N-(4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
108		4-(3-((5-(羟基甲基)-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
109		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
110		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺

[0181]

111		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
112		4-((5-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
113		3-甲基-4-((5-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
114		4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
115		4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
116		4-((5-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
117		4-((5-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
118		4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
119		4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
120		3-甲基-4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

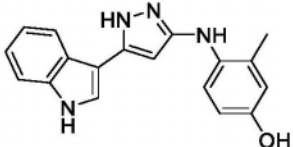
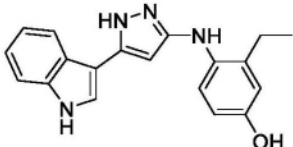
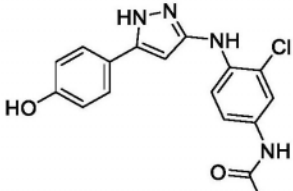
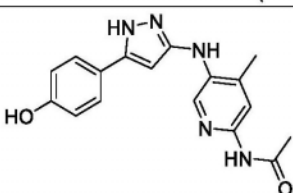
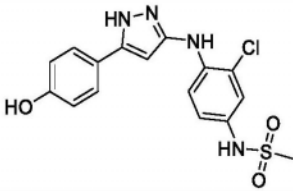
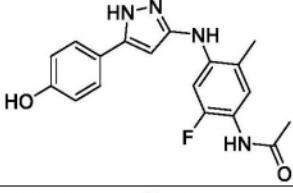
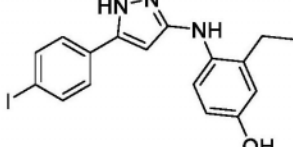
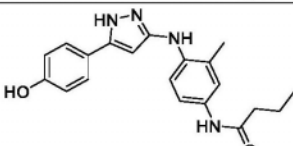
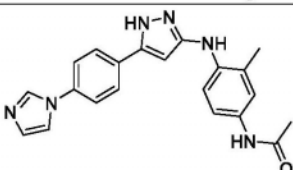
121		3-乙基-4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
122		叔丁基 3-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯
123		叔丁基 3-(3-((2-乙基-4-羟基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯
124		4-(3-((3-羟基环己基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
125		N-(5-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-4-甲基吡啶-2-基)乙酰胺
126		3-氯-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
127		N-(4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)乙酰胺
128		N-(4-((5-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)乙酰胺
129		4-((5-(6-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
130		4-((5-(6-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚

[0182]

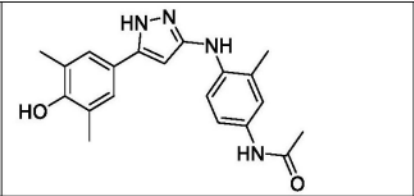
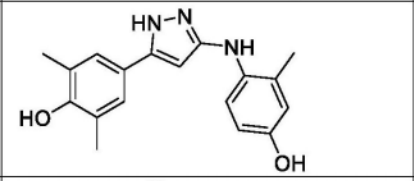
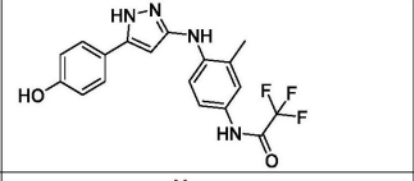
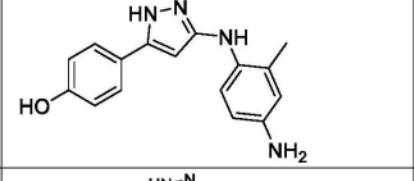
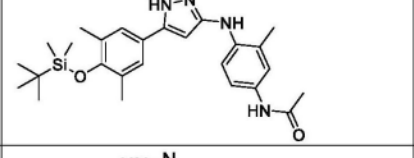
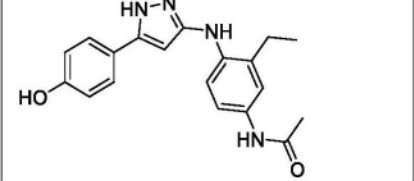
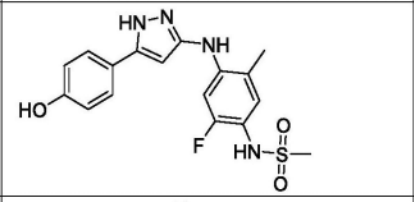
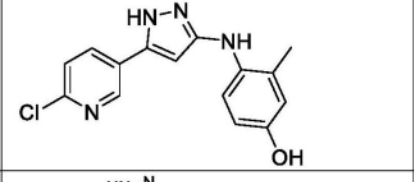
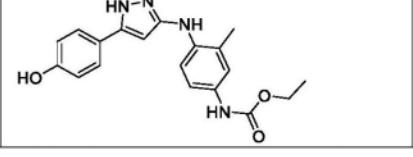
[0183]

131		3-甲基-4-((5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
132		3-乙基 4-((5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
133		4-((5-(5-溴吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
134		4-((5-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
135		N-(3-甲基-4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
136		N-(4-((5-(6-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
137		1-(4-(4-(3-((2-乙基-4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)哌嗪-1-基)乙-1-酮
138		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
139		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺

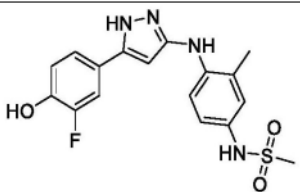
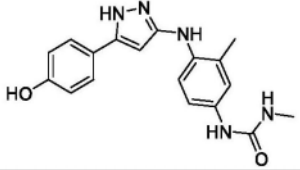
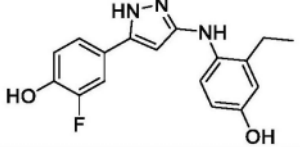
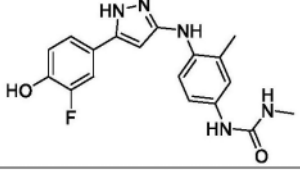
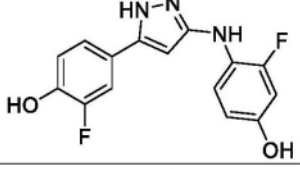
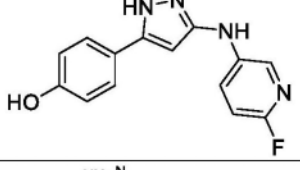
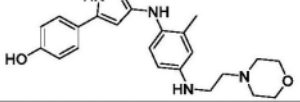
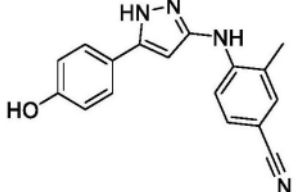
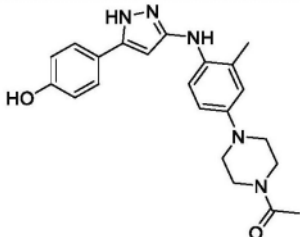
[0184]

140		4-((5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
141		4-((5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
142		N-(3-氯-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
143		N-(5-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-4-甲基吡啶-2-基)乙酰胺
144		N-(3-氯-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
145		N-(2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲基)乙酰胺
146		3-乙基-4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
147		N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)丁酰胺
148		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺

[0185]

149		N-(4-((5-(4-羟基-3,5-二甲苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
150		4-(3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2,6-二甲酚
151		2,2,2-三氟-N-(4-((5-(4-羟基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
152		4-(3-((4-氨基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
153		N-(4-((5-(4-((叔丁基二甲基甲硅氧基)氧)-3,5-二甲苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
154		N-(3-乙基-4-((5-(4-羟基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
155		N-(2-氟-4-((5-(4-羟基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲基)甲磺酰胺
156		4-((5-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
157		乙基(4-((5-(4-羟基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯

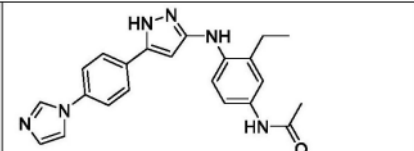
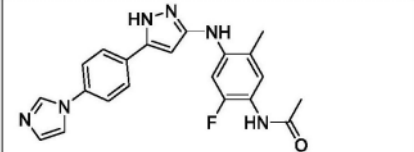
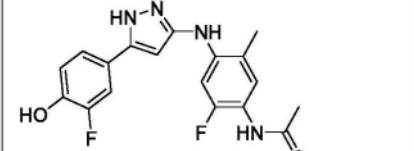
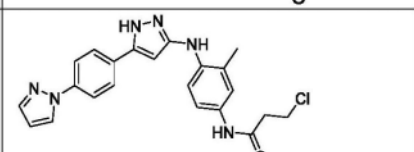
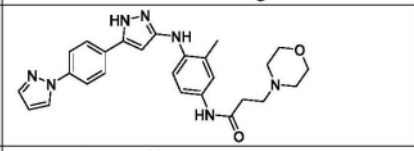
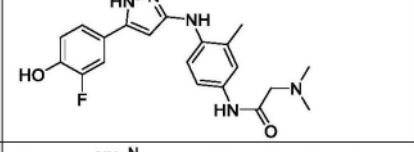
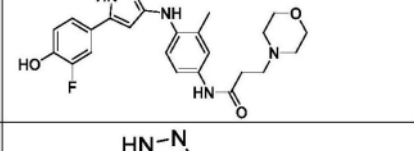
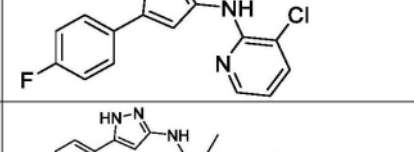
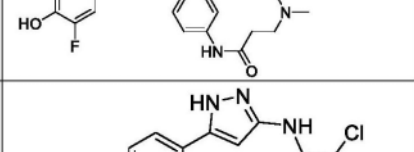
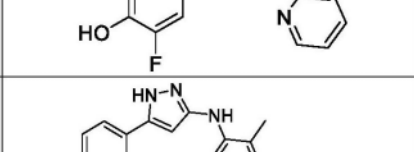
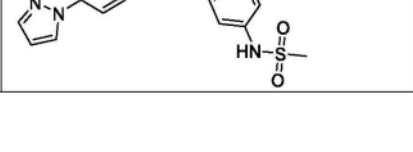
[0186]

158		N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
159		1-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒
160		4-(3-((2-乙基-4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-氟苯酚
161		1-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒
162		2-氟-4-(3-((2-氟-4-羟苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
163		4-(3-((6-氟吡啶-3-基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
164		4-(3-((2-甲基-4-((2-吗啉代乙基)胺)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
165		4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苄腈
166		1-(4-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

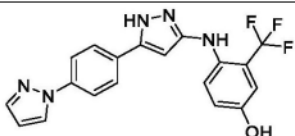
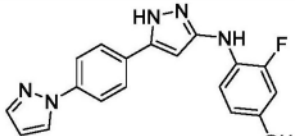
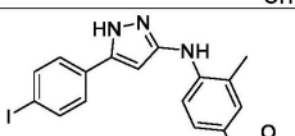
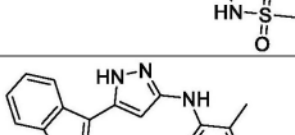
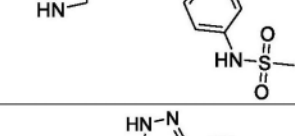
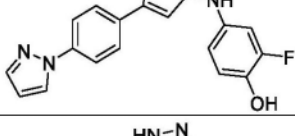
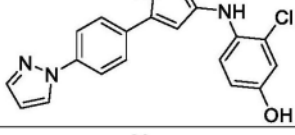
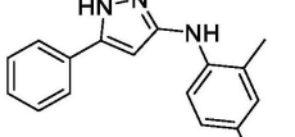
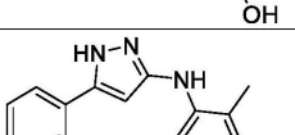
167		5-(4-(苄氧基)苯)-N-(2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)-1H-吡唑-3-胺
168		4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3,5-二甲酚
169		4-(3-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
170		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
171		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
172		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氟苯酚
173		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
174		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯基)乙酰胺
175		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟苯酚
176		4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯酚

[0187]

[0188]

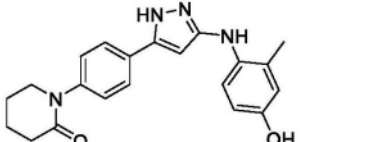
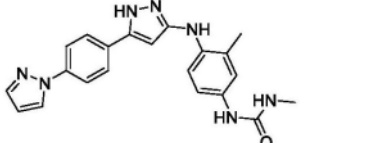
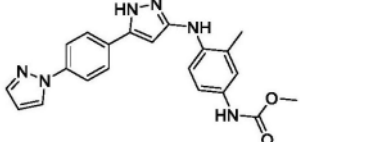
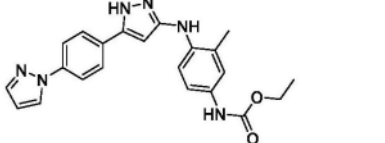
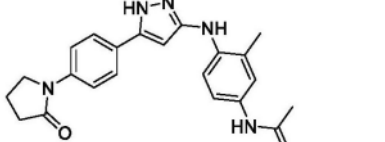
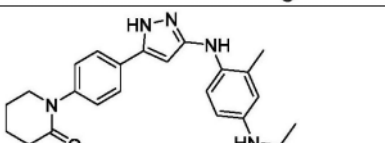

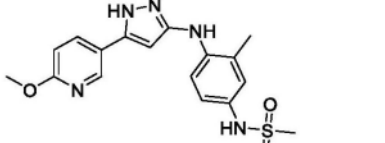
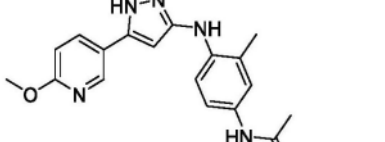

177		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙苯基)乙酰胺
178		N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲基苯基)乙酰胺
179		N-(2-氟-4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲基苯基)乙酰胺
180		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-氯丙酰胺
181		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-吗啉代丙酰胺
182		2-(二甲氨基)-N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)乙酰胺
183		N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-吗啉代丙酰胺
184		3-氯-N-(5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺
185		3-(二甲氨基)-N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)丙酰胺
186		4-(3-((3-氯吡啶-2-基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-氟苯酚
187		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺

[0189]

188		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
189		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氟苯酚
190		N-(4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
191		N-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
192		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟苯酚
193		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-氯苯酚
194		3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
195		N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
196		N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺)苯)甲磺酰胺

[0190]

197		N-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
198		N-(4-((5-(4-苯腈)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
199		N-(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
200		N-(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
201		N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)乙酰胺
202		3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
203		N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)甲磺酰胺
204		N-(4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
205		1-(4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯基)吡咯烷-2-酮

206		1-(4-(3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)哌啶-2-酮
207		1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脲
208		甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
209		乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
210		N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
211		N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
212		4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
213		N-(4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
214		N-(4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
215		1-(4-(3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)氮杂环丁烷-2-酮

[0191]

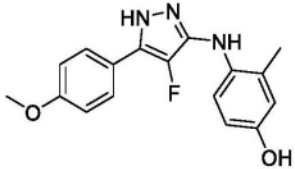
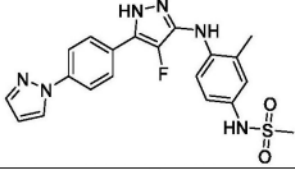
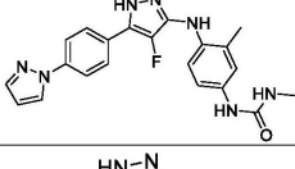
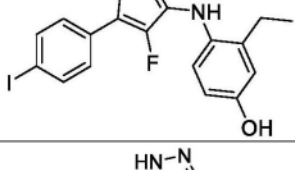
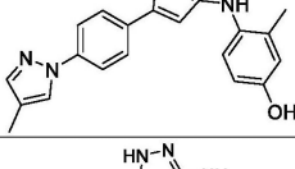
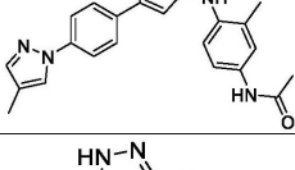
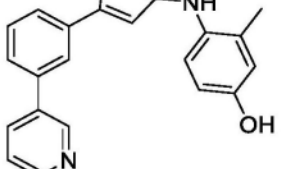
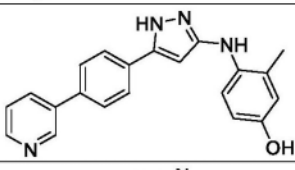
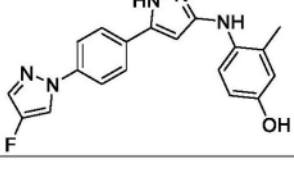
[0192]

216		4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
217		N-(4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)乙酰胺
218		N-(4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)甲磺酰胺
219		N-(3-氯-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
220		4-((5-(4-(二甲氨基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
221		N-(4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)甲磺酰胺
222		1-(4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)-3-甲基脒
223		乙基(4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)氨基甲酸酯
224		甲基(4-((5-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)氨基甲酸酯

225		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
226		N-(3-氯-4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
227		4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
228		N-(4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)甲磺酰胺
229		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)异丁酰胺
230		1-(4-(4-氟-3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)吡咯烷-2-酮
231		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)乙酰胺
232		甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
233		乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯

[0193]

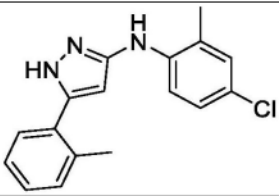
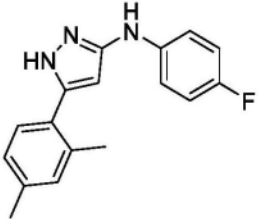
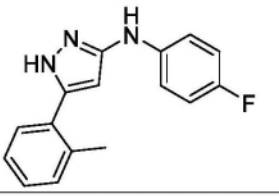
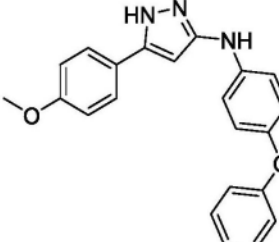
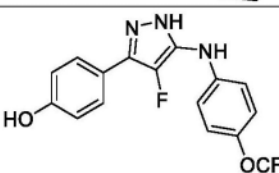
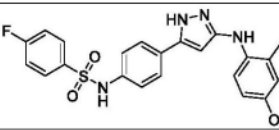
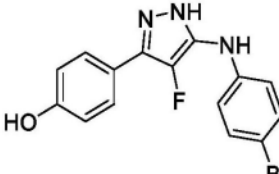
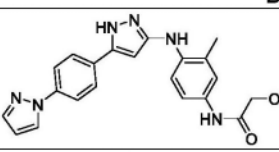
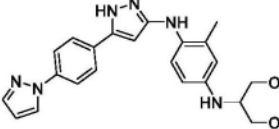
[0194]

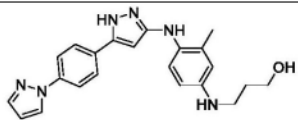
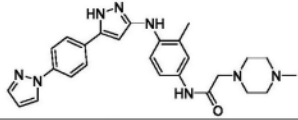
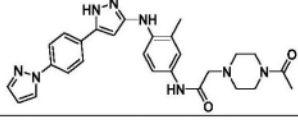
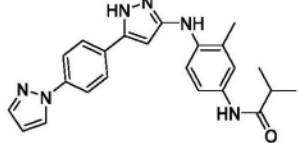
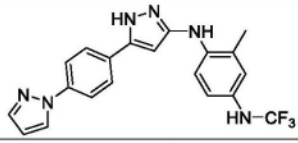
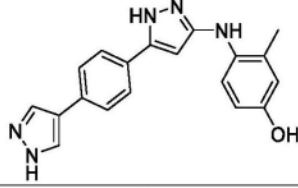
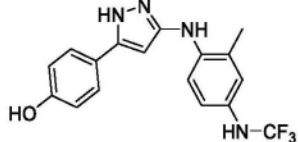
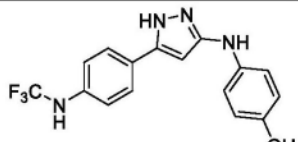
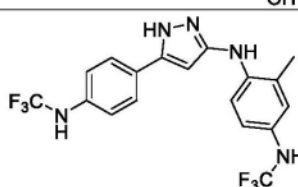
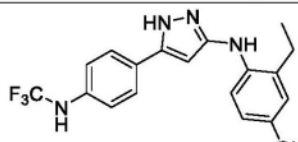
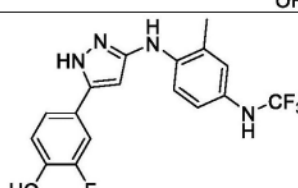
234		4-((4-氟-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
235		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
236		1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)脲
237		3-乙基-4-((4-氟-5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
238		3-甲基-4-((5-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
239		N-(3-甲基-4-((5-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
240		3-甲基-4-((5-(3-(吡啶-3-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
241		3-甲基-4-((5-(4-(吡啶-3-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
242		4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚

243		N-(4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)甲磺酰胺
244		4-((4-氟-5-(1H-吲哚-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
245		3-乙基-4-((5-(3-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
246		4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
247		N-(4-(苄氧基)苯)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-胺
248		N-(4-(苄氧基)苯)-5-(邻甲苯基)-1H-吡唑-3-胺
249		N-(4-(苄氧基)苯)-5-(2,4-二甲苯基)-1H-吡唑-3-胺
250		N-(4-氯-2-甲苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-胺

[0195]

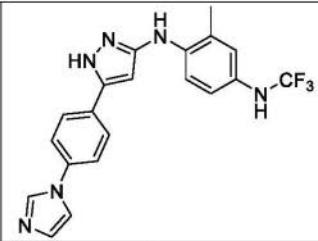
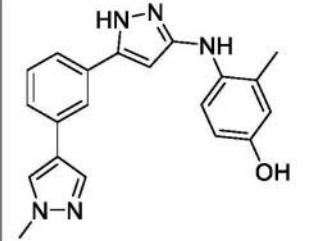
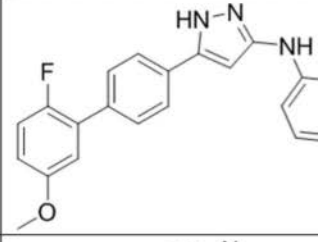
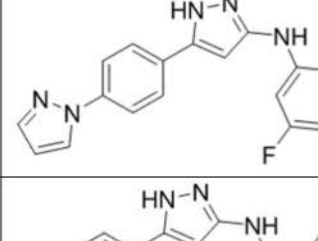
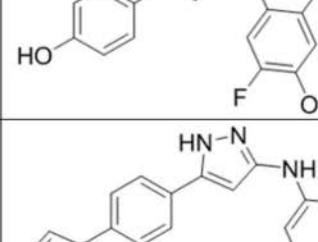
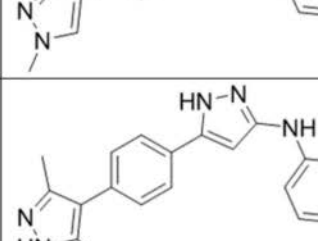
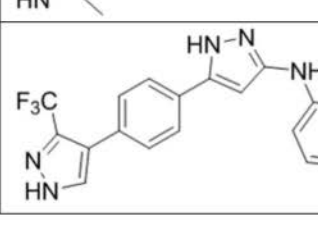
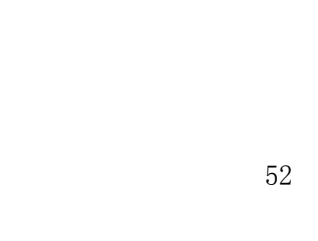
[0196]

251		N-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(邻甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺
252		5-(2,4-二甲苯基)-N-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺
253		N-(4-氟苯基)-5-(邻甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺
254		5-(4-甲氧苯基)-N-(4-苯氧苯基)-1H-吡唑-3-胺
255		4-(4-氟-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)胺)-1H-吡唑-3-基)苯酚
256		4-氟-N-(4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)苯磺酰胺
257		4-(5-((4-溴苯)胺)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯酚
258		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺
259		2-((4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)胺)丙-1,3-二醇

260		3-((4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)胺)丙-1-醇
261		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
262		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-2-(4-乙酰哌嗪-1-基)乙酰胺
263		N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)异丁酰胺
264		N1-(5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-N4-(三氟甲基)苯-1,4-二胺
265		4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
266		4-(3-((2-甲基-4-((三氟甲基)胺)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
267		4-((5-(4-((三氟甲基)胺)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
268		2-甲基-N4-(三氟甲基)-N1-(5-(4-((三氟甲基)胺)苯)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺
269		3-乙基-4-((5-(4-((三氟甲基)胺)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
270		2-氟-4-(3-((2-甲基-4-((三氟甲基)胺)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚

[0197]

[0198]

271		N1-(5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-N4-(三氟甲基)苯-1,4-二胺
272		3-甲基-4-((5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
273		4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
274		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚
275		2-氟-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲酚
276		3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
277		4-((5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
278		3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

[0199]

279		4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
280		1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)-3-甲基脲
281		甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)氨基甲酸酯
282		4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚
283		1-(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)-3-甲基脲
284		甲基(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)氨基甲酸酯
285		1-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)-3-甲基脲
286		(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯)氨基甲酸酯
287		4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2,5-二氟苯酚

[0200]

288		1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)脲
289		甲基(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
290		1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)脲
291		甲基(3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
292		1-(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-甲基脲
293		甲基(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯
294		甲基(3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
295		3-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
296		甲基(3-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯

[0201]

297		甲基(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
298		甲基(4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
299		甲基(4-((5-(4-胺苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯

[0202] 优选地,本发明的化合物被选择于下方的表2中

[0203] [表2]

[0204]

化合物号码	名称
12	4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
24	4-((5-(4-胺苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
29	N1-(5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)-N4-丙基苯-1,4-二胺
33	4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯腈
34	4-((5-(4-胺苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚
39	4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
40	4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
49	3-氟-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
58	N-(4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
59	N-(4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
62	4-((4-氟-5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
73	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
74	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
77	N-(4-((5-(4-(二甲胺基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
80	4-((5-(4-(二甲胺基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
81	3-乙基-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
85	4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)-2-甲酚
86	N-(4-((5-(4-羟基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
88	2-氟-4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚
89	4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
94	2-氟-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
109	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
110	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
111	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
114	4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
115	4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
117	4-((5-(苯並[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
119	4-((5-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
126	3-氯-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

[0205]

133	4-((5-(5-溴吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲酚
138	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-乙基苯酚
139	N-(4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
140	4-((5-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲酚
141	4-((5-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-乙基苯酚
142	N-(3-氯-4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)乙酰胺
144	N-(3-氯-4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
146	3-乙基-4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯酚
147	N-(4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)丁酰胺
151	2,2,2-三氟-N-(4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
152	4-(3-((4-氨基-2-甲基)胺)-1H-吡啶-5-基)苯酚
154	N-(3-乙基-4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)乙酰胺
155	N-(2-氟-4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-5-甲基)甲磺酰胺
156	4-((5-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲酚
157	乙基(4-((5-(4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
158	N-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
160	4-(3-((2-乙基-4-羧基)胺)-1H-吡啶-5-基)-2-氟苯酚
161	1-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脲
162	2-氟-4-(3-((2-氟-4-羧基)胺)-1H-吡啶-5-基)苯酚
170	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)乙酰胺
171	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
172	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-氟苯酚
173	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
174	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-氯苯基)乙酰胺
175	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-2-氟苯酚
176	4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-氯苯酚
178	N-(4-((5-(4-(1H-咪唑-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-2-氟-5-甲基)乙酰胺
180	N-(4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)-3-氯丙酰胺
181	N-(4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)-3-吗啉代丙酰胺
182	2-(二甲胺基)-N-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
183	N-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)-3-吗啉代丙酰胺
185	3-(二甲胺基)-N-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)丙酰胺
187	N-(4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
188	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-(三氟甲基)苯酚
189	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-氟苯酚
190	N-(4-((5-(4-碘苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
191	N-(4-((5-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
192	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-2-氟苯酚
193	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-氯苯酚
194	3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡啶-3-基)胺)苯酚
195	N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡啶-3-基)胺)苯)乙酰胺
196	N-(3-甲基-4-((5-苯基-1H-吡啶-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
197	N-(4-((5-(4-甲氧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
198	N-(4-((5-(4-苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
199	N-(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
200	N-(4-((5-(3-氟-4-羧基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
201	N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)乙酰胺
202	3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯酚
203	N-(3-甲基-4-((5-(4-吗啉代苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)甲磺酰胺
204	N-(4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
205	1-(4-(3-((4-羧基-2-甲基)胺)-1H-吡啶-5-基)苯)吡咯烷-2-酮
206	1-(4-(3-((4-羧基-2-甲基)胺)-1H-吡啶-5-基)苯)哌啶-2-酮
207	1-(4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脲

[0206]

208	甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
209	乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
210	N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
211	N-(3-甲基-4-((5-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
212	4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
213	N-(4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
214	N-(4-((5-(6-甲氧吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
215	1-(4-(3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)氮杂环丁烷-2-酮
216	4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
217	N-(4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
218	N-(4-((5-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
219	N-(3-氯-4-((5-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
220	4-((5-(4-(二甲胺基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
221	N-(4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
222	1-(4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒
223	乙基(4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
224	甲基(4-((5-(苯並[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
225	N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
226	N-(3-氯-4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)乙酰胺
227	4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
228	N-(4-((5-(3-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
229	N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)异丁酰胺
230	1-(4-(4-氟-3-((4-羟基-2-甲基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)吡咯烷-2-酮
231	N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺
232	甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
233	乙基(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
234	4-((4-氟-5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
236	1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒
237	3-乙基-4-((4-氟-5-(4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
240	3-甲基-4-((5-(3-(吡啶-3-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
241	3-甲基-4-((5-(4-(吡啶-3-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
242	4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
243	N-(4-((5-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺
244	4-((4-氟-5-(1H-咪唑-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
245	3-乙基-4-((5-(3-碘苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
246	4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
265	4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
272	3-甲基-4-((5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
273	4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
274	4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚
275	2-氟-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-5-甲酚
276	3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
277	4-((5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚
278	3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚
279	4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚
280	1-(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒
281	甲基(4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)氨基甲酸酯
282	4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚
283	1-(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脒

284	甲基(4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-4-基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
285	1-(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-甲基脲
286	(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
287	4-((5-(4-(1H-吡啶-1-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-2,5-二氟苯酚
288	1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)脲
289	甲基(3-甲基-4-((5-(4-(甲磺酰基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
290	1-甲基-3-(3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)脲
[0207] 291	甲基(3-甲基-4-((5-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
292	1-(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-甲基脲
293	甲基(4-((5-(4-溴苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
294	甲基(3-甲基-4-((5-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
295	3-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯酚
296	甲基(3-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯)-1H-吡啶-3-基)胺)苯)氨基甲酸酯
297	甲基(4-((5-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
298	甲基(4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯
299	甲基(4-((5-(4-胺苯)-1H-吡啶-3-基)胺)-3-甲基苯基)氨基甲酸酯

[0208] 在又一实施例中,提供了一种药用组成物,所述组成物包含:化学式1的一化合物或其药学上可接受的盐的一治疗有效量,及一药学上可接受的载体。

[0209] 在又一实施例中,提供了一种药用组成物,所述组成物包含:化学式1的一化合物或其药学上可接受的盐的一治疗有效量、一药学上可接受的载体及一活性药用成分的一治疗有效量,所述活性药用成分并非本发明的所述化合物,及是选自于由药物、血管生成抑制剂、激酶抑制剂、细胞素阻断剂及细胞黏附分子抑制剂的抑制剂组成的群组。

[0210] 在另一实施例中,提供了一种用于治疗一疾病或病症的方法,所述方法包含:将化学式1的一化合物或其药学上可接受的盐的一治疗有效量施予需要的一患者,其中所述疾病或病症是选自于由癌症、肿瘤形成或肿瘤所组成的群组。所述癌症、肿瘤形成或肿瘤包括大肠直肠癌、乳癌、脑瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌、肺癌、胃肠道癌、血癌或黑色素瘤。在另一实施例中,所述患者是一人类。在另一实施例中,所述疾病或病症是大肠直肠癌。

[0211] 亦即,提供了化学式1或其药学上可接受的盐的一种医疗用途,其中所述化学式1或其药学上可接受的盐是被用作一有效药剂。在一实施例中,所述医疗用途是用于治疗或预防上文中描述的所述疾病或病症。

[0212] 根据本发明的所述化合物的医疗用途及治疗方法:

[0213] 本发明进一步提供数种通过施予具有或易感于一疾病或病症的一患者上文所描述的一种或更多种化合物的一治疗有效量而治疗所述患者中的所述疾病或病症的方法。在一实施例中,所述治疗是预防性治疗。在另一实施例中,所述治疗是舒缓治疗(palliative treatment)。在另一实施例中,所述治疗是修复性治疗(restorative treatment)。

[0214] 1. 疾病或病症

[0215] 本发明的用于抑制TNIK活性的化合物对治疗或预防各种病症(举例而言,对于抗肿瘤)是有用的。所述化合物可以被用于抑制或阻碍TNIK活性,及被用于治疗一肿瘤或癌症,或被用于预防这样的疾病的恶化。因此,本发明提供了一种用于抑制或阻碍一细胞中的

TNIK活性的方法,其中所述细胞被与本发明的一化合物的一有效量接触。在一实施例中,这样的细胞是存在于一患者(举例而言,癌症病患)中。在另一实施例中,提供了一种使用根据本发明的所述化合物治疗一患者中的癌症或预防一患者中的肿瘤的增生的医疗用途。本发明的所述方法包含:施予需要治疗或预防的一患者一药学组成物,所述药学组成物含有TNIK抑制剂的一治疗上的或预防上有效的量。

[0216] 在一实施例中,提供了一种用于抑制或阻断一肿瘤或癌症细胞中的TNIK活性的方法。举例而言,本发明被用于抑制一细胞,比如大肠直肠癌细胞、乳癌细胞、脑瘤细胞、胃癌细胞、肝癌细胞、卵巢癌细胞、肺癌细胞、胃肠道癌细胞、血癌细胞或黑色素瘤细胞中的TNIK活性。在此方法中,本发明提供了一种用于在一患者中抑制细胞,特别是肿瘤细胞或癌细胞的生长或增生的方法。在此方法中,所述肿瘤细胞是存在于体内。本发明的所述化合物可以以本文中所描述的药学组成物的一形态被施予至所述患者。

[0217] 在另一实施例中,提供了一种用于治疗或预防一患者中的一癌症或肿瘤的方法。所述癌症包括,但不限于大肠直肠癌、乳癌、脑瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌、肺癌、胃肠道癌、血癌或黑色素瘤。所述方法包含施予需要的一患者所述化合物的一足够的量,亦即,本发明的所述化合物的一治疗性的量。

[0218] 2. 患者

[0219] 根据本发明的适宜被治疗的患者包括哺乳类患者。根据本发明的哺乳类包括,但不限于人类、犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿动物、兔形目、灵长类等,并包括在子宫内的(in utero)哺乳类。患者可以属于任一性别及可以处于任何发育阶段。

[0220] 在一实施例中,适宜根据本发明而被治疗的患者是人类。

[0221] 3. 施予及给药

[0222] 本发明的所述化合物一般地是以一治疗上有效的量被施予。

[0223] 本发明的所述化合物可以以任何适宜的途径,以适应那样的一途径的一药学组成物的形态,并以对所意图的治疗而言有效的一剂量被施予。一有效剂量典型地是以单一或分开的剂量,在约0.001毫克至约100毫克每公斤体重每天,优选地约0.01至约50毫克/公斤/天的范围内。视乎年龄、物种及被治疗的疾病或病症,低于此范围的下限的剂量水平可能是适宜的。在其它案例中,更大的剂量可以被使用而无有害副作用。较大的剂量也可以被分为数个较小剂量,以供在一天当中施予。用于决定适宜剂量的方法在本发明所属的技艺中是周知的。举例而言,雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第20版,Mack Publishing Co,2000年可以被使用。

[0224] 药学组成物、剂型及施予途径:

[0225] 对于上文中提及的疾病或病症的治疗,本文中所描述的所述化合物或其药学上可接受的盐可以如下地被施予:

[0226] 口服:

[0227] 本发明的所述化合物可以被经口施予,包括通过吞服,而使所述化合物进入胃肠道,或自口直接被吸收进入血流中(颊或舌下施予)。

[0228] 适宜用于口服的组成物包括固态、液态、胶状或粉末状处方,且具有比如药片、锭剂(lozenge)、胶囊、颗粒(granule)或粉末的一剂型。

[0229] 用于口服的组成物可以被调剂为立即或修改释放(modified release),包括延迟

或持续释放,可选地具有肠溶膜衣(enteric coating)。

[0230] 液态剂型可以包括溶液、糖浆及悬浮液,所述溶液、糖浆及悬浮液可以在软质或硬质胶囊中被使用。如此剂型可以包括一药学上可接受的载体,举例而言,水、酒精、聚乙二醇,纤维素或油。所述剂型可以亦包含一种或更多种乳化剂及/或悬浮剂。

[0231] 在一药片剂型中,存在的所述药剂的量可以是依所述剂型的重量计自约0.05%至约95%,更典型地依所述剂型的重量计自约2%至约50%。此外,药片可以含有一崩解剂(disintegrant),所述崩解剂按重量计包含所述剂型的自约0.5%至约35%,更典型地包含所述剂型的自约2%至约25%。崩解剂的数个示例包括但不限于:乳糖、淀粉、羟乙酸淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、麦芽糊精或其混合物。

[0232] 适宜用于一药片中的润滑剂可以以依重量计自约0.1%至约5%的量存在,且包括但不限于滑石、二氧化硅、硬脂酸、硬脂酸钙、锌或镁、硬脂富马酸钠等。

[0233] 适宜用于一药片中的结合剂包括但不限于明胶、聚乙二醇、糖、树胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。适宜用于一药片中的稀释剂包括但不限于甘露醇、木糖醇、乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素及淀粉。

[0234] 适宜用于一药片中的增溶剂(solubilizers)可以以依重量计自约0.1%至约3%的量存在,并包括但不限于聚山梨酯、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、碳酸丙烯酯、二甘醇单乙醚、二甲基异山梨醇、聚乙二醇(天然或氢化)蓖麻油、HCOR<sup>TM</sup>(Nikkol)、油酸酯、Gelucire<sup>TM</sup>、辛酸/辛酸单/二甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯及Solutol HS<sup>TM</sup>。

[0235] 非消化道施予(Parenteral Administration):

[0236] 本发明的化合物可以被直接施予进入血流、肌肉或内脏中。用于非消化道施予的适宜方式包括静脉内施予、肌内施予、皮下动脉内施予、腹膜内施予、脊髓鞘内施予、颅内施予等。适合用于非消化道施予的装置包括注射器(包括针头及无针头注射器)及输液方法。

[0237] 用于非消化道施予的组成物可以被调剂为立即或修改释放,包括延迟或持续释放。

[0238] 多数非消化道剂型是水溶液,所述水溶液含有赋形剂,包括盐、缓冲剂及等渗透剂。

[0239] 非消化道剂型也可以以一脱水型态(例如,通过冷冻干燥)或作为消毒非水溶液溶液而被制备。这些剂型可以与一适宜载体,比如无菌水一同被使用。溶解度增进剂也可以非消化道施予溶液的制备中被使用。

[0240] 局部施予:

[0241] 本发明的化合物可以被局部地被施予到皮肤或被透皮地(transdermally)施予。用于此局部施予的剂型可以包含乳液、溶液、乳霜、凝胶、水凝胶、软膏(ointments)、泡沫、植入物、贴剂(patches)等。用于局部施予剂型的药学上可接受的载体可以包括水、酒精、矿物油、甘油、聚乙二醇等。局部施予也可以通过电穿孔(electroporation)、离子电泳法(iontophoresis)、超声波透入法(phonophoresis)等被执行。

[0242] 用于典型的施予的组成物可以被调剂为立即或修改释放,包括延迟或持续释放。

[0243] 关于制备药用组成物的参考:

[0244] 用于制备用于治疗或预防一疾病或病症的药用组成物的方法在本发明所属的领域中是周知的。举例而言,基于药物赋形剂手册(第7版)、雷明顿:药学的科学与实践(第20

版)、药学技术百科全书(第3版)或缓释及控释药物递送系统(1978年),药学上可接受的赋形剂、载体、添加物等可以被选择并与本发明的所述化合物混合以制造所述药用组成物。

[0245] 组合与组合疗法:

[0246] 本发明的所述化合物可以被单独地,或与其它药学活性化合物组合使用,以治疗病症,例如在上文中所描述的病症。本发明的所述(数种)化合物及其它(数种)药学活性化合物可以同时地(以相同剂型或以个别的剂型)或接续地被施予。因此,在一实施例中,本发明包含用于治疗一病症的方法。所述方法是通过将本发明的一种或更多种化合物及一种或更多种额外的药学活性化合物的治疗上有效的量施予一患者。

[0247] 在另一实施例中,提供了一种药学组成物,所述药学组成物包含:本发明的一种或更多种化合物、一种或更多种额外的药学活性化合物及药学上可接受的一载体。

[0248] 在另一实施例中,所述一种或更多种额外的药学活性化合物是一抗癌药物。举例而言,所述抗癌药物是EGFR激酶抑制剂、MEK抑制剂、VEGFR抑制剂、抗VEGFR2抗体、KDR抗体、AKT抑制剂、PDK-1抑制剂、PI3K抑制剂、c-kit/Kdr酪氨酸激酶抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR2抑制剂、PDGFR- $\beta$ 抑制剂、KIT抑制剂、Flt3酪氨酸激酶抑制剂、PDGF受体家族抑制剂、Flt3酪氨酸激酶抑制剂、RET酪氨酸激酶受体家族抑制剂、VEGF-3受体拮抗剂、Raf蛋白激酶家族抑制剂、血管新生抑制剂、Erb2抑制剂、mTOR抑制剂、IGF-1R抗体、NF $\kappa$ B抑制剂、蛋白酶体抑制剂、化学疗法药剂或葡萄糖减降剂。

[0249] 在一实施例中,在所述组合药物及/或组合疗法中与本发明的所述(数种)化合物一起被使用的一活性药剂是一抗癌药物。亦即,本发明的所述(数种)化合物可以被同时地或接续地被施予正服用一种或更多种抗癌药物的一患者。这样的抗癌药物包括,但不限于烷基化剂比如氮芥、苯丁酸氮芥、癌得星、异环磷酰胺、美法仑、噻替派及白消安;抗代谢剂比如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷(ara-C)、5-氮杂胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤及磷酸氟达拉滨磷;抗肿瘤抗生素比如阿霉素、亚德里亚霉素、柔红霉素、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素C、普卡霉素、伊达比星及米托蒽醌;长春花生物碱及鬼臼素比如长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷和替尼泊苷;亚硝脲类比如卡氮芥、洛莫斯汀、斯莫斯汀及炼脲霉素;合成剂比如达卡巴仁、六甲基三聚氰胺、羟基脲、米托坦丙卡巴肼、顺铂(cisplatin)、顺氯氨铂(cisplatinum)及卡铂;皮质类固醇(乙酸可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙及地塞米松)、雌激素(二乙基己烯雌酚、雌二醇、酯化雌激素、共轭雌激素、氯烯雌醚)、孕酮(乙酸甲羟孕酮、羟己酸孕酮、乙酸甲地孕酮)、抗雌激素剂(它莫西芬)、芳香化酶抑制剂(氨鲁米特)、雄激素(丙酸睾酮)、甲基睾酮、氟羟甲睾酮、睾内酯、抗雄激素(氟他胺)、LHRH类似物(醋酸亮丙瑞林)和用于前列腺癌的激素(酮康唑)。

[0250] 在一实施例中,在所述组合药剂及/或组合疗法中与本发明的所述(数种)化合物一同被使用的一活性药剂是用于大肠直肠癌的一药物。在另一实施例中,用于大肠直肠癌的所述药物是基于FOLFOX或FOLFIRI方案(regimens),所述药物包括5-FU、亚叶酸、奥沙利铂、抗癌妥或其组合物。在一常规标准疗法中,所述组合疗法是与西妥昔单抗(cetuximab)及/或贝伐单抗(bevacizumab)一同被使用。当本发明的所述化合物是被与其它抗大肠癌药物一同被使用时,本发明的所述化合物可以通过注射而被局部地施予以治疗非侵袭性大肠癌。

[0251] 当所述数种药物在治疗组合中被使用时,治疗上有效的剂量将改变。组合治疗进

一步包含:周期性治疗,所述周期性治疗在不同的时间开始及停止,以帮助所述病患的临床管理。在任何情况下,所述多种治疗性药剂(其中一种是如本文中所描述的一TNIK抑制剂)是以任何顺序被施予或甚至同时被施予。若是同时施予,所述多种治疗性药剂可选地以一单一,统一的形式,或以多种形式(仅作为示例,作为一单一的药丸或作为两个分开的药丸)被提供。

[0252] 在一些实施例中,所述数种治疗性药剂中的一种是以多个剂量被给予,或者所述数种治疗性药剂中的两种皆是以多剂量被给予。若非同时,所述多个剂量之间的时间可选地自多于零周至少于十二周间变化。

[0253] 此外,所述组合方法、组成物及配方并不限于仅两种药剂的使用,多种治疗性组合的使用也是被设想到的。应被了解的是,用于治疗、预防或缓解冀求纾解的所述(数种)病症的剂量方案是根据各种因素而可选地被修改的。这些因素包括所述患者遭受的疾患,以及所述患者的年龄、体重、性别、饮食及身体状况。因此,在一些实施例中,实际被采用的剂量方案广幅地变化,并且因此脱离本文中所提出的所述剂量方案。

[0254] 组成本文中所揭示的所述组合疗法的所述药用成分可选地是一经组合的剂型,或为分离剂型,所述分离剂型意在随后被同时施予。组成所述组合疗法的所述药用成分可选地也是接续地被施予的,而每个药剂皆是通过要求两步骤施予的一方案而被施予。所述两步骤施予方案可选地要求所述活性药剂的接续施予或所述不同活性药剂的空间分隔施予。在所述多个施予步骤间的时间段的范围是自数分钟至数小时,视每个药用成分的性质,比如所述药用成分的效价(potency)、可溶性、生物利用性、血浆半衰期及动力学特质而定。目标分子浓度的昼夜周期变化可选地被用于决定最佳的剂量区间。

[0255] 有益效果:

[0256] 本发明提供了一种通过抑制TNIK活性而具有各种药学效果的化合物、一种具有所述化合物作为一有效药剂的药学组成物、一种所述化合物的医疗用途,特别是用于治疗癌症的医疗用途及一种治疗或预防方法,所述治疗或预防方法包含:将所述化合物施予需要这样的治疗或预防的一患者。本发明的所述化合物及其药学上可接受的盐具有良好的安全性及对TNIK的高选择性,且因此展现出作为一药物的优越性质。

## 附图说明

[0257] 图1、图2及图3是展示以根据本发明的一些实施例的化合物进行的小鼠移植瘤试验的结果的图。

## 具体实施方式

[0258] 下文中,本发明相当详细地被描述,并有示例以帮助本领域的一般技术人员了解本发明。然而,以下的示例是以例示性的方式被提供且并非意在限制本发明的范围。明显的是,各种改变可以在不脱离本发明的精神及范围或者牺牲其所有材料优势的情况下被作出。

[0259] 制备本发明的化合物:

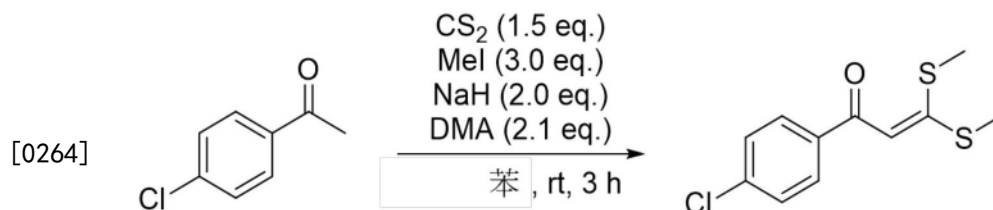
[0260] 下文中所使用的反应物及溶剂是购自奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.) (美国威斯康辛州密尔瓦基)。<sup>1</sup>H-NMR光谱是以Bruker Avance300MHz、Bruker Avance

III HD 300MHz、Bruker Avance 500MHz NMR光谱仪等评量。

[0261] 下文中,描述了本发明的一些化合物的例示性合成示例,且其它化合物可以以不同起始材料或反应材料,以类似于下文中所描述的方法的方法被制备。

[0262] 合成示例1:化合物2的制备

[0263] 步骤1. 1-(4-氯苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮



47%

[0265] 4-氯苯乙酮(5.4毫升(mL), 66.6毫莫耳(mmol))及苯(220毫升)在室温于一个500毫升圆烧瓶中被混合。在使用一冰浴冷却后,NaH(5.32公克,133.0毫莫耳,2.0化学当量(eq.))被缓慢地添加并搅拌5分钟。二硫化碳(6.0毫升,99.9毫莫耳,1.5化学当量)被缓慢添加并在室温搅拌5分钟,接着碘甲烷(12.4毫升,199.8毫莫耳,3.0化学当量)被缓慢添加并在室温搅拌5分钟。其后,N,N-二甲基乙酰胺(13毫升,139.9毫莫耳,2.1化学当量)被缓慢添加并在室温搅拌3小时。反应结束后,H<sub>2</sub>O为骤冷(quenching)而被添加,且所述反应物被以EtOAc萃取。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,它被以Et<sub>2</sub>O过滤以提供作为一黄色固体的所述化合物(8.1公克)(产率:47%)。

[0266] 步骤2.

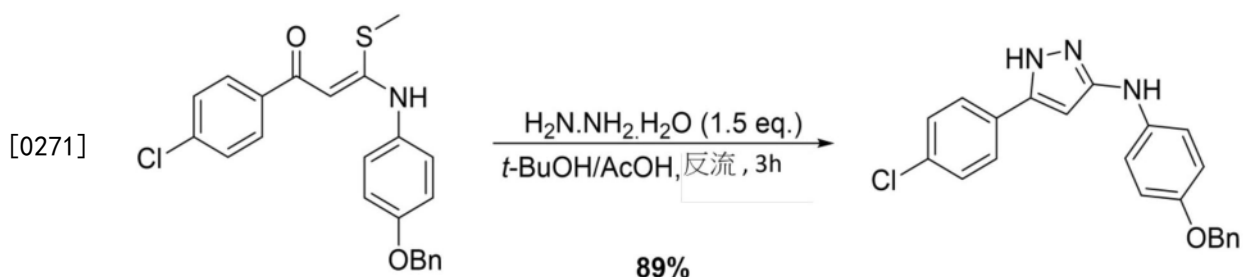
[0267] (Z)-3-((4-(苄氧基)苯)胺)-1-(4-氯苯基)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮



60%

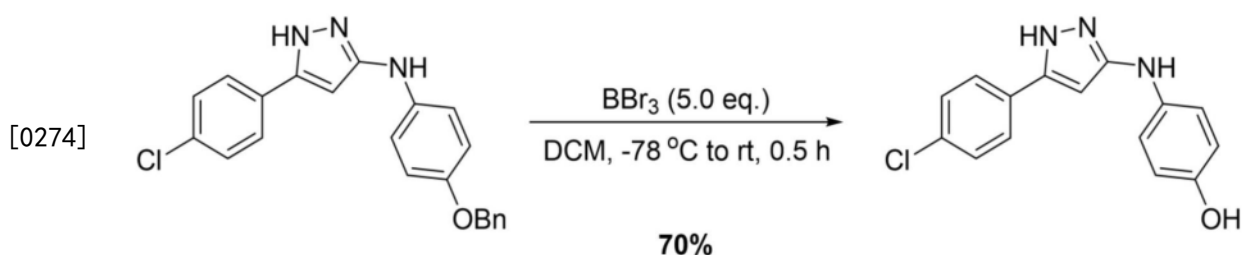
[0269] 在步骤1中制备的1-(4-氯苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(1.94公克,7.5毫莫耳)及甲苯(40毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。接着BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(200微升,1.5毫莫耳,0.2化学当量)被添加,且4-苄氧基苯胺(2.65公克,11.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加。其后,反应混合物在反流(reflux)下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器(rotavapor)移除且剩下的反应物被以MeOH过滤,以提供作为一黄色固体的所述化合物(1.83公克)(产率:60%)。

[0270] 步骤3.N-(4-(苄氧基)苯)-5-(4-氯苯基)-1H吡唑-3-胺



[0272] 在步骤2中制备的(Z)-3-((4-(苄氧基)苯)胺)-1-(4-氯苯基)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮(410毫克,1.0毫莫耳)、t-BuOH(7毫升)及AcOH(75微升)在一个50毫升圆烧瓶中被混合。接着水合肼(75微升,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应3小时。在反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除且所述反应被以MeOH过滤,以提供作为一黄色固体的所述化合物(336毫克)(产率:89%)。

[0273] 步骤4.4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

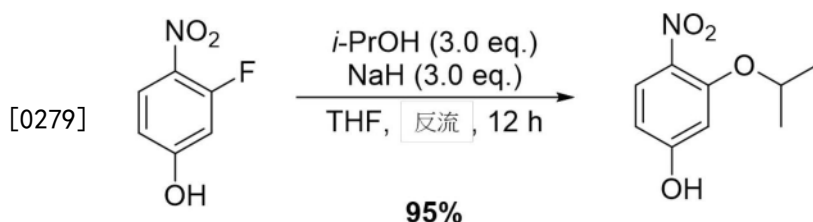


[0275] 在步骤3中制备的N-(4-(苄氧基)苯)-5-(4-氯苯基)-1H吡唑-3-胺(94毫克,0.25毫莫耳)及二氯甲烷(10毫升)在-78度于50毫升圆烧瓶中被搅拌15分钟。 $\text{BBr}_3$ (于DCM中1M)(1.2毫升)被缓慢添加并在室温搅拌30分钟。在所述反应结束后,它被以一冰浴冷却且MeOH为骤冷而被添加。溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供作为白色固体的所述化合物(50毫克)(产率:70%)。

[0276]  $^1\text{H-NMR}$ (300百万赫兹,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.31(s,1H),8.67(s,1H),7.97(s,1H),7.73(d,2H, $J=9.0\text{Hz}$ ),7.47(d,2H, $J=6.0\text{Hz}$ ),7.12(s,1H),6.62(d,2H, $J=6.0\text{Hz}$ ),6.17(s,1H)。

[0277] 合成示例2:4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-异丙氧基苯酚1(化合物28)的合成

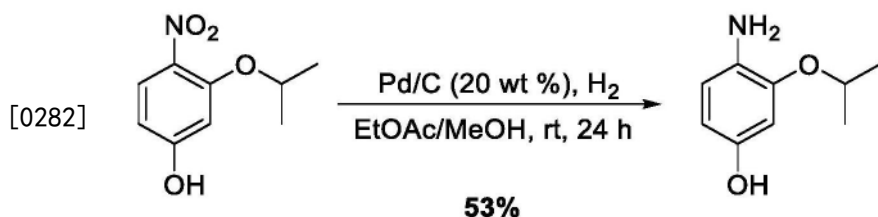
[0278] 步骤1.3-异丙氧基-4-硝基苯酚



[0280] THF(30毫升)及NaH(1.2公克,30.0毫莫耳,3.0化学当量)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。i-PrOH(2.3毫升,30.0毫莫耳,3.0化学当量)被添加接着在室温下搅拌10分钟。其后,3-氟-4-硝基苯酚(1.57公克,10.0毫莫耳)被添加并在反流下反应12小时。在所述反应结束后,它在室温被冷却且 $\text{H}_2\text{O}$ 为骤冷而被添加。所述反应物被以1N HCl(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层

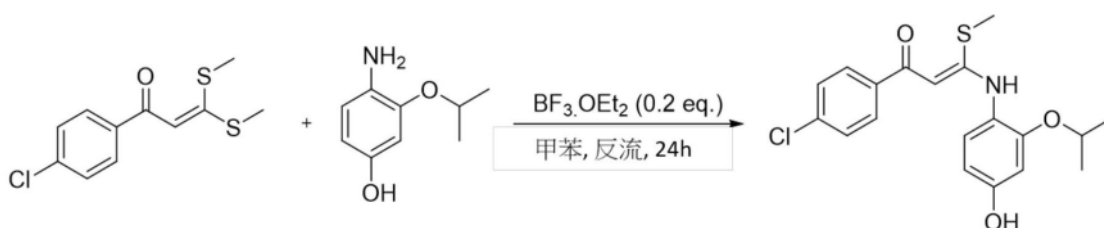
分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供作为暗棕色固体的所述化合物(1.87公克)(产率:95%)。

[0281] 步骤2. 4-胺-3-异丙氧基苯酚



[0283] 在步骤1中被制备的3-异丙氧基-4-硝基苯酚(1.87公克,9.48毫莫耳)及EtOAc/THF(10/10毫升)在室温下于100毫升圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(370毫克,20重量百分率)被添加并在室温下搅拌24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一硅藻土滤器移除,且硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(836毫克)(产率:53%)。

[0284] 步骤3. 4-((5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-异丙氧基苯酚

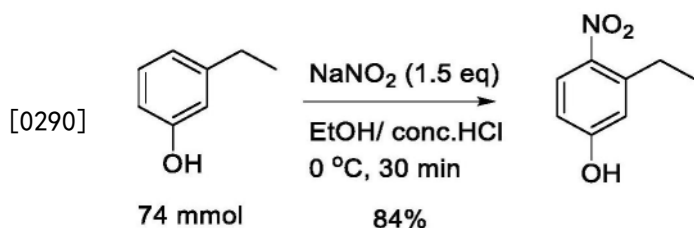


[0286] 在制备化合物2的步骤1中被制备的1-(4-氯苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(259毫克,1.0毫莫耳)及甲苯(10毫升)在一个供微波反应(microwavereaction)的小瓶(vial)中被搅拌。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(25微升,0.2毫莫耳,0.2化学当量)及步骤2中制备的4-胺-3-异丙氧基苯酚(251毫克,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。并且,所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH(10毫升)、AcOH(75微升)及水合肼(75微升,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。接着,所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供作为一暗棕色固体的所述化合物(2步骤,96毫克)(产率:28%)。

[0287] <sup>1</sup>HNMR(300百万赫兹,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.37(s,1H),8.80(s,1H),7.73(d,J=8.1Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),6.77(s,1H),6.43(d,J=2.7Hz,1H),6.35-6.23(m,2H),4.51(p,J=6.0Hz,1H),1.30(d,J=6.0Hz,6H)。

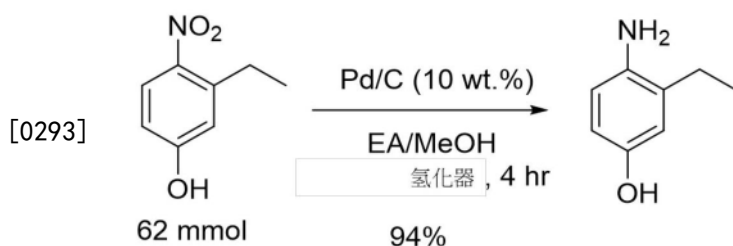
[0288] 合成示例3:3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚(化合物81)的制备

[0289] 步骤1. 3-乙基-4-硝基苯酚



[0291] EtOH/浓HCl (45毫升/45毫升) 及3-乙基苯酚 (74毫莫耳, 11毫升) 被加入一个250毫升圆底烧瓶中。所述混合物在一冰浴中被搅拌30分钟。 $\text{NaNO}_2$  (1.5化学当量, 7.8公克) 接着被缓慢加入并搅拌以提供一固体。所述反应物被搅拌30分钟接着水 (100毫升) 被加入以结束所述反应。产生的固体被过滤以提供作为一棕色固体的3-乙基-4-硝基苯酚 (10.38公克) (产率84%)。

[0292] 步骤2. 4-氨基-3-乙基苯酚



[0294] 3-乙基-4-硝基苯酚 (62毫莫耳, 10.4公克) 被溶解在EA/MeOH (90/10毫升) 中, 且Pd/C (1.0公克) 被添加。所述混合物被以氢化器反应4小时。在所述反应结束后, Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂在减压下被移除。所述固体被以EA过滤以提供4-氨基-3-乙基苯酚 (7.99公克) (产率: 94%)。

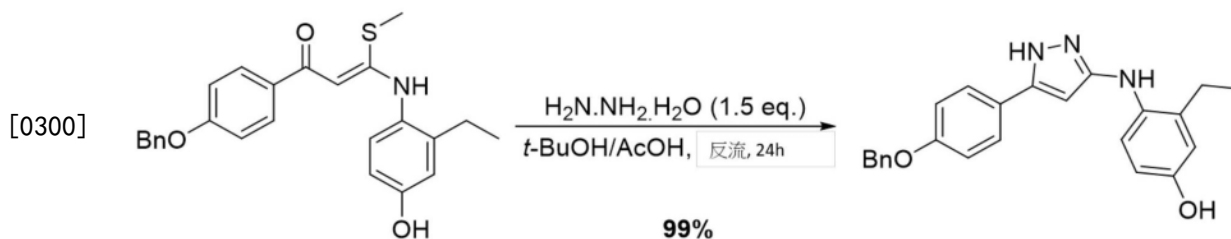
[0295] 步骤3.

[0296] (Z)-1-(4-(苄氧基)苯)-3-((2-乙基-4-羟苯基)胺)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮



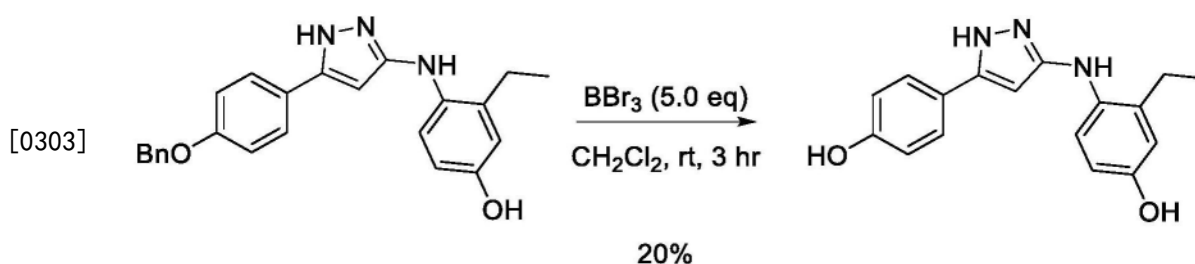
[0298] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮 (496毫克, 1.5毫莫耳) 及甲苯 (15毫升) 在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (37微升, 0.3毫莫耳, 0.2化学当量) 被添加, 接着在步骤2中制备的4-氨基-3-乙基苯酚 (308毫克, 2.25毫莫耳, 1.5化学当量) 被添加。混合物在回流下被反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除, 且所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升) 及EtOAc (50毫升x3) 萃取。所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (298毫克) (产率: 47%)。

[0299] 步骤4: 4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚



[0301] (Z)-1-(4-(苄氧基)苯)-3-((2-乙基-4-羟苯基)胺)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮(250毫克,0.6毫莫耳)、t-BuOH(8毫升)及AcOH(46微升)在一个50毫升圆底烧瓶中被搅拌。水合肼(46微升,0.75毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时,在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且所述反应物被以MeOH过滤以提供所述化合物(227毫克)(产率:99%)。

[0302] 步骤5. 3-乙基-4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚

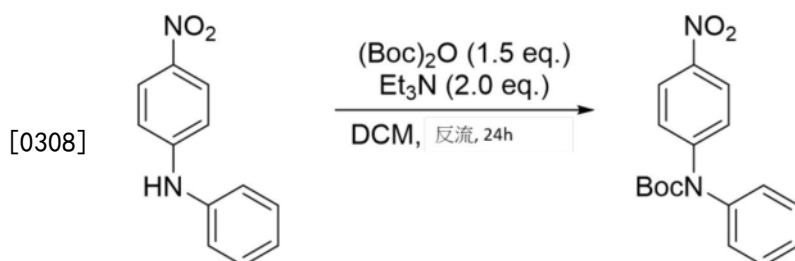


[0304] 在步骤4中制备的4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-乙基苯酚(300毫克,0.78毫莫耳)及DCM(8毫升)在-78度下于50毫升圆烧瓶中被搅拌15分钟。 $BBr_3$ (于DCM中1M)(3.9毫升)被缓慢添加且所述混合物在室温下被搅拌3小时。在所述反应结束后,所述反应物被以一冰浴冷却且MeOH被用于骤冷,且溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $H_2O$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供所述化合物(44毫克)(产率20%)。

[0305]  $^1H$ NMR(500百万赫兹,DMSO)  $\delta$ 12.01-11.82(m,1H),9.57(s,1H),8.78(s,1H),7.48(d, $J=8.6$ Hz,2H),7.25(s,1H),6.89(s,1H),6.78(d, $J=8.6$ Hz,2H),6.58(d, $J=2.7$ Hz,1H),6.51(dd, $J=8.6,2.8$ Hz,1H),5.87(s,1H),2.56(q, $J=7.5$ Hz,2H),1.13(t, $J=7.5$ Hz,3H)。

[0306] 合成示例4:N1-(5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)-N4-苯基苯-1,4-二胺(化合物30)的制备

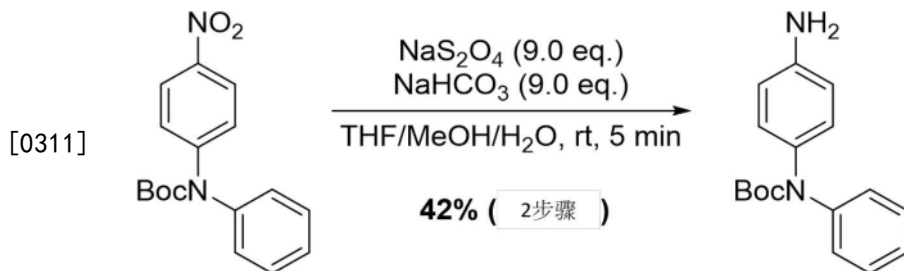
[0307] 步骤1.叔丁基(4-硝基苯基)(苯基)氨基甲酸酯



[0309] 4-硝基二苯胺(1.07公克,5.0毫莫耳)及DCM(30毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。 $Et_3N$ (1.4毫升,10.0毫莫耳,2.0化学当量)及 $(Boc)_2O$ (1.64公克,7.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加且所述混合物在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发

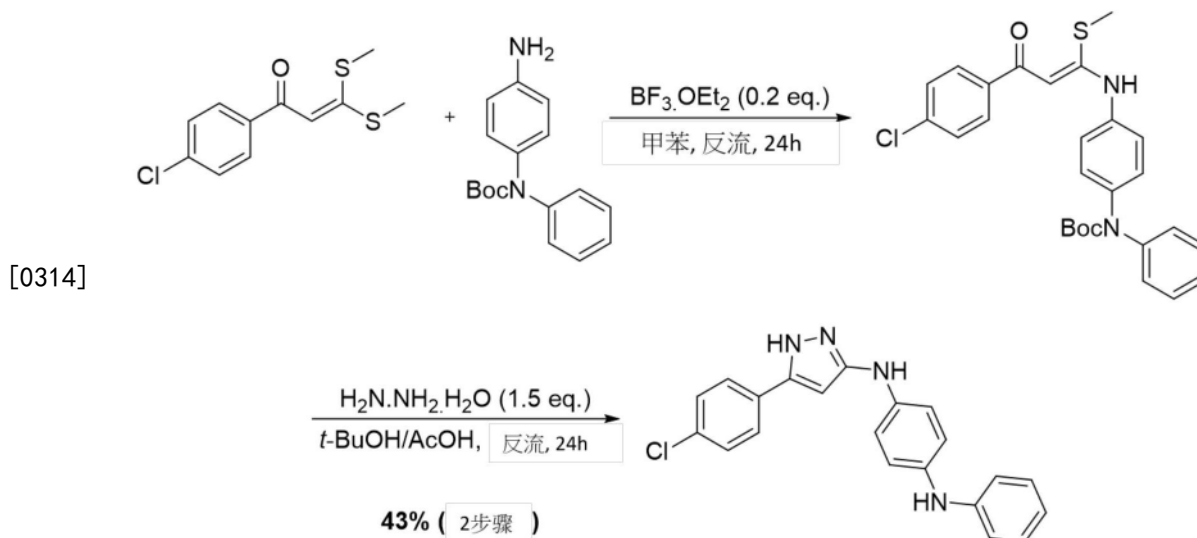
器移除,并被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及DCM (50毫升x3)萃取。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。下个步骤在无过滤下被执行。

[0310] 步骤2.叔丁基(4-氨基苯基)(苯基)氨基甲酸酯



[0312] 在步骤1中被制备的叔丁基(4-硝基苯基)(苯基)氨基甲酸酯的叔丁基(4-硝基苯基)(苯基)氨基甲酸酯(2.53公克,8.0毫莫耳)及THF(60毫升)在500毫升圆烧瓶中被搅拌。MeOH(6毫升)及H<sub>2</sub>O(90毫升)被添加,接着Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(12.54公克,72.0毫莫耳,9.0化学当量)及NaHCO<sub>3</sub>(6.05公克,72.0毫莫耳,9.0化学当量)被缓慢添加,且所述混合物被搅拌5分钟。在所述反应结束后,所述反应物被以EtOAc萃取数次且有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供所述化合物(2步骤,597毫克)(产率:42%)。

[0313] 步骤3.N1-(5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)-N4-苯基苯-1,4-二胺



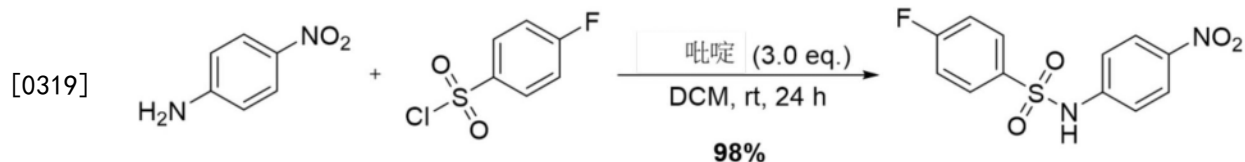
[0315] 1-(4-氯苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(259毫克,1.0毫莫耳)及甲苯(10毫升)在一个供微波反应的小瓶中被搅拌。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(25微升,0.2毫莫耳,0.2化学当量)及步骤2中制备的叔丁基(4-氨基苯基)(苯基)氨基甲酸酯(426毫克,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH(10毫升),AcOH(75微升)及水合肼(75微升,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,154毫克)(产率:43%)。

[0316] <sup>1</sup>HNMR(300百万赫兹,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.43(s,1H),8.28(s,1H),7.80-7.67(m,3H),7.51

(s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.26 (s, 1H)。

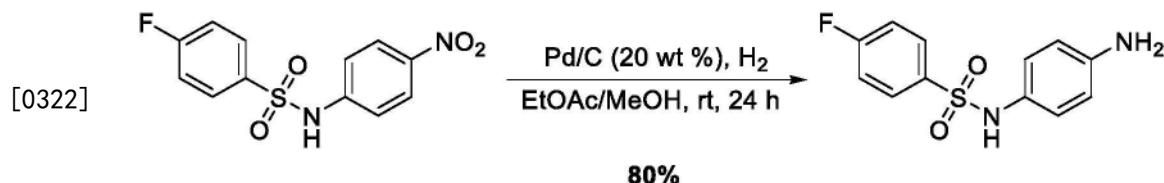
[0317] 合成示例5:4-氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)苯磺酰胺(化合物52)的制备

[0318] 步骤1. 4-氟-N-(4-硝基苯基)苯磺酰胺



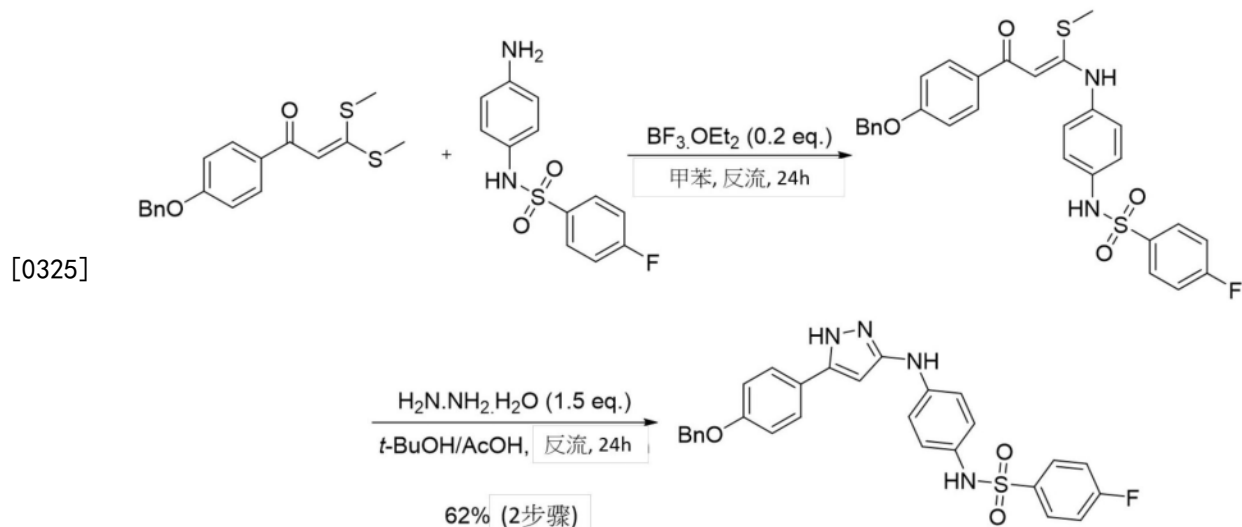
[0320] 4-硝基苯胺(1.41公克,10.0毫莫耳)及DCM(30毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。吡啶(2.4.毫升,30.0毫莫耳,3.0化学当量)被添加并在一冰浴中被冷却。4-氟苯磺酰氯(1.98公克,10.0毫莫耳,1.0化学当量)被缓慢添加且所述混合物在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。产生的固体被以醚过滤以提供所述化合物(2.9公克)(产率:98%)。

[0321] 步骤2.N-(4-氨基苯基)-4-氟苯磺酰胺



[0323] 在步骤1中被制备的4-氟-N-(4-硝基苯基)苯磺酰胺(2.9公克,9.8毫莫耳)及EtOAc/MeOH(30/30毫升)在室温下于一个250毫升圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(580毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2.09公克)(产率:80%)。

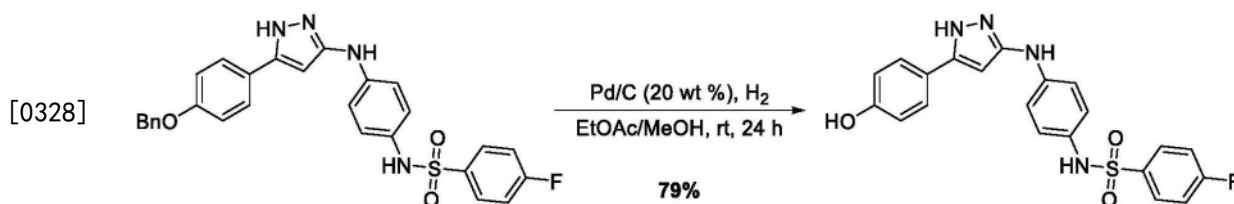
[0324] 步骤3.N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)-4-氟苯磺酰胺



[0326] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(496毫克,1.5毫莫耳)及甲苯(15

毫升) 在一个供微波反应的小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (37微升, 0.3毫莫耳, 0.2化学当量) 及步骤2中制备的N-(4-氨基苯基)-4-氟苯磺酰胺 (599毫克, 2.25毫莫耳, 1.5化学当量) 被添加并在120度反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升) 及所述反应物被以EtOAc (50毫升x3) 萃取。接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH (30毫升), AcOH (113微升) 及水合肼 (113微升, 2.25毫莫耳, 1.5化学当量) 被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升) 及EtOAc (50毫升x3) 萃取, 且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (2步骤, 476毫克) (产率: 62%)。

[0327] 步骤4. 4-氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)苯磺酰胺

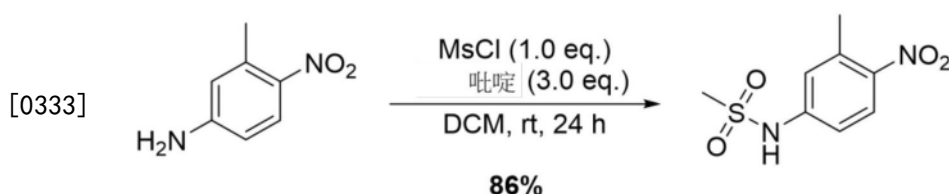


[0329] 在步骤3中制备的N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯)-4-氟苯磺酰胺 (257毫克, 0.5毫莫耳) 与EtOAc/MeOH (8/8毫升) 在室温下在一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C (51毫克, 20重量百分率) 被添加并在室温下搅拌24小时。在所述反应结束后, Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后, 硅胶柱层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (168毫克) (产率: 79%)。

[0330]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.17 (s, 1H), 9.66 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.51 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.02 (s, 1H)。

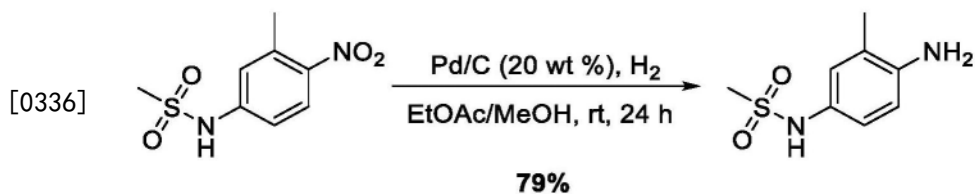
[0331] 合成示例6: N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺 (化合物58) 的制备

[0332] 步骤1. N-(3-甲基-4-硝基苯基)甲磺酰胺



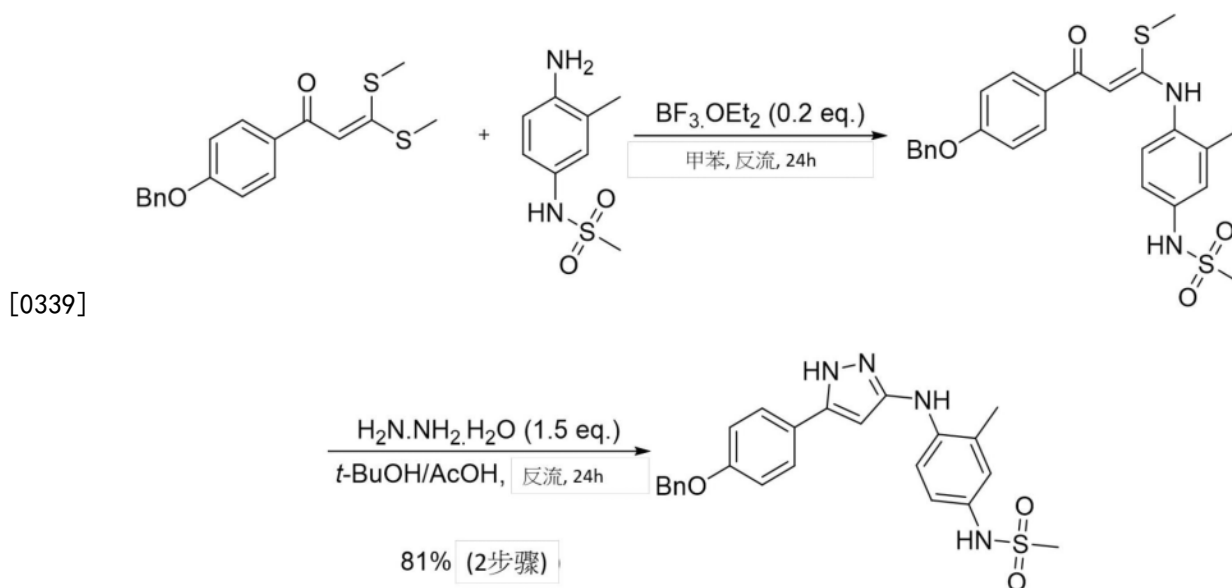
[0334] 3-甲基-4-硝基苯胺 (1.57公克, 10.0毫莫耳) 及DCM (30毫升) 在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。吡啶 (2.4.毫升, 30.0毫莫耳, 3.0化学当量) 被添加且所述混合物使用一冰浴被冷却。接着甲磺酰氯 (774微升, 10.0毫莫耳, 1.0化学当量) 被缓慢添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除且所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升) 及EtOAc (50毫升x3) 萃取, 且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。产生的固体被以醚过滤以提供所述化合物 (1.98g) (产率: 86%)。

[0335] 步骤2. N-(4-胺-3-甲基)甲磺酰胺



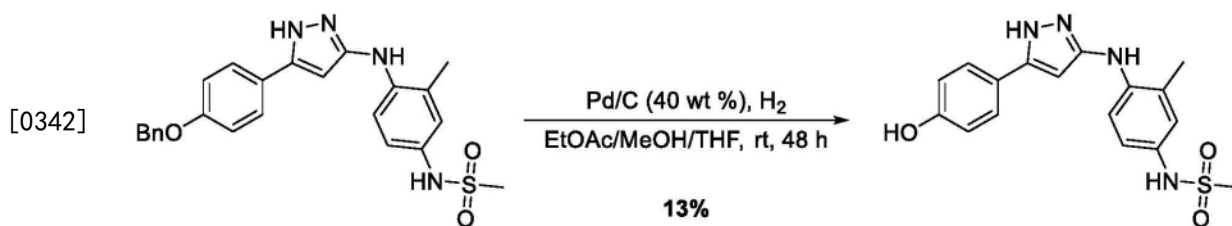
[0337] 在步骤1中制备的N-(3-甲基-4-硝基苯基)甲磺酰胺(1.98公克,8.6毫莫耳)及EtOAc/MeOH(40/40毫升)在室温下于一个250毫升圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(400毫克,20重量百分率)被添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除,且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(1.36公克)(产率:79%)。

[0338] 步骤3.N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺



[0340] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(496毫克,1.5毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一MV小瓶(MV vial)中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (37微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及在步骤2中制备的N-(4-胺-3-甲苯基)甲磺酰胺(451毫克,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。*t*-BuOH(30毫升)、AcOH(113微升)及水合肼(113微升,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。接着,所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,543毫克)(产率:81%)。

[0341] 步骤4.N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺



[0343] 在步骤3中被制备的N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)甲磺酰胺(224毫克,1.0毫莫耳)及EtOAc/MeOH/THF(10/10/10毫升)在室温下在一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(90毫克,20重量百分率)被添加并在室温下被搅拌48小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(24毫克)(产率:13%)。

[0344]  $^1\text{H}$ NMR(300百万赫兹,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.21(s,1H),9.63(s,1H),9.17(s,1H),7.68(s,1H),7.51(d,J=8.5赫兹,2H),7.29(s,1H),6.94(d,J=8.9赫兹,2H),6.81(d,J=8.5赫兹,2H),6.15(s,1H),2.86(s,3H),2.22(s,3H)。

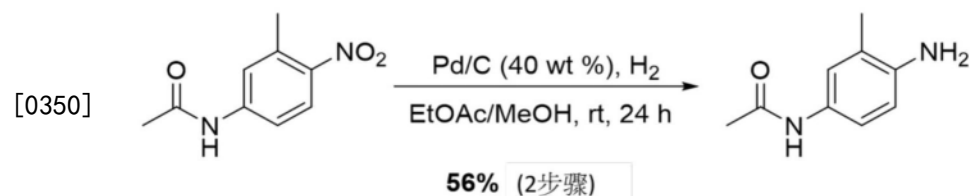
[0345] 合成示例7:N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺(化合物59)的制备

[0346] 步骤1.N-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酰胺



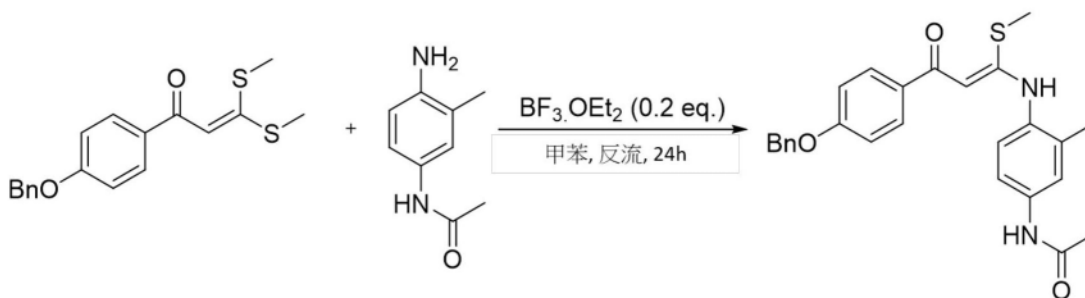
[0348] 3-甲基-4-硝基苯胺(3.14公克,20.0毫莫耳)及吡啶(20毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。所述混合物在一冰浴中被冷却,且乙酸酐(1.9毫升,20.0毫莫耳,2.0化学当量)被缓慢添加并在室温下被搅拌24小时。所述反应结束后,反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。下个步骤在未经纯化下被执行。

[0349] 步骤2.N-(4-胺-3-甲基)乙酰胺

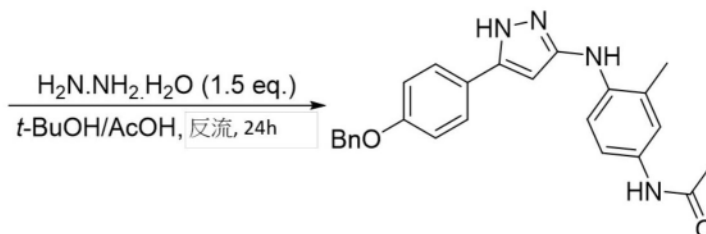


[0351] N-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酰胺(4.78公克,24.6毫莫耳)及EtOAc/MeOH(100/100毫升)在室温下于一个圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(1.9g,40重量百分率)被添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,1.85公克)(产率:56%)。

[0352] 步骤3.N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺

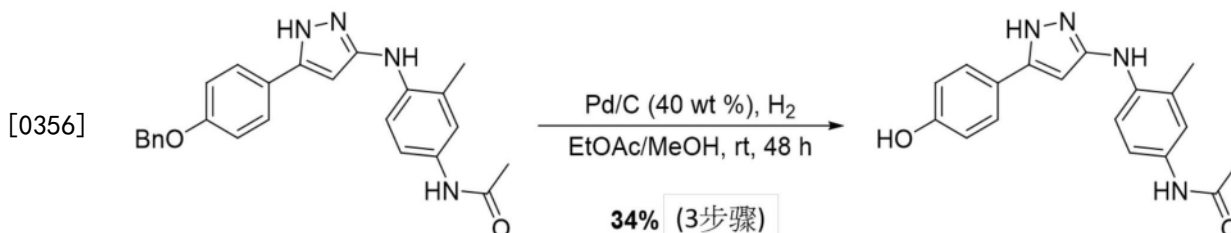


[0353]



[0354] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(496毫克,1.5毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一MV小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (37微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及N-(4-胺-3-甲基)乙酰胺(451毫克,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。接着反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取。且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH (30毫升)、AcOH (113微升)及水合肼(113微升,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。下个步骤在未经纯化下被执行。

[0355] 步骤4.N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺



[0357] 在步骤3中制备的N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺(610毫克,1.48毫莫耳)及EtOAc/MeOH(10/10毫升)在室温下于一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C (120毫克,20重量百分率)被添加并在室温下被搅拌48小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(3步骤,24毫克)(产率:34%)。

[0358]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.14 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.2赫兹, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.2赫兹, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

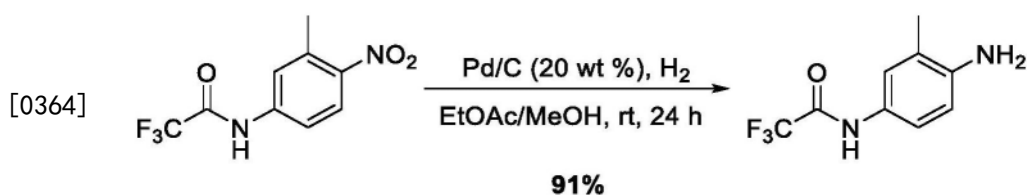
[0359] 合成示例8:2,2,2-三氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺(化合物151)的制备

[0360] 步骤1. 2,2,2-三氟-N-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酰胺



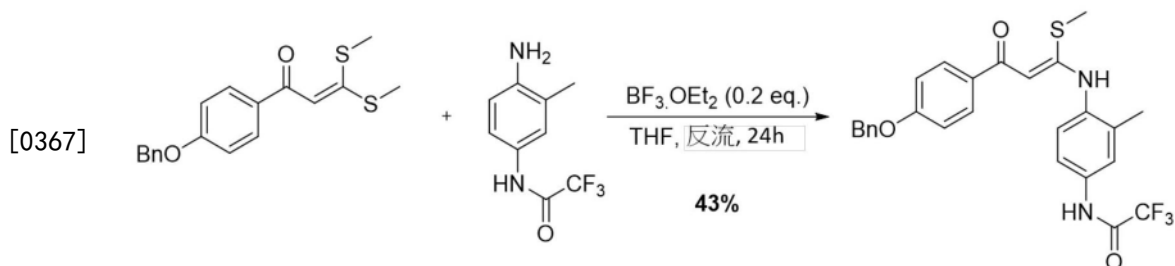
[0362] 3-甲基-4-硝基苯胺 (1.0 公克, 6.6 毫莫耳) 及 DCM (55 毫升) 于 -78 度在一个 100 毫升圆烧瓶中被搅拌。三氟乙酸酐 (1.4 毫升, 9.9 毫莫耳, 1.5 化学当量) 被缓慢添加, 接着三甲胺 (3.4 毫升, 18.48 毫莫耳, 2.8 化学当量) 被添加并搅拌 3 小时。在所述反应结束后, 所述反应物在一冰浴中被冷却, 且 1N HCl 被添加并被以 DCM 萃取数次。接着所述有机溶剂层被以  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (1.5 公克) (产率: 92%)。

[0363] 步骤 2. N-(4-胺-3-甲苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



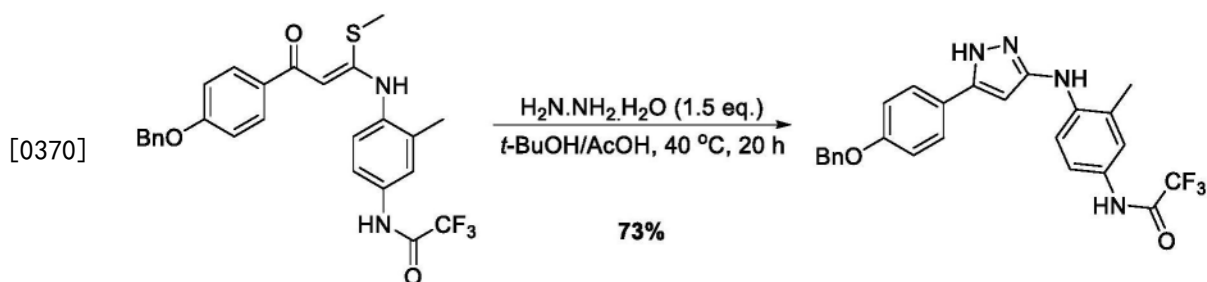
[0365] 在步骤 1 中被制备的 2,2,2-三氟-N-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酰胺 (1.5 公克, 6.0 毫莫耳) 及 EtOAc/MeOH (20/15 毫升) 于室温下在一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C (300 毫克, 20 重量百分率) 被添加并在室温下被搅拌 24 小时。在所述反应结束后, Pd/C 被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (1.19 公克) (产率: 91%)。

[0366] 步骤 3. (Z)-N-(4-((3-(4-(苄氧基)苯基)-1-(甲硫)-3-氧代丙-1-烯-1-基)胺)-3-甲苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



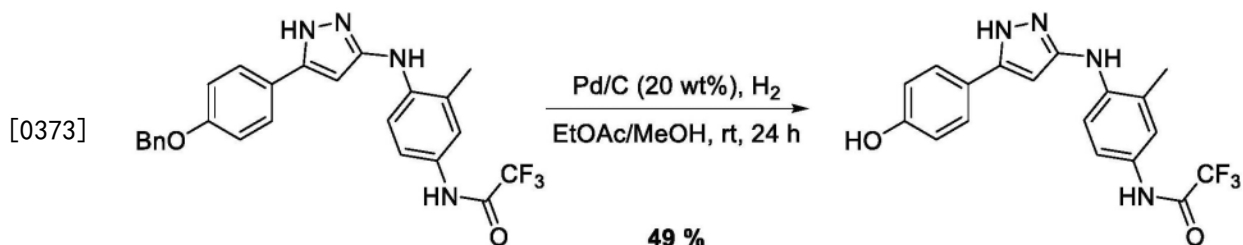
[0368] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮 (350 毫克, 1.06 毫莫耳) 及 THF (4 毫升) 在一圆烧瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (26 微升, 0.22 毫莫耳, 0.2 化学当量) 被添加且在步骤 2 中制备的 N-(4-胺-3-甲苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (347 毫克, 1.59 毫莫耳, 1.5 化学当量) 被添加并在反流下反应 24 小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除, 接着所述反应物被以  $\text{H}_2\text{O}$  (50 毫升) 及 EtOAc (50 毫升 x 3) 萃取。接着, 所述有机溶剂层被以  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (228 毫克) (产率: 43%)。

[0369] 步骤 4. N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0371] 在步骤3中制备的(Z)-N-(4-((3-(4-(苄氧基)苯基)-1-(甲硫)-3-氧代丙-1-烯-1-基)胺)-3-甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(220毫克,0.45毫莫耳)、t-BuOH(2毫升)及AcOH(33微升)在一圆烧瓶中被搅拌。水合肼(33微升,0.68毫莫耳,1.5化学当量)被添加且在回流下反应20小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一转蒸发器移除。所述反应物被以MeOH过滤以提供所述化合物(152毫克)(产率73%)。

[0372] 步骤5. 2,2,2-三氟-N-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)乙酰胺

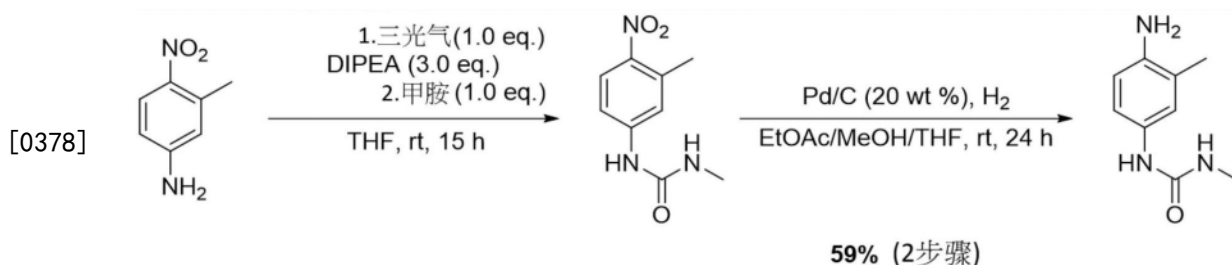


[0374] 在步骤4中制备的N-(4-((5-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(150毫克,0.32毫莫耳)及EtOAc/MeOH(3/3毫升)在室温下于一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(30毫克,20重量百分率)被添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(产率:49%)。

[0375]  $^1\text{H-NMR}$  (300百万赫兹, DMSO)  $\delta$ 12.24 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.2赫兹, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.81 (d, J=8.1赫兹, 2H), 6.18 (s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

[0376] 合成示例9:1-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-甲基脲(化合物159)的制备。

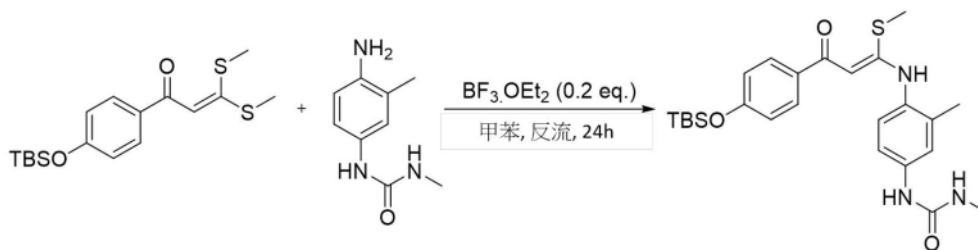
[0377] 步骤1. 1-(4-胺-3-甲基)-3-甲基脲



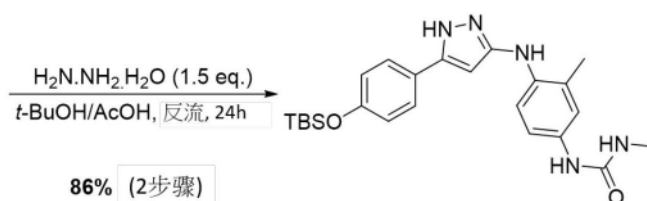
[0379] 三光气(Triphosgene)(5.94公克,20.0毫莫耳,1.0化学当量)及THF于0度下在一个250毫升圆烧瓶中被搅拌。THF中的3-甲基-4-硝基苯胺(3.14公克,20.0毫莫耳)被缓慢添加并在室温下搅拌1小时。所述反应物在一冰浴中被冷却,且甲胺(40%于MeOH中,1.5毫升,

1.0化学当量)被缓慢添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。EtOAc/MeOH(100/100毫升)被添加接着Pd/C(1.7g,20重量百分率)被添加,且所述混合物在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除,且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2.11公克)(产率:59%)。

[0380] 步骤2. 1-(4-((5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-甲基脒

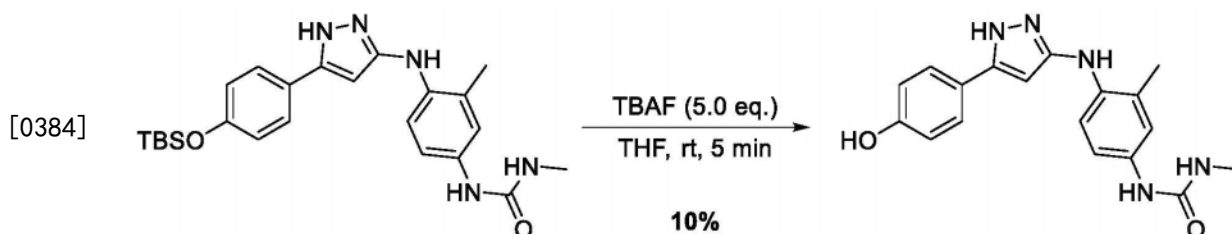


[0381]



[0382] 1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(709毫克,2.0毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一MW小瓶(MW vial)中被搅拌。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(49微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及在步骤1中制备的1-(4-胺-3-甲基苯基)-3-甲基脒(538毫克,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH(10毫升),AcOH(113微升)及水合肼(150微升,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。接着反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,775毫克)(产率:86%)。

[0383] 步骤3. 1-(4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基苯基)-3-甲基脒



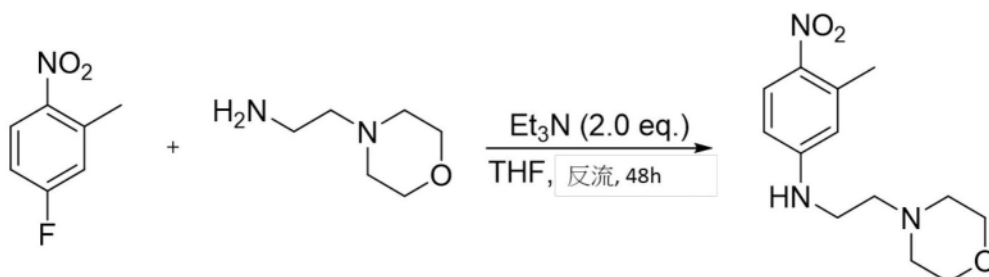
[0384]

[0385] 步骤2的所述化合物(774毫克,1.71毫莫耳,1.0化学当量)及THF在0度下于一个50毫升圆烧瓶中被搅拌。TBAF(2.24公克,8.55毫莫耳)被缓慢添加并在室温下搅拌5分钟。在所述反应结束后,所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(69毫克)(产率:10%)。

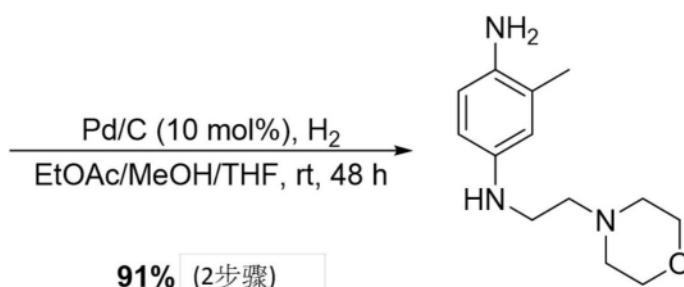
[0386]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹, 氯仿-d)  $\delta$ 7.85 (d,  $J=7.9$ 赫兹, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d,  $J=8.4$ 赫兹, 1H), 6.88 (d,  $J=7.9$ 赫兹, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[0387] 合成示例10: 4-(3-((2-甲基-4-((2-吗啉代乙基)胺)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚 (化合物164) 的制备

[0388] 步骤1. 3-甲基-N1-(2-吗啉代乙基)苯-1,4-二胺

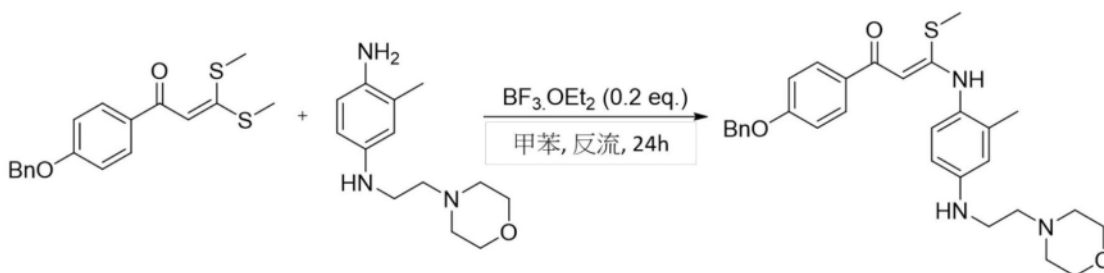


[0389]

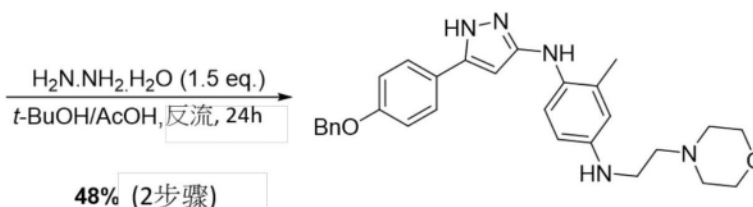


[0390] 5-氟-2-硝基甲苯 (1.2毫升, 10.0毫莫耳) 及THF在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。三甲胺 (2.8毫升, 20.0毫莫耳, 2.0化学当量) 及4-(2-胺乙基)吗啉 (3.9毫升, 30.0毫莫耳, 3.0化学当量) 被添加并在反流下反应48小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除, 所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升) 及DCM (50毫升x3) 萃取, 接着所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空中被浓缩。所产生的化合物 (3.9公克) 及EtOAc/MeOH/THF (50/70/70毫升) 被加入一个250毫升圆烧瓶中, 接着Pd/C (800毫克, 20重量百分率) 被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后, Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (2.14公克) (产率: 91%)。

[0391] 步骤2. N1-(5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-N4-(2-吗啉代乙基)苯-1,4-二胺

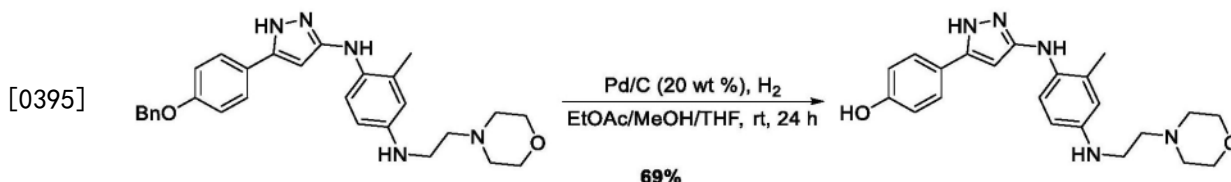


[0392]



[0393] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(660毫克,2.0毫莫耳)及甲苯(10毫升)在一MW小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (49微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及在步骤1中制备的苯胺(aniline)(706毫克,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。 $t\text{-BuOH}$ (10毫升)、AcOH(150微升)及水合肼(150微升,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,460毫克)(产率:48%)。

[0394] 步骤3. 4-(3-((2-甲基-4-((2-吗啉代乙基)胺)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚

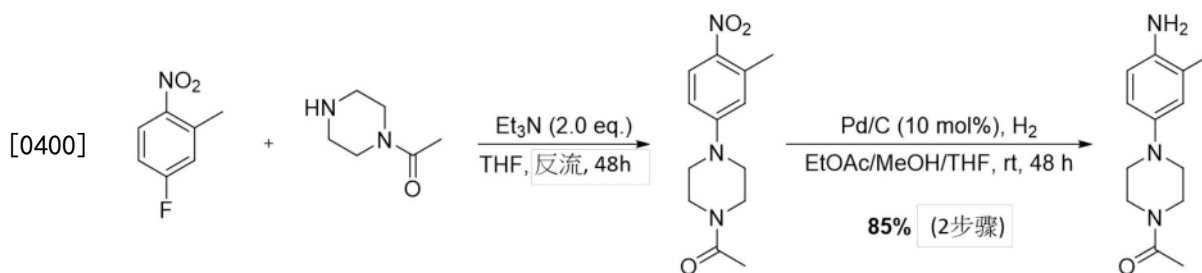


[0396] 在步骤2中制备的N1-(5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-N4-(2-吗啉代乙基)苯-1,4-二胺(450毫克,0.93毫莫耳)及EtOAc/MeOH/THF(5/10/10毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。 $\text{Pd/C}$ (90毫克,20重量百分率)被添加并在室温下搅拌24小时。在所述反应结束后, $\text{Pd/C}$ 被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(140毫克)(产率:68%)。

[0397]  $^1\text{H-NMR}$ (300百万赫兹, $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 11.87(s,1H),9.57(s,1H),7.47(d, $J=8.6$ 赫兹,2H),7.19(d, $J=8.5$ 赫兹,1H),6.80(d, $J=3.1$ 赫兹,2H),6.76(s,1H),6.44(d, $J=2.4$ 赫兹,1H),6.38(dd, $J=8.6,2.6$ 赫兹,1H),5.82(s,1H),4.85(s,1H),3.67-3.52(m,4H),3.08(t, $J=6.8$ 赫兹,2H),2.47(s,2H),2.45-2.36(m,4H),2.14(s,3H)。

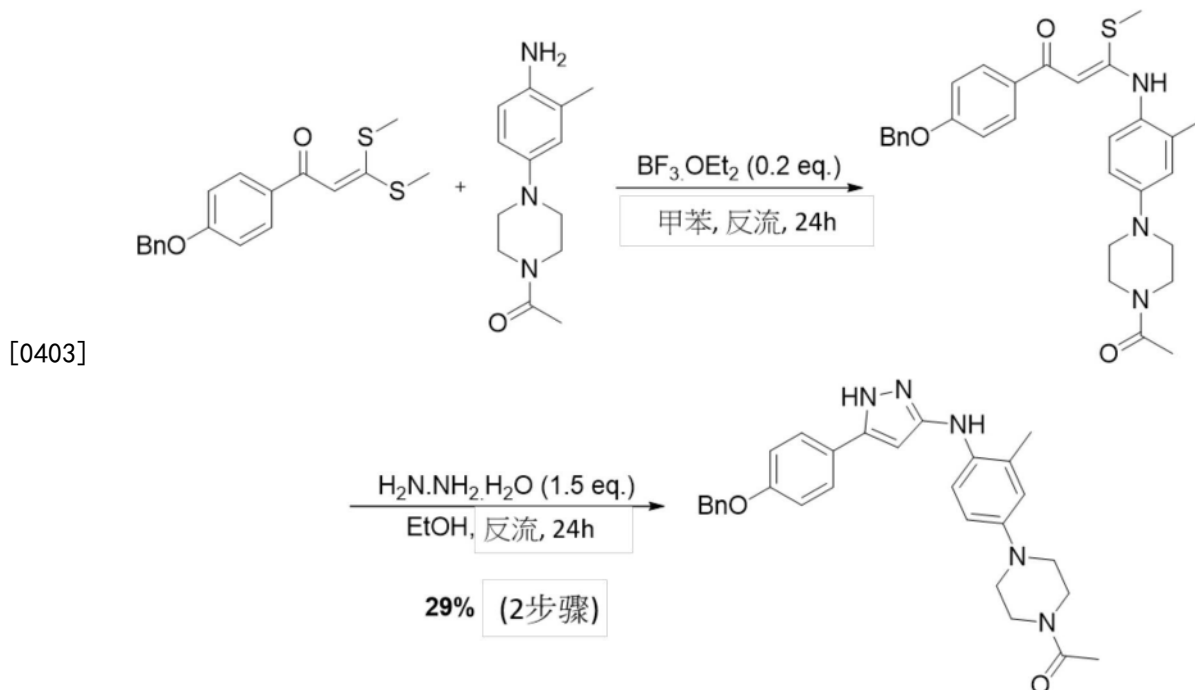
[0398] 合成示例11:1-(4-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(化合物166)的制备

[0399] 步骤1. 1-(4-(4-胺-3-甲基基)哌嗪-1-基)乙-1-酮



[0401] 5-氟-2-硝基甲苯(1.2毫升,10.0毫莫耳)及THF(20毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。 $\text{Et}_3\text{N}$ (2.8毫升,20.0毫莫耳,2.0化学当量)及1-乙酰基哌嗪(3.7毫升,30.0毫莫耳,3.0化学当量)被添加并在回流下反应48小时。在所述反应结束后,反应物在室温被冷却,接着溶剂被以一旋转蒸发器移除,所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。EtOAc/MeOH/THF(50/50/50毫升)被添加到所产生的化合物,且混合物在室温被搅拌。 $\text{Pd/C}$ (600毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌48小时。在所述反应结束后, $\text{Pd/C}$ 被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(1.99公克)(产率:85%)。

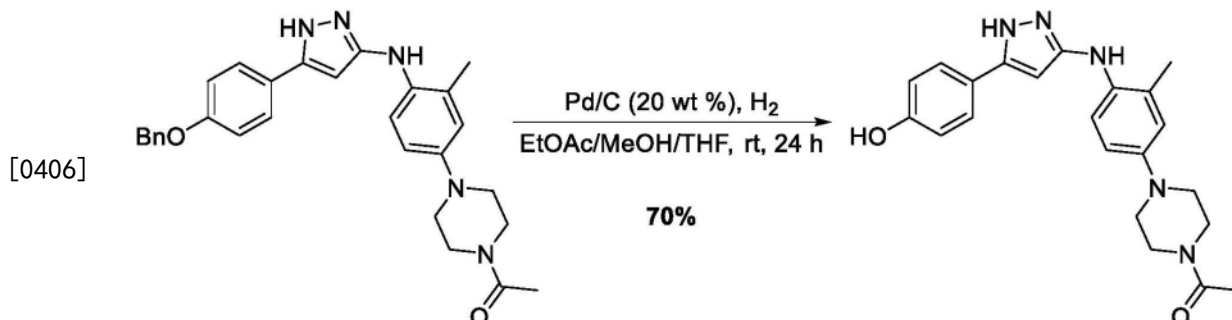
[0402] 步骤2. 1-(4-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮



[0404] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(660毫克,2.0毫莫耳)及甲苯(10毫升)在一在MW小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (49微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及在步骤1中制备的1-(4-(4-胺-3-甲苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(700毫克,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。EtOH(10毫升)及水合肼(150微升,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫

升)及EtOAc (50毫升x3) 萃取,接着所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,277毫克)(产率:29%)。

[0405] 步骤3. 1-(4-(4-((5-(4-羟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

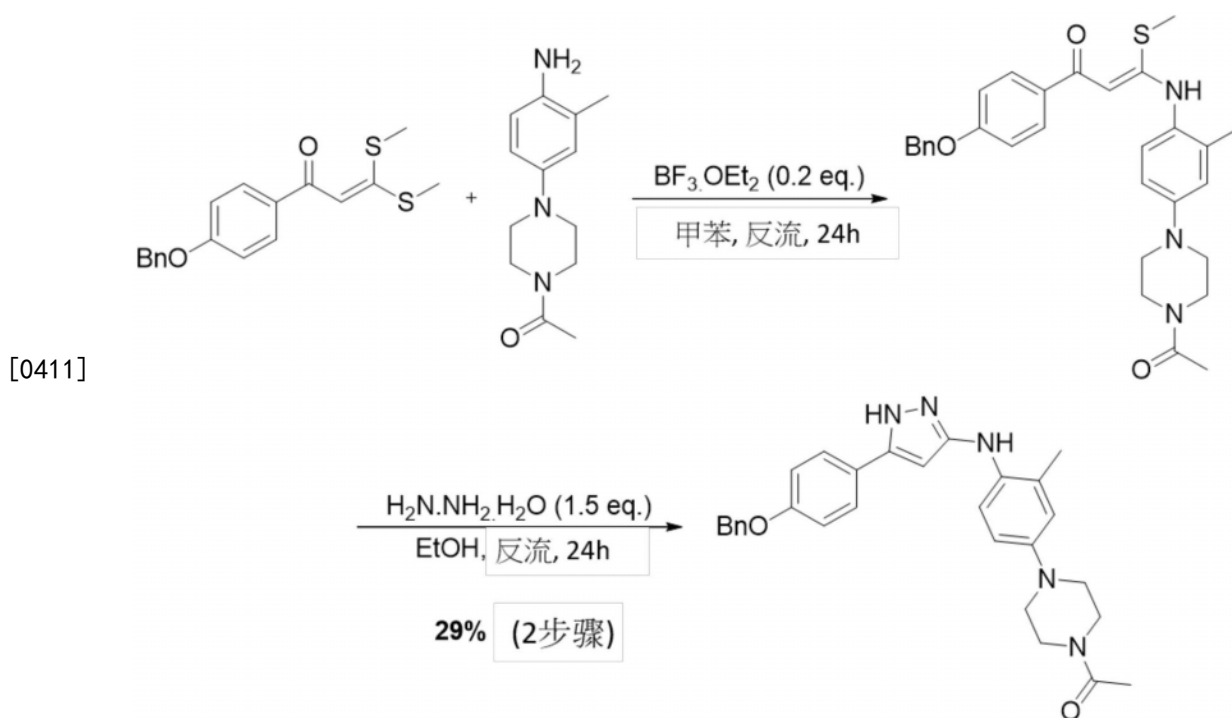


[0407] 在步骤2中制备的1-(4-(4-((5-(4-(苄氧基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(270毫克,0.56毫莫耳)及EtOAc/MeOH/THF (5/10/10毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(60毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(153毫克)(产率:70%)。

[0408] <sup>1</sup>HNMR (300百万赫兹,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.7赫兹, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.9赫兹, 3H), 6.70 (dd, J=8.7, 2.8赫兹, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.56 (q, J=4.3赫兹, 4H), 2.97 (dt, J=19.4, 5.1赫兹, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

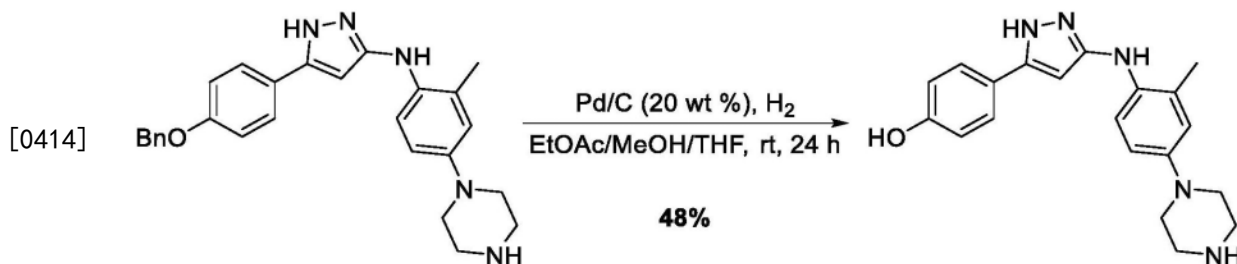
[0409] 合成示例12:4-(3-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚(化合物169)的制备

[0410] 步骤1. 5-(4-(苄氧基)苯)-N-(2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)-1H-吡唑-3-胺



[0412] 1-(4-(苄氧基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(660毫克,2.0毫莫耳)及甲苯(10毫升)在一MW小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (49微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及在化合物166的合成的步骤1中制备的1-(4-(4-胺-3-甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(700毫克,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及 $\text{EtOAc}$  (50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。 $t\text{-BuOH}$  (10毫升)、 $\text{AcOH}$  (150微升)及水合肼(150微升,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及 $\text{EtOAc}$  (50毫升x3)萃取。接着,所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析( $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ )被执行,以提供所述化合物(2步骤,377毫克)(产率:43%)。

[0413] 步骤2. 4-(3-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)胺)-1H-吡唑-5-基)苯酚

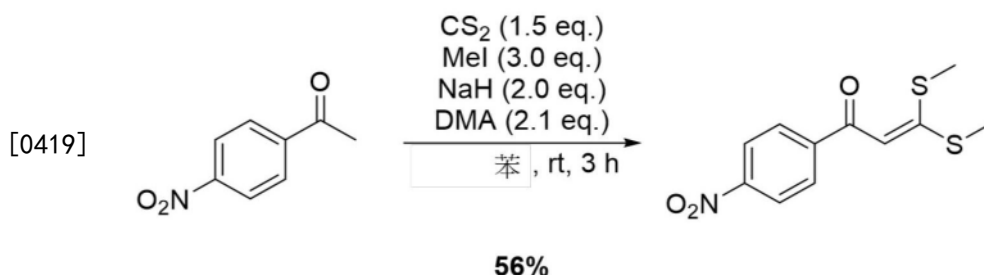


[0415] 在步骤1中制备的5-(4-(苄氧基)苯)-N-(2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯)-1H-吡唑-3-胺(241毫克,0.55毫莫耳)及 $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{THF}$  (10/10/10毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。 $\text{Pd}/\text{C}$  (50毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后, $\text{Pd}/\text{C}$ 被以一硅藻土滤器移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱层分析( $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ )被执行,以提供所述化合物(92毫克)(产率:48%)。

[0416]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.49 (d,  $J=8.6$ 赫兹, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (d,  $J=8.6$ 赫兹, 3H), 6.73 (dd,  $J=8.8, 2.9$ 赫兹, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.17 (d,  $J=4.2$ 赫兹, 4H), 2.21 (s, 3H) .

[0417] 合成示例13:N1-(5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺(化合物21)的制备

[0418] 步骤1. 3,3-二(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮



[0420] 4-硝基苯乙酮(2.4公克,14.5毫莫耳)及苯(73毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。所述混合物在一冰浴中被冷却,接着 $\text{NaH}$  (1.16公克,29.0毫莫耳,2.0化学当量)被缓慢添加并在室温下搅拌5分钟。二硫化碳(1.3毫升,21.8毫莫耳,1.5化学当量)被缓慢添加并在室温下搅拌5分钟。碘甲烷(2.7毫升,43.5毫莫耳,3.0化学当量)接着被缓慢添加并在室温下搅拌5分钟。 $N,N$ -二甲基乙酰胺(2.8毫升,30.5毫莫耳,2.1化学当量)被缓慢添加并于

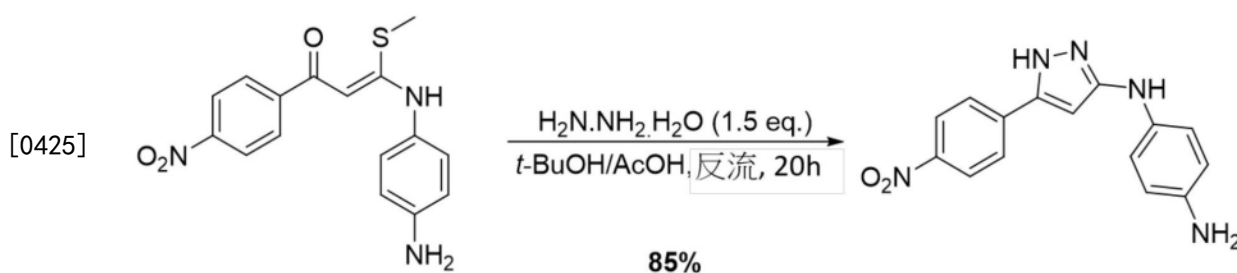
室温下搅拌3小时。反应结束后, H<sub>2</sub>O为骤冷而被添加, 且所述反应物被以EtOAc萃取。接着, 所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。接着所述反应物被以Et<sub>2</sub>O过滤以提供所述化合物(2.2公克)(产率:56%)。

[0421] 步骤2. (Z)-3-((4-氨基苯基)胺)-3-(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮



[0423] 在步骤1中制备的3,3-二(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮(269毫克,1.0毫莫耳)及甲苯(4毫升)在一个圆烧瓶中被搅拌。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(25微升,0.2毫莫耳,0.2化学当量)被添加且1,4-苯二胺(162毫克,1.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加,接着在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以MeOH萃取以提供所述化合物(290毫克)(产率:88%)

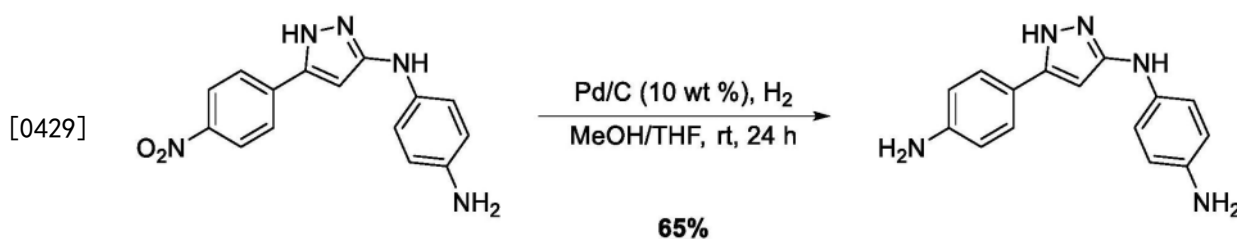
[0424] 步骤3.N1-(5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺



[0426] 在步骤2中制备的(Z)-3-((4-氨基苯基)胺)-3-(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮(290毫克,0.88毫莫耳)、t-BuOH(10毫升)及AcOH(45微升)在一个圆烧瓶中被搅拌。水合肼(45微升,1.3毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应20小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以MeOH萃取以提供所述化合物(250毫克)(产率:85%)

[0427] <sup>1</sup>H-NMR (300百万赫兹, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.58 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.97-7.64 (m, 2H) 7.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50-6.47 (m, 2H), 6.27 (s, 1H)。

[0428] 合成示例14:N1-(5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺(化合物22)的制备



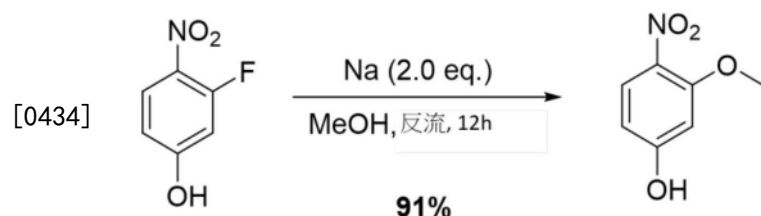
[0430] N1-(5-(4-硝基苯)-1H-吡唑-3-基)苯-1,4-二胺(207毫克,0.7毫莫耳)及THF/MeOH(5/5毫升)于室温下在一个50毫升圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(20毫克,10重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,Pd/C被以一硅藻土垫(celite pad)移除且溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,硅胶柱色层分析(DCM:MeOH)被执行,以提供所述化合

物(120毫克)(产率:65%)。

[0431]  $^1\text{H-NMR}$ (300百万赫兹,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.33(d, 2H,  $J=8.3$ 赫兹), 7.03(d, 2H,  $J=8.2$ 赫兹), 6.72-6.65(m, 4H), 6.02(s, 1H)。

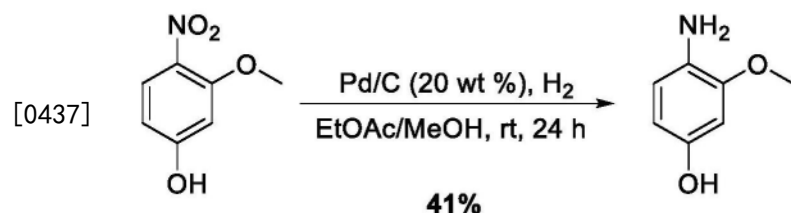
[0432] 合成示例15: 4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚(化合物34)的制备

[0433] 步骤1. 3-甲氧基-4-硝基苯酚



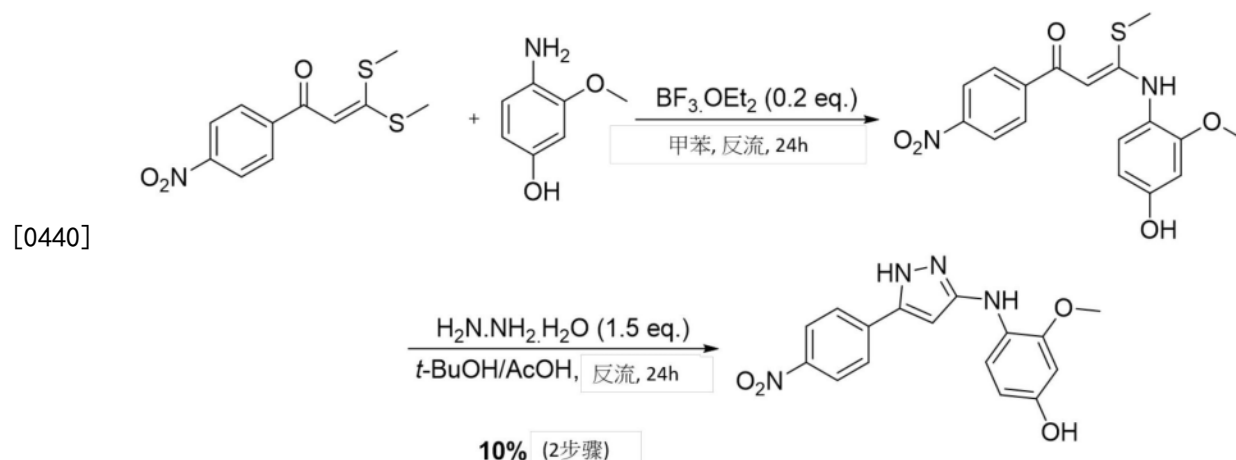
[0435] MeOH(10毫升)与Na(368毫克, 2.0化学当量)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。3-氟-4-硝基苯酚(1.26公克, 8.0毫莫耳)被添加并在回流下反应12小时。在所述反应结束后, 反应物在室温被冷却, 接着溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以1N HCl(50毫升)及DCM(50毫升x3)萃取, 接着所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩以提供所述化合物(1.23公克)(产率:91%)。

[0436] 步骤2. 4-胺-3-甲氧基苯酚



[0438] 在步骤1中被制备的3-甲氧基-4-硝基苯(1.23公克, 7.2毫莫耳)及EtOAc/THF(10/10毫升)于室温下在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(240毫克, 20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后, 所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后, 硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行, 以提供所述化合物(410毫克)(产率:41%)。

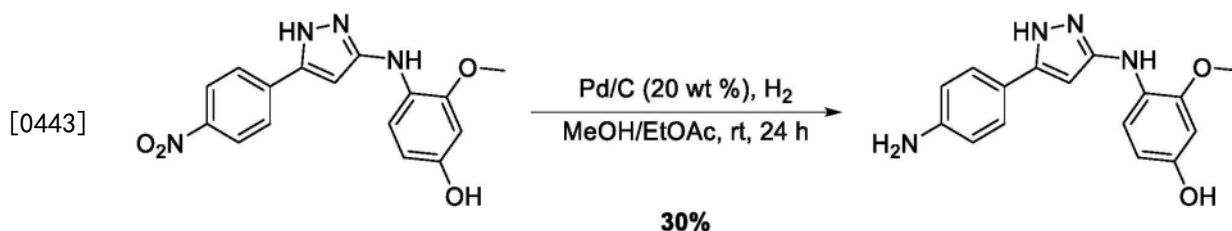
[0439] 步骤3. 3-甲氧基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚



[0441] 3,3-二(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮(404毫克, 1.5毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一MV小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (38微升, 0.3毫莫耳, 0.2化学当量)及在步骤2中制备的

4-胺-3-甲氧基苯酚(313毫克,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。t-BuOH(10毫升)、AcOH(113微升)及水合肼(113微升,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。接着,所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(2步骤,51毫克)(产率:10%)。

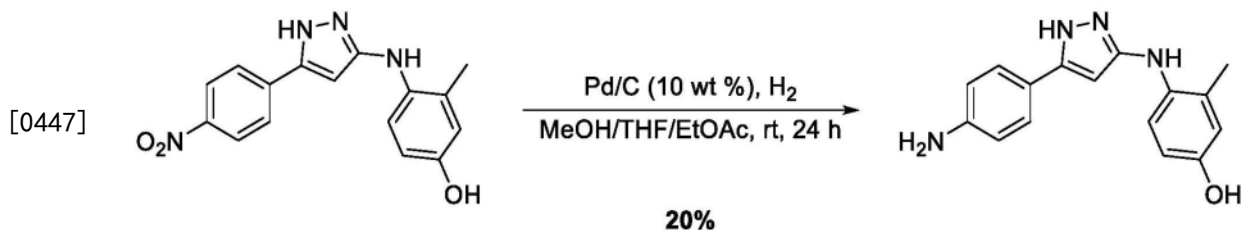
[0442] 步骤4. 4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲氧基苯酚



[0444] 在步骤3中制备的3-甲氧基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚(50毫克,0.15毫莫耳)及MeOH/EtOAc(3/3毫升)于室温下在一圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(10毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(13毫克)(产率:30%)。

[0445] <sup>1</sup>H-NMR(300百万赫兹,甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.40(d,J=8.2赫兹,2H),7.26(d,J=8.5赫兹,1H),6.73(d,J=8.2赫兹,2H),6.47(d,J=2.6赫兹,1H),6.35(dd,J=8.5,2.6赫兹,1H),6.05(s,1H),3.84(s,3H)。

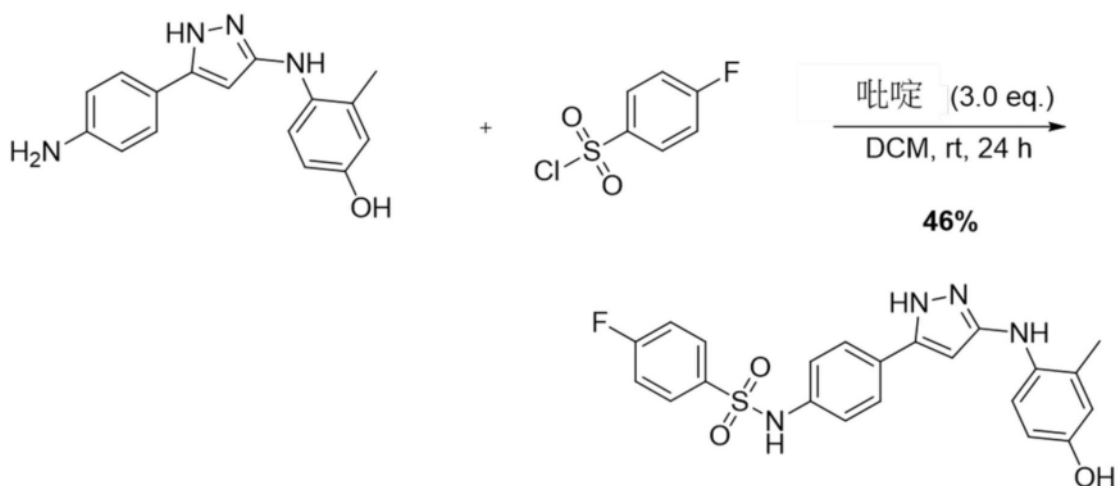
[0446] 合成示例16:4-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚(化合物24)的制备



[0448] 3-甲基-4-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯酚(88毫克,0.28毫莫耳)及MeOH/THF/EtOAc(2/2/2毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(9毫克,10重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供作为一棕色固体的所述化合物(15毫克)(产率:20%)。

[0449] <sup>1</sup>H-NMR(300百万赫兹,CD<sub>3</sub>OD) δ7.37(d,2H,J=8.5赫兹),7.10(d,1H,J=8.5赫兹),6.71(d,2H,J=8.5赫兹),6.64-6.63(m,1H),6.57(dd,1H,J=8.6,2.8赫兹),5.81(s,1H),2.20(s,3H)。

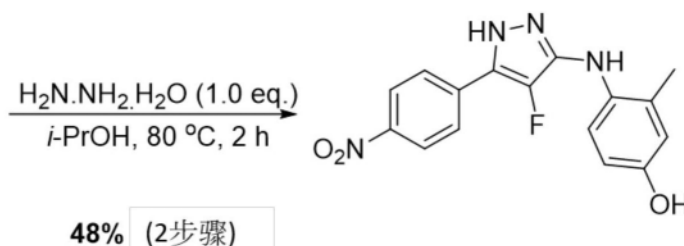
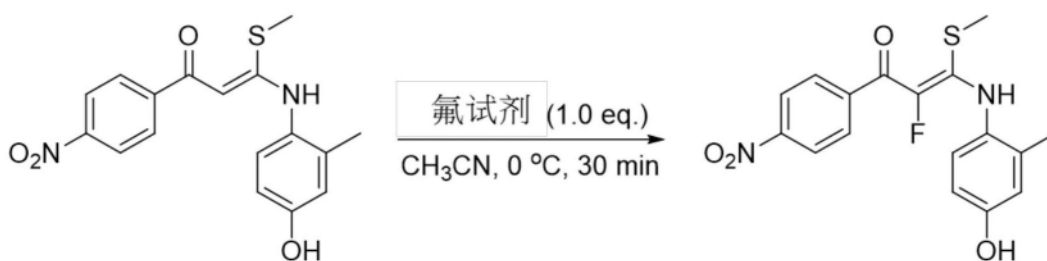
[0450] 合成示例17:4-氟-N-(4-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)苯磺酰胺(化合物256)的制备



[0452] 化合物24(112毫克,0.4毫莫耳)及DCM(3毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。吡啶(97微升,1.2毫莫耳,3.0化学当量)被添加且所述混合物在一冰浴中被冷却。其后,4-氟苯磺酰氯(79毫克,0.4毫莫耳,1.0化学当量)被缓慢添加并在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $H_2O$ (50毫升)及DCM(50毫升x3)萃取,接着所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供作为棕色固体的所述化合物(80毫克)(产率:46%)。

[0453]  $^1H$ NMR(300百万赫兹,氯仿-d) $\delta$ 8.08(dd, $J=8.6,5.0$ 赫兹,2H),7.75(dd, $J=8.7,5.1$ 赫兹,2H),7.59(d, $J=8.4$ 赫兹,2H),7.21(t, $J=8.5$ 赫兹,2H),7.12-7.00(m,4H),6.75(s,1H),6.72-6.62(m,2H),5.48(s,1H),4.98(s,1H),2.21(s,3H)。

[0454] 合成示例18:4-((4-氟-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚(化合物71)的制备

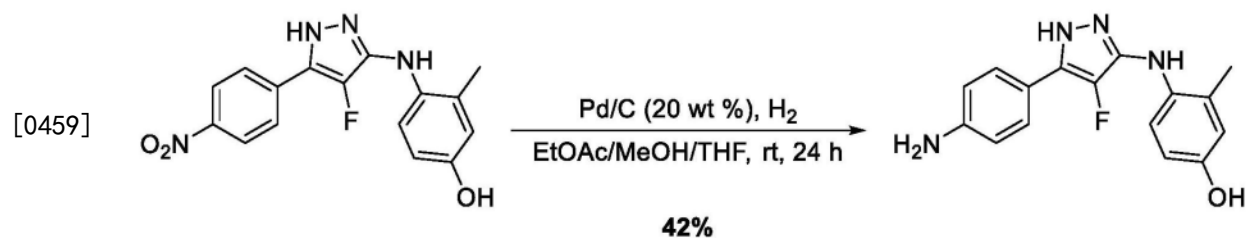


[0456] (Z)-3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-3-(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮(344毫克,1.0毫莫耳)及 $CH_3CN$ (7毫升)在一个25毫升圆烧瓶中被搅拌。所述混合物在一冰浴中被冷却,且氟试剂(Selectfluor)(373毫克,1.0毫莫耳,1.0化学当量)被缓慢添加并于0度被搅拌30分钟。在所述反应结束后, $H_2O$ (50毫升)被添加并以DCM(50毫升x3)萃取。其后,所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。 $i-PrOH$ (5毫升)及水合肼(50微升,1.0毫莫

耳,1.0化学当量)被添加并于80度搅拌2小时。在所述反应结束后,反应物在室温被冷却,接着溶剂被以一旋转蒸发器移除。其后,所述反应物被以MeOH过滤以提供所述化合物(2步骤,158毫克)(产率:48%)。

[0457]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.81 (s, 1H) , 8.35 (d, J=8.5赫兹, 2H) , 7.97 (d, J=8.5赫兹, 2H) , 7.04 (s, 1H) , 6.73 (s, 1H) , 6.56 (s, 1H) , 6.47 (d, J=8.6赫兹, 1H) , 2.16 (s, 3H)。

[0458] 合成示例19:4-((5-(4-胺苯)-4-氟-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚(化合物56)的制备

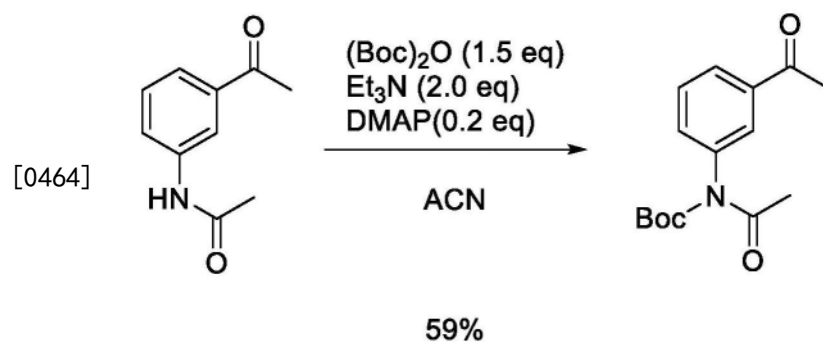


[0460] 化合物71(150毫克,0.46毫莫耳)及EtOAc/MeOH/THF(5/5/5毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(30毫克,20重量百分率)被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(58毫克)(产率:42%)。

[0461]  $^1\text{H}$ NMR (300百万赫兹,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.01 (s, 1H) , 8.69 (s, 1H) , 7.35 (d, J=9.1赫兹, 2H) , 6.86 (s, 1H) , 6.68 (s, 1H) , 6.63 (d, J=8.2赫兹, 2H) , 6.53 (s, 1H) , 6.44 (d, J=8.2赫兹, 1H) , 5.36 (s, 2H) , 2.16 (s, 3H)。

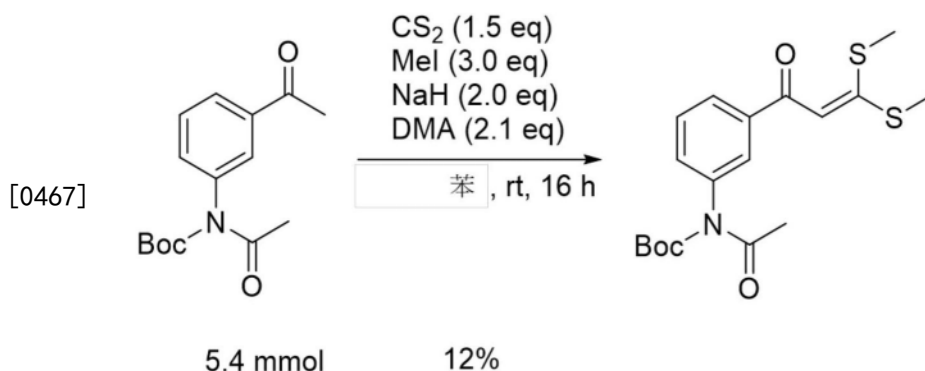
[0462] 合成示例20:N-(3-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)乙酰胺(化合物84)的制备

[0463] 步骤1.叔丁基乙酰基(3-乙酰苯基)氨基甲酸酯



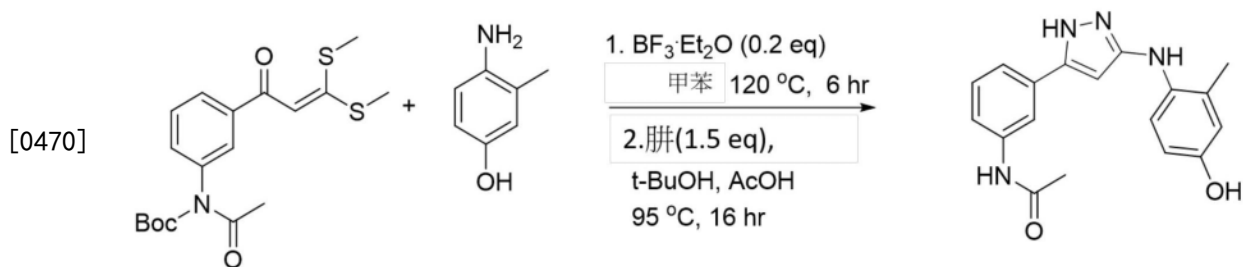
[0465] N-(3-乙酰基苯基)乙酰胺(10毫莫耳,1.77公克)、(Boc) $_2$ O(1.5化学当量,3.2公克)及ACN(35毫升)被加入一个100毫升圆底烧瓶中。三乙胺(2.0化学当量,2.8毫升)及DMAP(0.2化学当量,24毫克)被加进所述混合物并在78度被搅拌3天。在所述反应结束后,溶剂在减压下被移除。所述反应物接着被以H $_2$ O/EA萃取三次,接着所述有机溶剂层被以MgSO $_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析被执行以提供所述化合物,叔丁基乙酰基(3-乙酰苯基)氨基甲酸酯(1.63公克)(产率:59%)。

[0466] 步骤2.叔丁基乙酰基(3-(3,3-二(甲硫)丙烯酰基)苯基)氨基甲酸酯



[0468] 叔丁基乙酰基(3-乙酰苯基)氨基甲酸酯(1.5公克,5.4毫莫耳)、苯(18毫升)及NaH(432毫克,2.0化学当量)于0度被加入一个100毫升RBF中并在室温下被搅拌。5分钟后,二硫化碳(0.67毫升,1.5化学当量)被添加并于室温被搅拌。5分钟后,碘甲烷(1.03毫升,3.0化学当量)被添加并于室温被搅拌。5分钟后,N,N-二甲基乙酰胺(1.05毫升,2.1化学当量)被添加并于室温被搅拌3小时。在所述反应结束后,H<sub>2</sub>O(60毫升)为骤冷而被添加,且所述反应物被以EtOAc(100毫升x3)萃取且被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。所述溶剂被移除且硅胶柱色层分析被执行,以提供叔丁基乙酰基(3-(3,3-二(甲硫)丙烯酰基)苯基)氨基甲酸酯(255毫克)(产率:12%)。

[0469] 步骤3.N-(3-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)乙酰胺

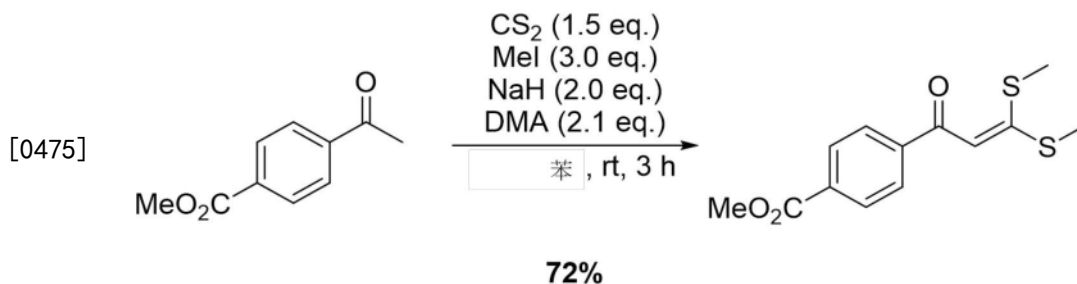


[0471] S.M.(苯乙烯)(0.65毫莫耳)及苯胺衍生物(1.5化学当量)于一个20毫升小瓶中被溶解在甲苯(7毫升)中。三氟化硼二乙基醚合物(Borontrifluoridediethyletherate)(0.2化学当量)被添加到所述溶液中。被密封的所述小瓶在120度被搅拌6小时。在所述反应结束后,溶剂在减压下被移除且所述反应物被以H<sub>2</sub>O/EA萃取三次。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥。所述溶剂并在真空中被浓缩。t-BuOH(5毫升)被添加到获得的中间产物,且肼(hydrazine)(1.5化学当量)及乙酸(1.5化学当量)被添加并在95度下被搅拌16小时。在所述反应结束后,所述溶剂在减压下被移除且所述反应物被以H<sub>2</sub>O/EA萃取三次。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。接着硅胶柱色层分析被执行以提供N-(3-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯)乙酰胺(11毫克)(产率:5%)。

[0472] <sup>1</sup>H NMR(300百万赫兹,CDC13) δ7.70(s,1H),7.54(dd,J=5.5,3.2赫兹,1H),7.14(d,J=8.6赫兹,2H),6.74-6.61(m,3H),5.99(s,1H),2.23(s,3H),2.17(s,3H)。

[0473] 合成示例21:甲基4-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸酯(化合物90)的制备

[0474] 步骤1.甲基4-(3,3-二(甲硫)丙烯酰基)苯甲酸酯



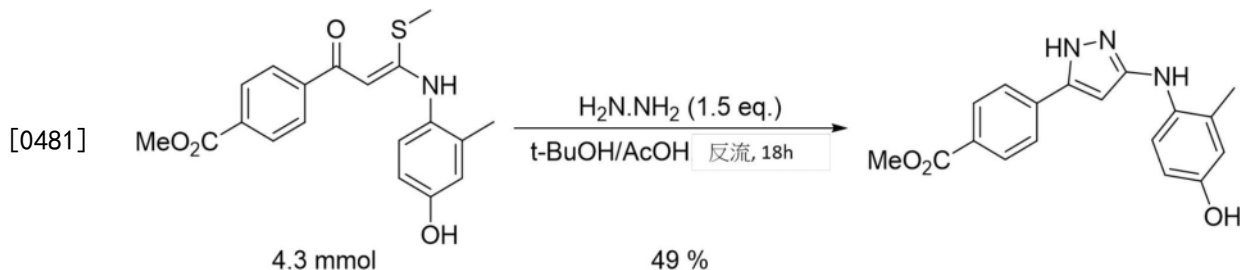
[0476] 4-甲基酯基苯乙酮 (2.0 公克, 11.2 毫莫耳) 及苯 (37 毫升) 于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。混合物在一冰浴中被冷却, 且 NaH (538 毫克, 22.4 毫莫耳, 2.0 化学当量) 被缓慢加入并在室温下搅拌 5 分钟。二硫化碳 (1.0 毫升, 16.8 毫莫耳, 1.5 化学当量) 被缓慢添加至所述反应物并在室温下搅拌 5 分钟。其后, 碘甲烷 (2.1 毫升, 33.7 毫莫耳, 3.0 化学当量) 被添加到所述反应物并在室温下搅拌 5 分钟。N,N-二甲基乙酰胺 (2.2 毫升, 23.6 毫莫耳, 2.1 化学当量) 被缓慢添加至所述反应物并于室温被搅拌 3 小时。在所述反应结束后, H<sub>2</sub>O 为骤冷而被添加。所述反应物被以 EtOAc 萃取且被以 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空中被浓缩。其后, 所述反应物被以 Et<sub>2</sub>O 过滤以提供所述化合物 (产率: 72%)。

[0477] 步骤 2. 甲基 (Z)-4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-3-(甲硫)丙烯酰基)苯甲酸酯



[0479] 在步骤 1 中制备的甲基 4-(3,3-二(甲硫)丙烯酰基)苯甲酸酯 (1.7 公克, 6.0 毫莫耳) 及甲苯 (20 毫升) 于室温下在一个 250 毫升圆烧瓶中被搅拌。三氟化硼 (170 毫克, 1.2 毫莫耳, 0.2 化学当量) 及 4-胺-3-甲基酚 (1.1 公克, 9.0 毫莫耳, 1.5 化学当量) 被添加并在 120 度被搅拌 24 小时。在所述反应结束后, 甲苯被以一旋转蒸发器移除, 且所述反应物被以饱和 NaHCO<sub>3</sub> (30 毫升) 及乙酸乙酯 (30 毫升 x 2) 萃取。所述有机溶剂层被以 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空中被浓缩。硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex = 1:9) 被执行以提供反应物。所述反应物在 DCM 中经声波处理 (sonicated) 并被过滤至所述化合物 (产率: 79%)。

[0480] 步骤 3. 甲基 4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸酯

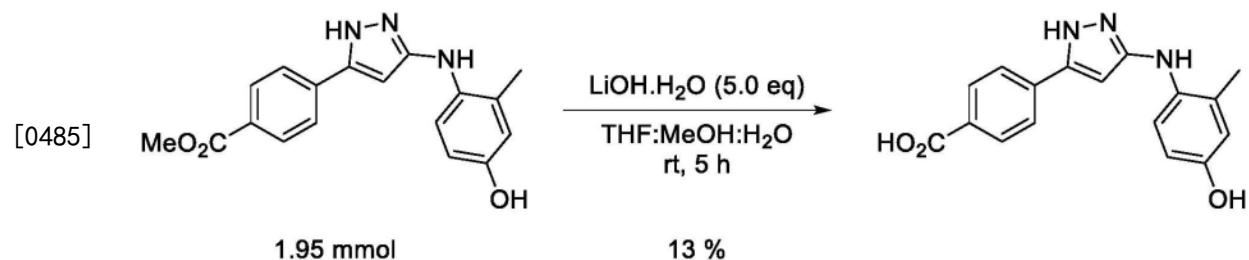


[0482] 在步骤 2 中制备的甲基 (Z)-4-(3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-3-(甲硫)丙烯酰基)苯甲酸酯 (1.5 公克, 4.3 毫莫耳)、t-BuOH (13 毫升)、乙酸 (1.0 毫升) 及水合肼 (206 毫克, 6.44 毫莫耳, 1.5 化学当量) 于 95 度在一个 250 毫升圆烧瓶中被搅拌 18 小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 H<sub>2</sub>O (30 毫升) 及 DCM (30 毫升 x 3) 萃取, 并被以

MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex = 1:4) 被执行以提供反应物。所述反应物在DCM中经声波处理并被过滤至所述化合物 (产率:49%)。

[0483] <sup>1</sup>H NMR (300百万赫兹, CDC13) δ8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2赫兹, 2H), 7.98 (d, J=8.2赫兹, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.5赫兹, 1H), 6.71 (d, J=2.9赫兹, 1H), 6.66 (dd, J=8.5, 2.8赫兹, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0484] 合成示例22: 4-(3-((4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-5-基)苯甲酸(化合物91)的制备

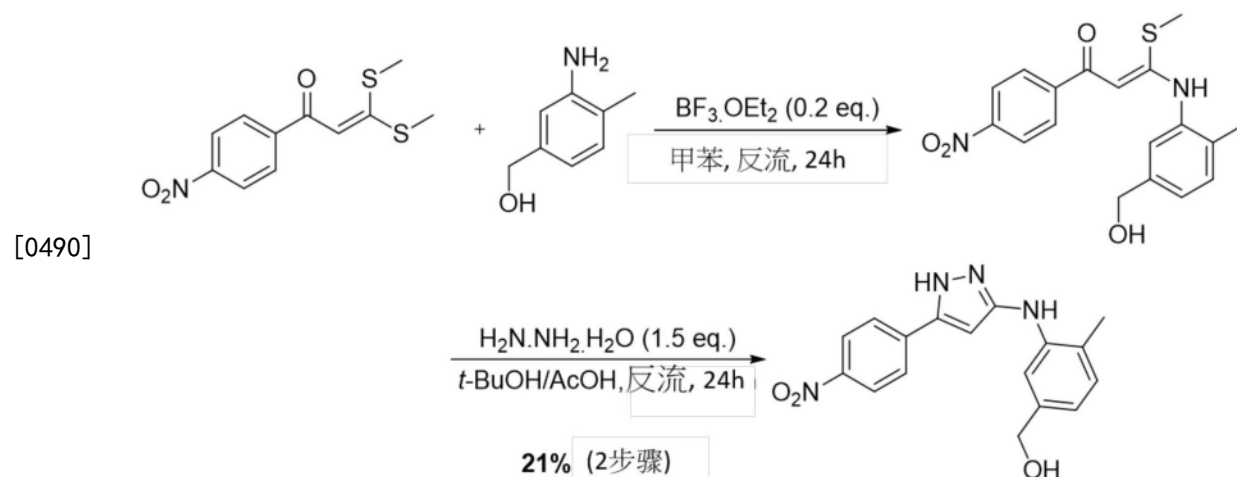


[0486] 化合物90 (1.95毫莫耳, 630毫克) 于一个50毫升圆底烧瓶中在溶剂 (H<sub>2</sub>O:THF:EtOH = 2.0:1.0:2.0) 中被搅拌并溶解。氢氧化锂 (9.74毫莫耳, 5.0化学当量, 408.8毫克) 被添加并在室温被搅拌4小时。在所述反应结束后, 为浓缩而将所述溶剂移除。30毫升的H<sub>2</sub>O被添加到所述反应物, 且6N HCl被逐滴添加以将pH调整至1.0。所述反应物被以乙酸乙酯 (30毫升 x3) 萃取。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩以提供作为一白色固体的所述化合物 (产率:13%)。

[0487] <sup>1</sup>H NMR (300百万赫兹, DMSO) δ12.67 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, J=12.4赫兹, 1H), 7.95 (d, J=7.9赫兹, 2H), 7.81 (d, J=8.6赫兹, 2H), 7.17 (d, J=8.3赫兹, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (d, J=8.1赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.16 (s, 3H)。

[0488] 合成示例23: (3-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-4-甲苯基)甲醇(化合物96)的制备

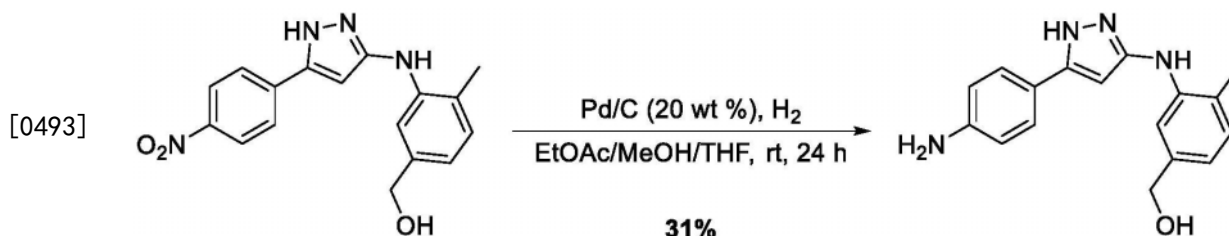
[0489] 步骤1. (4-甲基-3-((5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)苯基)甲醇



[0491] 3,3-二(甲硫)-1-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮 (808毫克, 3.0毫莫耳) 及甲苯 (20毫升) 被加入一个MW小瓶中。BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (74微升, 0.6毫莫耳, 0.2化学当量) 及3-胺-4-甲苯基乙醇 (636毫克, 4.5毫莫耳, 1.5化学当量) 被添加并在120度下反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升) 及EtOAc (50毫升 x3) 萃取, 接

着所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。 $t$ -BuOH (25毫升), AcOH (150微升) 及水合肼 (150微升, 4.5毫莫耳, 1.5化学当量) 被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $H_2O$  (50毫升) 及EtOAc (50毫升x3) 萃取。接着所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (2步骤, 200毫克) (产率: 21%)。

[0492] 步骤2. 3-((5-(4-胺苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-4-甲苯基)甲醇

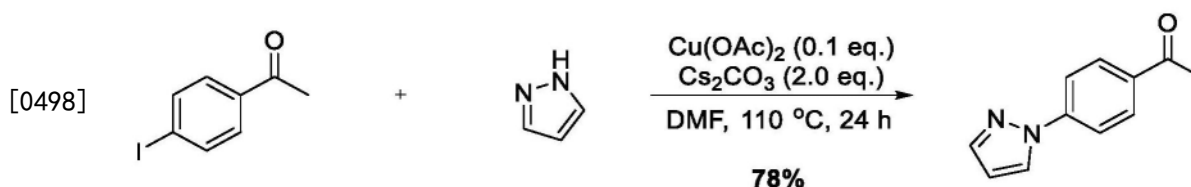


[0494] 化合物96 (200毫克, 0.68毫莫耳) 及EtOAc/MeOH/THF (5/5/5毫升) 于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。 $Pd/C$  (40毫克, 20重量百分率) 被添加且在室温下被搅拌24小时。在所述反应结束后, 所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (63毫克) (产率: 31%)。

[0495]  $^1H$  NMR (300百万赫兹,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=8.1$ 赫兹, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d,  $J=7.3$ 赫兹, 1H), 6.61 (t,  $J=9.6$ 赫兹, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

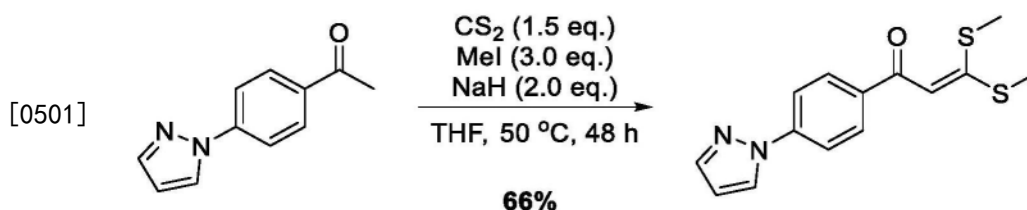
[0496] 合成示例24: N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-氯丙酰胺 (化合物180) 的制备

[0497] 步骤1. 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)乙-1-酮



[0499] 4'-碘苯乙酮 (1.23公克, 5.0毫莫耳)、吡唑 (0.68公克, 10.0毫莫耳, 2.0化学当量)、 $Cu(OAc)_2$  (91毫克, 0.5毫莫耳, 0.1化学当量)、 $Cs_2CO_3$  (3.3毫克, 10.0毫莫耳, 2.0化学当量) 及DMF (5毫升) 于110度下在密封的小瓶中被搅拌。相同的反应被重复四次。在所述反应结束后, 所有的反应物被结合并以一硅藻土垫过滤。滤液被以一旋转蒸发器浓缩并被以 $H_2O$  (50毫升) 及EtOAc (50毫升x3) 萃取。所述有机溶剂层被以 $MgSO_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 并以 $Et_2O$ 及Hex过滤以提供所述化合物 (2.91公克) (产率: 78%)。

[0500] 步骤2. 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮



[0502] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)乙-1-酮 (1.26公克, 6.8毫莫耳) 及THF (25毫升) 于室温

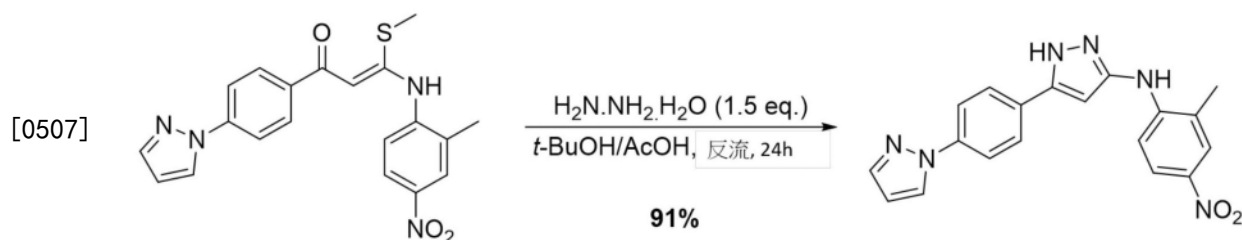
下在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌,所述混合物在一冰浴中被冷却,且NaH(544毫克,13.6毫莫耳,2.0化学当量)被缓慢添加并于室温下搅拌5分钟。 $\text{CS}_2$ (620微升,10.2毫莫耳,1.5化学当量)被缓慢添加并于室温下搅拌5分钟。MeI(1.3毫升,20.4毫莫耳,3.0化学当量)被缓慢添加并于50度被搅拌12小时。在所述反应结束后, $\text{H}_2\text{O}$ 为骤冷而被添加,且所述反应物被以EtOAc萃取。所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后, $\text{Et}_2\text{O}$ 被添加到所述反应物且经声波处理并过滤以提供所述化合物(1.3公克)(产率:66%)。

[0503] 步骤3. (Z)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((2-甲基-4-硝基苯基)胺)-3-(甲硫)乙-2-烯-1-酮



[0505] 在步骤2中制备的1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(871毫克,3.0毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一圆烧瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (74微升,0.6毫莫耳,0.2化学当量)被加入,接着2-甲基-4-硝基苯胺(685毫克,4.5毫莫耳,1.5化学当量)被添加到所述混合物。所述化合物被搅拌并在反流下反应48小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除且所述反应被以MeOH过滤,以提供所述化合物(1.22公克)(产率:77%)。

[0506] 步骤4. 5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺



[0508] 在步骤3中制备的(Z)-1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((2-甲基-4-硝基苯基)胺)-3-(甲硫)乙-2-烯-1-酮(1.22公克,3.1毫莫耳)、t-BuOH(30毫升)及AcOH(233微升)在一圆烧瓶中被搅拌。水合肼(233微升,4.65毫莫耳,1.5化学当量)被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除且所述反应物被以MeOH过滤,以提供所述化合物(1.02公克)(产率:91%)。

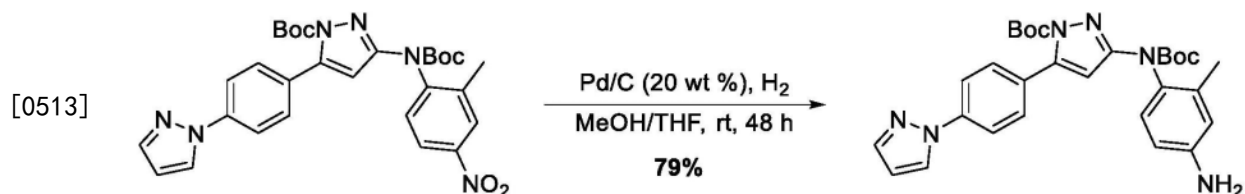
[0509] 步骤5. 叔丁基5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((叔丁氧羰基)(2-甲基-4-硝基苯基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯



[0511] 在步骤4中制备的5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-胺(1.51公克,4.2毫莫耳)及THF在一个250毫升圆烧瓶中被搅拌。DMAP(103毫克,0.84毫莫耳,0.2化学当量)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (1.8毫升,12.6毫莫耳,3.0化学当量)及 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.75公克,12.6

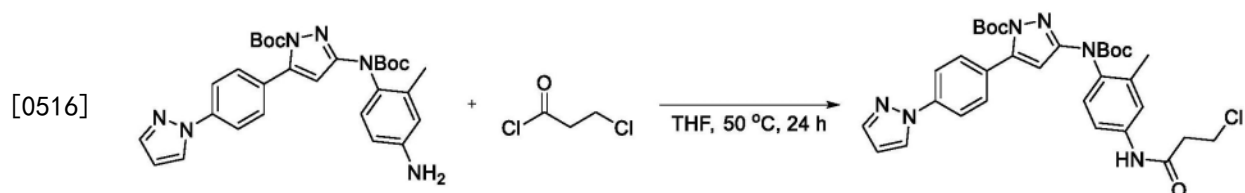
毫莫耳,3.0化学当量)被添加并被搅拌24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供所述化合物(1.54公克)(产率:99%)。

[0512] 步骤6.叔丁基-5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((4-胺-2-甲基)(叔丁氧羰基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯



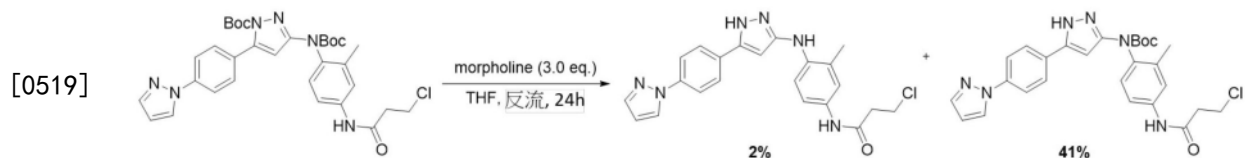
[0514] 在步骤5中制备的叔丁基-5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((叔丁氧羰基)(2-甲基-4-硝基苯基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯(1.54公克,2.75毫莫耳)及MeOH/THF(10/10毫升)于室温下在一个圆烧瓶中被搅拌。Pd/C(300毫克,20重量百分率)被添加并在室温下搅拌48小时。在所述反应结束后,溶剂被以一硅藻土滤器移除。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供所述化合物(1.16公克)(产率:79%)。

[0515] 步骤7.叔丁基-5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((叔丁氧羰基)(4-(3-氯丙酰胺基)-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯



[0517] 在步骤6中制备的叔丁基-5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((4-胺-2-甲基)(叔丁氧羰基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯及THF(15毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。3-氯丙酰氯(600微升,6.21毫莫耳,3.0化学当量)被添加并在50度反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。下个步骤在无过滤下被执行。

[0518] 步骤8.N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲基)-3-氯丙酰胺



[0520] 在步骤7中制备的叔丁基-5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3-((叔丁氧羰基)(4-(3-氯丙酰胺基)-2-甲基苯基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯及THF(10毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。吗啉(450微升,5.1毫莫耳,3.0化学当量)被添加并于50度反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供叔丁基(5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)(4-(3-氯丙酰胺基)-2-甲

苯基)氨基甲酸酯(360毫克)(产率:41%)及N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-氯丙酰胺(16毫克)(产率:2%)。

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (300百万赫兹, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.47 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.5赫兹, 1H), 7.96-7.74 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 6.57 (t, J=2.1赫兹, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.87 (t, J=6.3赫兹, 2H), 2.77 (t, J=6.3赫兹, 2H), 2.23 (s, 3H)。

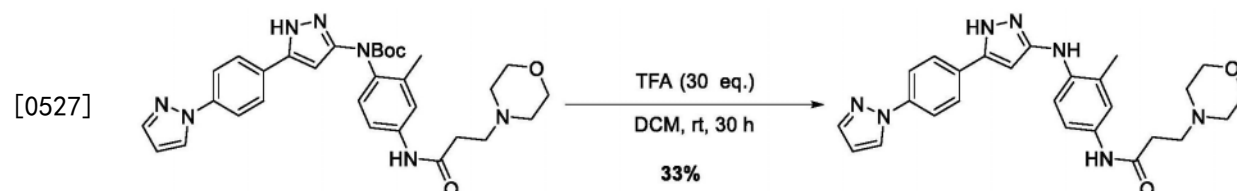
[0522] 合成示例25:N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-吗啉代丙酰胺(化合物181)的制备

[0523] 步骤1.叔丁基(5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)(2-甲基-4-(3-吗啉代丙酰胺)苯)胺基甲酸酯



[0525] 在化合物180的制备的步骤8中作为副产物而获得的叔丁基(5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)(4-(3-氯丙酰胺基)-2-甲苯基)氨基甲酸酯(360毫克,0.69毫莫耳)及THF(10毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。吗啉(180微升,2.07毫莫耳,3.0化学当量)被添加并在回流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(DCM:MeOH)被执行以提供所述化合物(310毫克)(产率:79%)。

[0526] 步骤2.N-(4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)-3-吗啉代丙酰胺

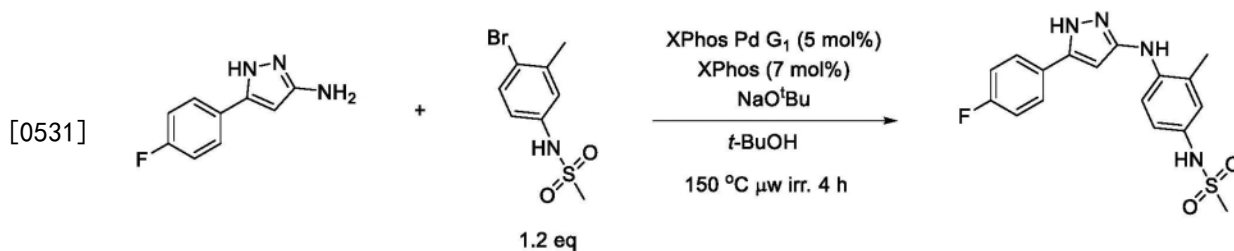


[0528] 在步骤1中被制备的叔丁基(5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)(2-甲基-4-(3-吗啉代丙酰胺)苯)胺基甲酸酯(300毫克,0.52毫莫耳)及DCM(5毫升)在一个100毫升圆烧瓶中被搅拌。所述混合物在一冰浴中被冷却,且TFA(1.2毫升,15.6毫莫耳,30.0化学当量)被添加并在室温下被搅拌30小时。在所述反应结束后,所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以饱和 $\text{NaHCO}_3$ 清洗。所述反应物被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,所述反应物被以DCM过滤以提供所述化合物(81毫克)(产率:33%)。

[0529]  $^1\text{H}$  NMR (300百万赫兹, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.5赫兹, 1H), 7.91 (d, J=8.8赫兹, 2H), 7.84 (d, J=8.9赫兹, 2H), 7.77 (d, J=1.7赫兹, 1H), 7.50 (d, J=8.7赫兹, 1H), 7.35 (d, J=2.4赫兹, 2H), 7.29 (dd, J=8.6, 2.5赫兹, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.00 (d, J=12.8赫兹, 12H), 2.23 (s, 3H)。

[0530] 合成示例26:N-(4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)甲磺酰胺(化

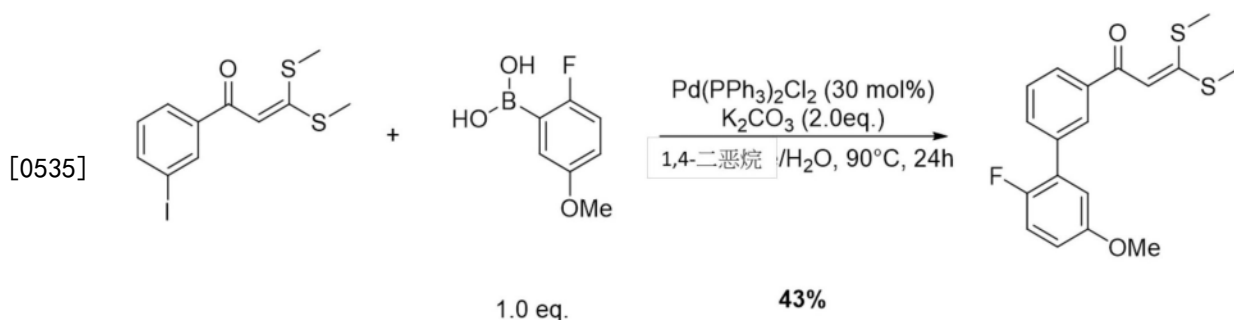
合物204)的制备



[0532] XPhosPd G1 (5莫耳百分率, 0.0113毫莫耳, 5.4毫克)、XPhos (7莫耳百分率, 0.0158毫莫耳, 11.6毫克)、NaO-tBu (2.1化学当量, 0.475毫莫耳, 45毫克)、吡唑胺 (1.0化学当量, 0.226莫耳, 40毫克)、N-(4-溴-3-甲基)甲磺酰胺 (1.2化学当量, 0.271毫莫耳, 71毫克)、及经脱气的 (degassed) t-BuOH (4毫升) 被加入一微波小瓶中。所述小瓶在150度通过微波被搅拌4小时。所述小瓶被冷却至室温且所述溶液在减压下被移除。所述反应物被以EA稀释, 并被以无菌水及NH<sub>4</sub>Cl溶液萃取。所述反应物被以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤。所述反应物在真空中被浓缩, 并通过色层分析以提供作为一棕色液体的所述化合物 (11毫克) (产率: 13%)。

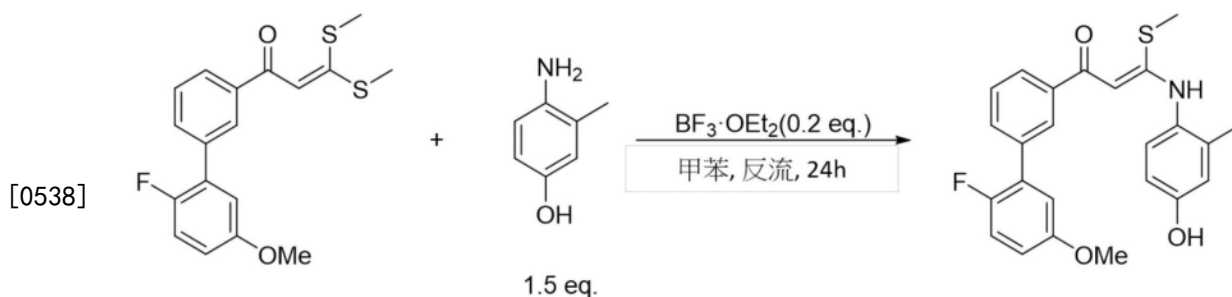
[0533] 合成示例27: 4-((5-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚 (化合物246) 的制备

[0534] 步骤1. 1-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮



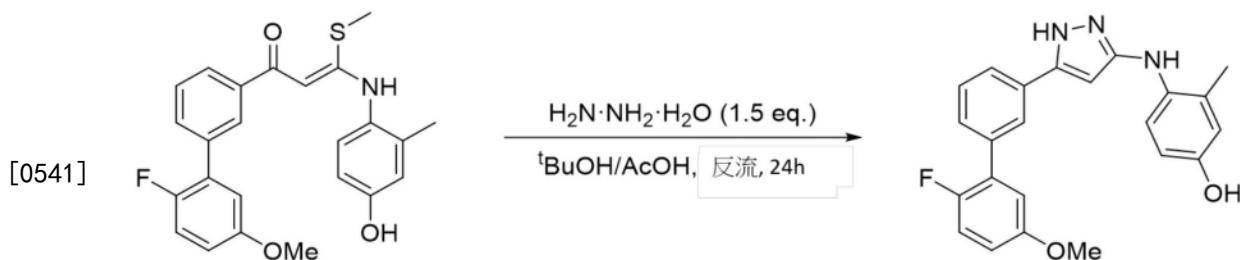
[0536] 1-(3-碘苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮 (700毫克, 2.0毫莫耳)、2-氟-5-甲氧基苯基硼酸 (340毫克, 2.0毫莫耳, 1.0化学当量)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (264毫克, 0.6毫莫耳, 30莫耳百分率) 及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553毫克, 4.0毫莫耳, 2.0化学当量) 于一个圆烧瓶中被添加到H<sub>2</sub>O (2毫升) 及1,4-二恶烷 (4毫升) 的一混合物中并在90度被搅拌24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一硅藻土滤器移除。所述反应物被以H<sub>2</sub>O (30毫升) 及乙酸乙酯 (30毫升x3) 萃取, 接着被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后, 硅胶柱色层分析 (EtOAc:Hex) 被执行, 以提供所述化合物 (297毫克) (产率: 43%)。

[0537] 步骤2. (Z)-1-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮



[0539] 在步骤1中制备的1-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(297毫克,0.88毫莫耳)及甲苯(9毫升)在一圆烧瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (21微升,0.17毫莫耳,0.2化学当量)被添加,接着4-胺-3-甲基苯酚(157毫克,1.28毫莫耳,1.5化学当量)被添加到所述混合物。所述混合物在反流下反应24小时。在所述反应结束后,所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (30毫升)及乙酸乙酯(30毫升x3)萃取,接着被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(133毫克)(产率:37%)。

[0540] 步骤3. 4-((5-(4-(1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚

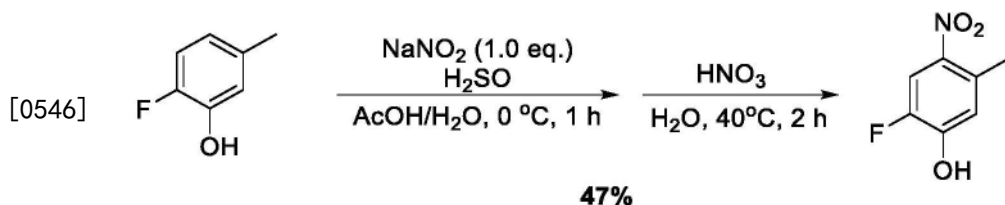


[0542] 在步骤2中制备的(Z)-1-(2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-3-((4-羟基-2-甲基苯基)胺)-3-(甲硫)丙-2-烯-1-酮(133毫克,0.31毫莫耳)、t-BuOH(3毫升)及AcOH(23微升)在一圆烧瓶中被搅拌。水合肼(23微升,0.46毫莫耳,1.5化学当量)被添加且所述混合物在反流下反应24小时。在所述反应结束后,所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$ (30毫升)及乙酸乙酯(30毫升x3)萃取,且被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。接着,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(96毫克)(产率:79%)。

[0543]  $^1\text{H}$  NMR(300百万赫兹,氯仿-d) $\delta$ 7.74(q,J=1.7赫兹,1H),7.58(dt,J=7.6,1.5赫兹,1H),7.54-7.47(m,1H),7.42(t,J=7.6赫兹,1H),7.13(d,J=8.4赫兹,1H),7.06(dd,J=9.9,8.9赫兹,1H),6.94(dd,J=6.3,3.1赫兹,1H),6.83(dt,J=8.9,3.5赫兹,1H),6.67-6.58(m,2H),6.07(s,1H),3.80(s,3H),2.13(s,3H)。

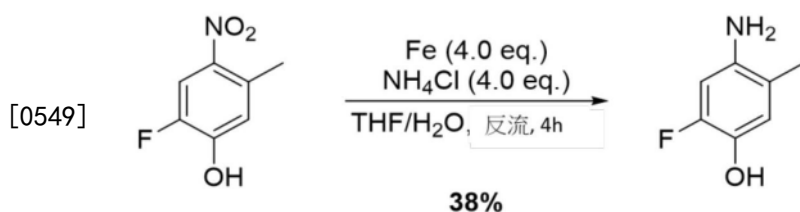
[0544] 合成示例28:4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚(化合物274)的制备

[0545] 步骤1. 2-氟-5-甲基-4-硝基苯酚



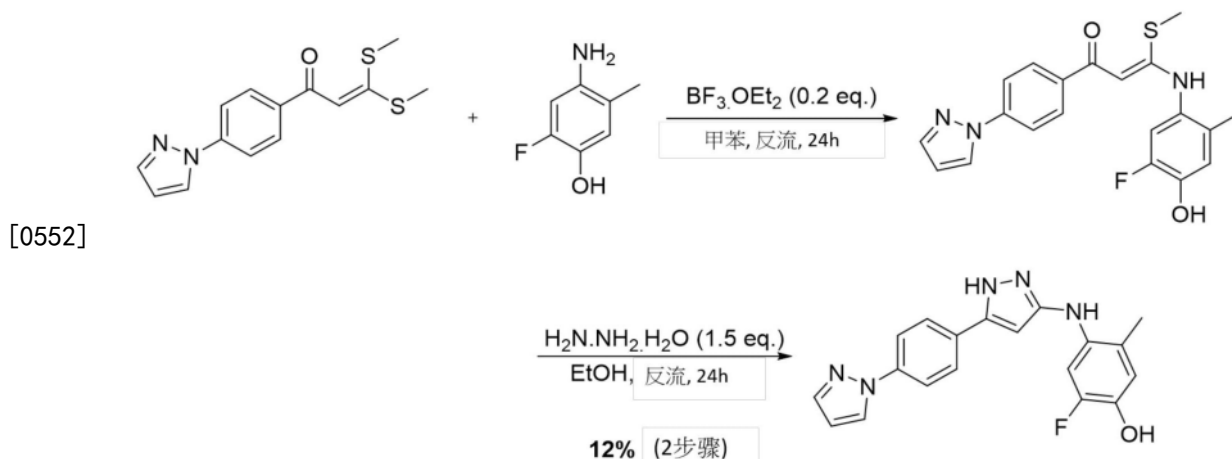
[0547] 2-氟-5-甲酚(4.3毫升,39.0毫莫耳)、AcOH(12毫升)及H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.7毫升)在一个25毫升圆烧瓶中被搅拌。所述混合物在一冰浴中被冷却。在H<sub>2</sub>O(7.0毫升)中的NaNO<sub>2</sub>(2.7公克,39.0毫莫耳,1.0化学当量)被缓慢添加到所述反应物接着在室温被搅拌1小时。被制备的橘色固体被过滤并放置在一个25毫升圆烧瓶中,H<sub>2</sub>O(19.0毫升)及HNO<sub>3</sub>(4.0毫升)被加到所述圆烧瓶。所述混合物在40度被搅拌2小时(直到所述固体变为淡黄色)。在所述反应结束后,被制备的所述固体被与H<sub>2</sub>O一同过滤以提供米色固体(3.13公克)(产率:47%)。

[0548] 步骤2. 4-胺-2-氟-5-甲酚



[0550] 在步骤1中制备的2-氟-5-甲基-4-硝基苯酚(3.13公克)、THF/H<sub>2</sub>O(30/30毫升)、Fe(4.09公克,73.2毫莫耳,4.0化学当量)及NH<sub>4</sub>Cl(3.92g,73.2毫莫耳,4.0化学当量)被加到一个250毫升圆烧瓶中并在反流下反应4小时。在所述反应结束后,执行了一次硅藻土过滤且所述反应物被以H<sub>2</sub>O及EtOAc萃取。所述有机溶液层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行。所述反应物在Et<sub>2</sub>O中经声波处理并过滤以提供米色固体(984毫克)(产率:38%)。

[0551] 步骤3. 4-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-2-氟-5-甲酚



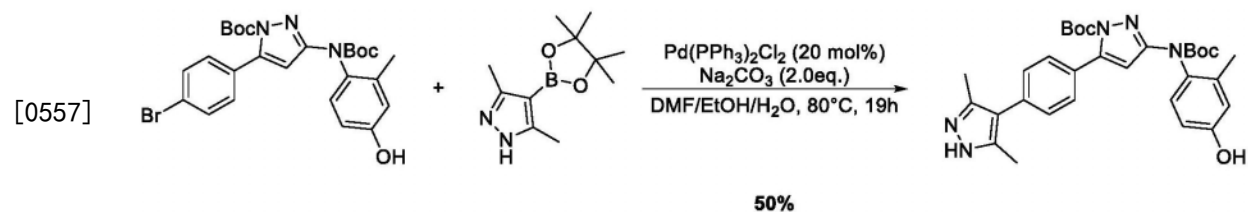
[0553] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苯)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(436毫克,1.5毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一MW小瓶中被搅拌。BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(37微升,0.3毫莫耳,0.2化学当量)及步骤2中制备的4-胺-2-氟-5-甲酚(254毫克,1.8毫莫耳,1.2化学当量)被添加到其中并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且所述反应物被以H<sub>2</sub>O(50毫升)及EtOAc(50毫升x3)萃取。所述有机溶剂层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。EtOH(15毫升)及水合肼(112微升,2.25毫莫耳,1.5化学当量)被添加到其中且所述混合物在反流下

反应。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除,且所述反应物被以H<sub>2</sub>O (50毫升)及EtOAc (50毫升x3) 萃取。所述有机层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。其后,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供一白色固体(2步骤,65毫克)(产率:12%)。

[0554] <sup>1</sup>H NMR (300百万赫兹,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.47 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.5赫兹, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.5赫兹, 2H), 7.84 (d, J=8.5赫兹, 2H), 7.77 (d, J=1.7赫兹, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (d, J=6.9赫兹, 1H), 6.74 (d, J=8.4赫兹, 1H), 6.57 (t, J=2.1赫兹, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.49 (s, 2H)。

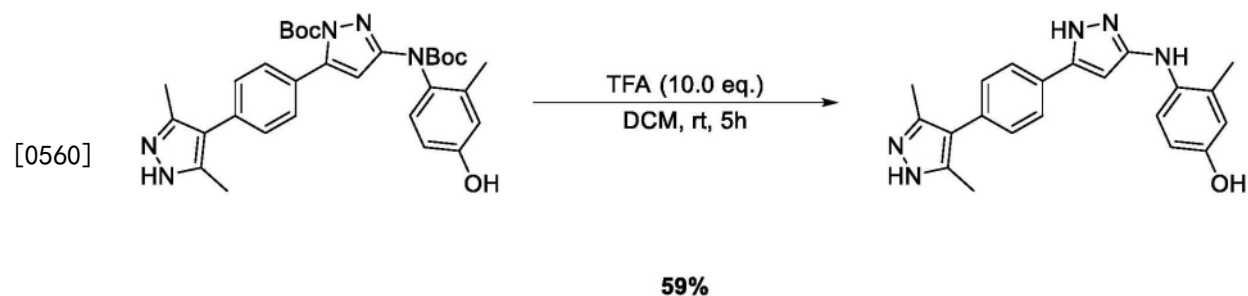
[0555] 合成示例29:4-((5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚(化合物277)的制备

[0556] 步骤1.叔丁基3-((叔丁氧羰基)(4-羟基-2-甲苯基)胺)-5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-1-羧酸酯



[0558] 叔丁基5-(4-溴苯基)-3-((叔丁氧羰基)(4-羟基-2-甲苯基)胺)-1H-吡唑-1-羧酸酯(100毫克,0.18毫莫耳)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-1H-吡唑(61毫克,0.27毫莫耳,1.5化学当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16毫克,0.036毫莫耳,20莫耳百分率)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(38毫克,0.36毫莫耳,2.0化学当量)被添加到一个圆烧瓶中的EtOH(1毫升)、H<sub>2</sub>O(1毫升)及DMF(2毫升)的混合物中,接着于80度被搅拌19小时。在所述反应结束后,所述溶剂被以一硅藻土滤器移除。在所述反应结束后,所述反应物被以H<sub>2</sub>O(30毫升)及乙酸乙酯(30毫升x3)萃取,且被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。接着,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(46毫克)(产率:50%)。

[0559] 步骤2. 4-((5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲酚



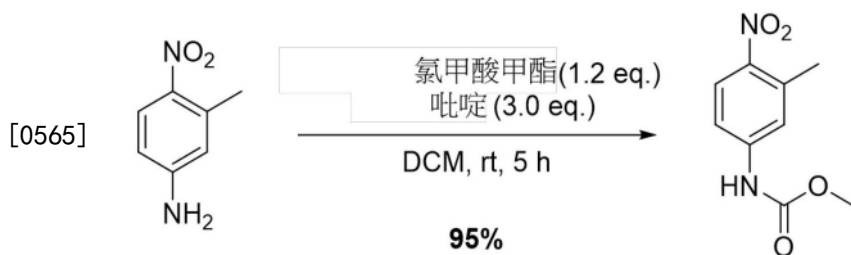
[0561] 在步骤1中制备的叔丁基3-((叔丁氧羰基)(4-羟基-2-甲苯基)胺)-5-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯)-1H-吡唑-1-羧酸酯(46毫克,0.08毫莫耳)及DCM(1毫升)在室温下一个圆烧瓶中被搅拌。混合物在一冰浴中被冷却。TFA(61微升,0.8毫莫耳,10.0化学当量)被添加到所述混合物并在室温下被搅拌5小时。在所述反应结束后,所述反应物被以H<sub>2</sub>O(30毫升)及乙酸乙酯(30毫升x3)萃取,有机层被以饱和NaHCO<sub>3</sub>清洗接着被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。接着,硅胶柱层分析(EtOAc:Hex)被执行,以提供所述化合物(17毫克)(产率:59%)。

[0562] <sup>1</sup>H NMR (500百万赫兹,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.85 (s, 1H), 7.70-7.54 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.58

(s, 1H), 6.52 (d, J=8.6赫兹, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (s, 1H)。

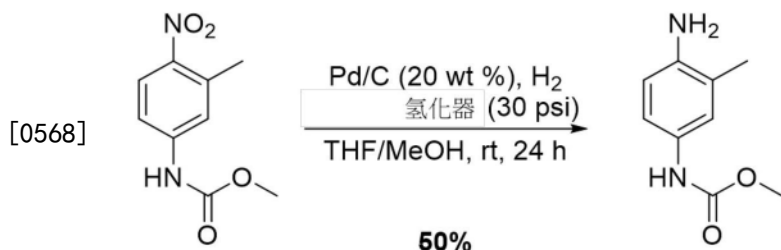
[0563] 合成示例30: 甲基(4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯(化合物286)的制备

[0564] 步骤1. 甲基(3-甲基-4-硝基苯基)氨基甲酸酯



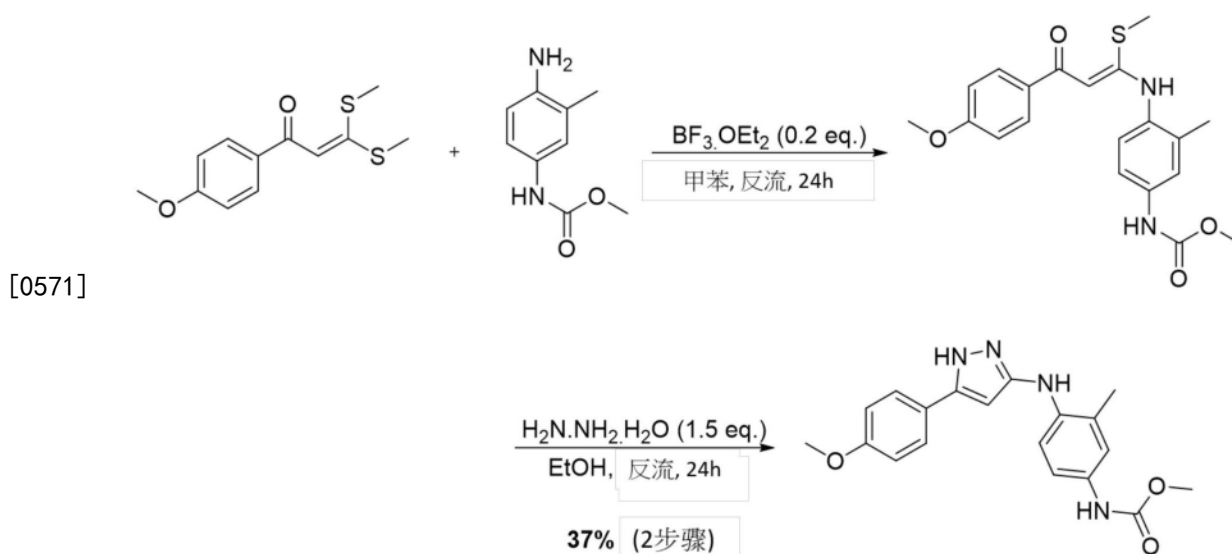
[0566] 3-甲基-4-硝基苯胺(15.2公克, 100.0毫莫耳)及DCM(500毫升)在一个1000毫升圆烧瓶中被搅拌。吡啶(24.0毫升, 300.0毫莫耳, 3.0化学当量)在一冰浴中被添加到所述混合物, 且氯甲酸甲酯(9.3毫升, 120.0毫莫耳, 1.2化学当量)被缓慢添加并在室温下被搅拌5小时。在所述反应结束后, H<sub>2</sub>O被添加且所述反应物被以EtOAc萃取。有机层被以MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中被浓缩。接着, 所述反应物在Et<sub>2</sub>O中经声波处理以提供所述化合物(20.0公克)产率: 95%)。

[0567] 步骤2. 甲基(4-胺-3-甲苯基)氨基甲酸酯



[0569] 甲基(3-甲基-4-硝基苯基)氨基甲酸酯(20.0公克, 95.0毫莫耳)及THF/MeOH(250/250毫升)、Pd/C(4公克, 20重量百分率)被添加到一氢化器烧瓶(hydrogenator flask), 并使用一氢化器被反应24小时。在所述反应结束后, 溶剂被以一硅藻土滤器移除, 且硅胶柱色谱分析(EtOAc:Hex)被执行, 以提供所述棕色油(8.6公克)(产率: 50%)。

[0570] 步骤3. 4-((5-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-3-基)胺)-3-甲苯基)氨基甲酸酯



[0572] 1-(4-甲氧苯基)-3,3-二(甲硫)丙-2-烯-1-酮(509毫克,2.0毫莫耳)及甲苯(15毫升)在一个MW小瓶中被搅拌。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (49微升,0.4毫莫耳,0.2化学当量)及步骤2中制备的甲基(4-胺-3-甲苯基)氨基甲酸酯(433毫克,2.4毫莫耳,1.2化学当量)被添加并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取。所述有机层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空中被浓缩。EtOH(15毫升)及水合肼(150微升,3.0毫莫耳,1.5化学当量)被添加到所述反应物并在反流下反应24小时。在所述反应结束后,溶剂被以一旋转蒸发器移除。所述反应物被以 $\text{H}_2\text{O}$  (50毫升)及EtOAc (50毫升x3)萃取,且所述有机溶剂层被以 $\text{MgSO}_4$ 干燥并并在真空中被浓缩。硅胶柱色层分析(EtOAc:Hex)被执行以提供所述化合物(2步骤,258mg)(产率:37%)。

[0573]  $^1\text{H}$  NMR (300百万赫兹,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.6赫兹, 3H), 7.51-7.32 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.4赫兹, 2H), 6.69 (d, J=9.9赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[0574] 本发明的化合物是使用上文所述的方法通过调整起始原料及/或中间产物而合成的。 $^1\text{H}$  NMR测试的结果被写在下方的表3中。

[0575] [表3]

[0576]

化合物号码	$^1\text{H}$ NMR
1	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.48 (d, 2H, J=8.3 赫兹), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, J=8.4 赫兹), 7.07-6.86 (m, 6H), 6.68 (d, 2H, J=8.3 赫兹), 6.17 (s, 1H), 5.98 (s, NH), 3.85 (s, 3H).
2	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J=9.0 赫兹), 7.47 (d, 2H, J=6.0 赫兹), 7.12 (s, 1H), 6.62 (d, 2H, J=6.0 赫兹), 6.17 (s, 1H).
3	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.69 (d, 2H, J=9.0 赫兹), 7.11 (d, 2H, J=9.0 赫兹), 7.02 (d, 2H, J=9.0 赫兹), 6.68 (d, 2H, J=9.0 赫兹), 6.15 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).
4	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.41-6.84 (m, 4H), 7.11 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 6.85 (d, 2H, J=8.7 赫兹), 5.95 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).
5	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.50 (d, 2H, J=8.2 赫兹), 7.41 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 7.35 (d, 1H, J=8.5 赫兹), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.74 (s, NH), 2.26 (s, 3H).
6	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=8.4 赫兹), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, 8.6 赫兹), 6.18 (s, 1H), 5.76 (s, NH), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
7	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.42 (d, 1H, 8.5 赫兹), 7.29 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.83 (s, NH), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
8	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).
9	$^1\text{H}$ -NMR (300 百万赫兹, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.50-7.46 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 1H), 6.94-6.85 (m,

[0577]

	4H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
10	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 6.91-9.80 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.73(s, NH), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
11	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 1H), 7.79 (d, 2H J=8.9 赫兹), 7.66 (d, 2H, J=8.7 赫兹), 7.38 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 7.00 (d, 2H, J=8.8 赫兹), 6.23 (s, 1H), 4.23 (q, 2H, J=7.0 赫兹), 3.78 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 赫兹).
12	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.48 (d, 2H, J=8.7 赫兹), 7.21 (d, 1H, J=8.5 赫兹), 6.92 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
13	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.77 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 6.20 (d, 2H, J=8.2 赫兹), 6.15 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 5.90(d, 2H, J=8.3 赫兹), 5.24 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).
14	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J=8.3 赫兹), 7.37 (d, 2H, 8.5 赫兹), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.4 赫兹), 6.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3), 1.99 (s, 3H).
15	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.78 (d, 2H J=8.8 赫兹), 7.65 (d, 2H, J=8.2 赫兹), 7.39 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 6.99 (d, 2H, J=8.3 赫兹), 6.21 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).
16	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 6.26-6.22 (2H), 3.85 (s, 3H).
17	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.81 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49 (d, 2H, J= 8.7 赫兹), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), ), 6.96 (d, 2H, J= 8.7 赫兹), 6.21 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.37 (q, 2H, J=7.1 赫兹), 3.85 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J=7.1 赫兹)
18	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.14 (s, NH), 9.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=8.4 赫兹), 7.50 (s, 1H), 7.08-6.91 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).
19	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.46 (d, J=8.5 赫兹), 7.12 (t, 1H, J=7.5 赫兹), 6.95 (d, 2H, J=8.6 赫兹), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.03-6.02 (m, 1H) 4.12 (q, 2H, J=7.2 赫兹), 3.85 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J=7.1 赫兹)
20	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J=8.4 赫兹), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.4 H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).
21	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ) 12.58 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.97-7.64 (m, 2H) 7.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50-6.47 (m, 2H), 6.27 (s, 1H)
22	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.33 (d, 2H, J=8.3 赫兹), 7.03 (d, 2H, J=8.2 赫兹), 6.72-6.65 (m, 4H), 6.02 (s, 1H).
23	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 7.86 (d, 2H, J=8.9 赫兹), 7.07 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H, 8.6, 2.8 赫兹), 6.04 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).
24	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.37 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 7.10 (d, 1H, J=8.5 赫兹), 6.71 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H, J=8.6, 2.8 赫兹), 5.81 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).
25	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 (d, 2H, J=8.6 赫兹), 7.77 (d, 2H, J=8.6 赫兹), 7.04 (d, 2H, J=8.5 赫兹), 6.81 (d, 2H, J=8.5 赫兹).
26	<sup>1</sup> H-NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.32 (s, NH), 8.60 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J=8.7 赫兹), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 9H), 6.36-6.29 (m, 2H), 6.17-6.09 (m, 2H), 5.21 (s, NH), 3.78 (s, 3H).
27	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 赫兹, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 赫兹, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 赫兹, 2H), 3.79 (s, 3H).
28	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 赫兹, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 赫兹, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.7 赫兹, 1H), 6.35 - 6.23 (m, 2H), 4.51 (p, J = 6.0 赫兹, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 赫兹, 6H).
29	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.65 (d, J = 8.1 赫兹, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 赫兹, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.2 赫兹, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.01 (t, J = 7.5 赫兹, 2H), 1.62 (q, J = 7.2 赫兹, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 赫兹, 3H).
30	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 赫兹, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 赫兹, 2H), 6.88 (d, J

[0578]

	= 8.0 赫兹, 2H), 6.66 (t, $J = 7.3$ 赫兹, 1H), 6.26 (s, 1H).
31	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, 氯仿- $d$ ) $\delta$ 7.50 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.12 (dt, $J = 7.4, 3.1$ 赫兹, 2H), 6.99 (dd, $J = 13.0, 8.2$ 赫兹, 4H), 6.64 – 6.52 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).
32	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.23 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.58 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 2.9$ 赫兹, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 2.7$ 赫兹, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).
33	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.52 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.3$ 赫兹, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.61 – 6.47 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
34	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.40 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.26 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 6.47 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 6.35 (dd, $J = 8.5, 2.6$ 赫兹, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).
35	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.41 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.48 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.5, 2.6$ 赫兹, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.55 (p, $J = 6.1$ 赫兹, 1H), 1.36 (d, $J = 6.0$ 赫兹, 6H).
36	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.57 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 2.90 (t, $J = 7.0$ 赫兹, 2H), 1.54 (q, $J = 7.2$ 赫兹, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ 赫兹, 3H).
37	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.42 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 6.92 (d, $J = 7.8$ 赫兹, 2H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 6.06 (s, 1H).
38	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.85 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.59 (t, $J = 8.9$ 赫兹, 4H), 5.88 (s, 1H), 5.27 (s, 2H).
39	$^1\text{H NMR}$ (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.98 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.56 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
40	$^1\text{H NMR}$ (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 5.98 (s, 1H).
41	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 17.9, 10.2$ 赫兹, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.53 – 6.46 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).
42	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 2.7$ 赫兹, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
43	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.89 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 3H), 6.49 (dd, $J = 8.9, 2.7$ 赫兹, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.28 (s, 2H).
44	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 3H), 6.85 (d, $J = 9.3$ 赫兹, 1H), 6.77 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 1H), 6.58 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
45	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 4H), 7.47 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 7.38 (d, $J = 7.1$ 赫兹, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.3$ 赫兹, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).
46	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (t, $J = 10.0$ 赫兹, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.8, 2.4$ 赫兹, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
47	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 3.7$ 赫兹, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 1H), 7.42 (t, $J = 6.5$ 赫兹, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
48	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.01 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 4H), 7.19 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.58 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.29 (s, 2H).
49	$^1\text{H NMR}$ (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.04 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.71 (s,

[0579]

	1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 6.80 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.57 (d, $J = 13.1$ 赫兹, 1H), 6.50 (dd, $J = 9.1, 2.0$ 赫兹, 1H), 6.00 (s, 1H).
50	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.03 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$ 赫兹, 2H), 7.04 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 2H), 6.58 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.86 (s, 3H).
51	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.19 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.86 (s, 3H).
52	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.17 (s, 1H), 9.66 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.37 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.89 – 6.75 (m, 4H), 6.02 (s, 1H).
53	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.14 (s, 1H), 9.64 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 7.4$ 赫兹, 2H), 6.04 (s, 1H), 2.09 (s, 3H).
54	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 4H), 7.25 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.58 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 1.98 (s, 3H).
55	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.05 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
56	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 9.1$ 赫兹, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).
57	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.03 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 5.1$ 赫兹, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).
58	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.21 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.15 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
59	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.14 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).
66	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.5$ 赫兹, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 9.0$ 赫兹, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).
67	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 丙酮- $d_6$ ) $\delta$ 8.24 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.99 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.61 (t, $J = 9.6$ 赫兹, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.68 – 6.54 (m, 2H), 6.42 (s, 1H).
68	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.22 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 2H), 7.86 (d, $J = 9.0$ 赫兹, 2H), 7.03 (d, $J = 12.2$ 赫兹, 1H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 6.31 (s, 1H).
69	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 5.2$ 赫兹, 2H), 7.38 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.47 (s, 1H).
70	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.74 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 11.9$ 赫兹, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
71	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.97 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 2.16 (s, 3H).
72	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.74 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.81 – 7.69 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).
73	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 11.3$ 赫兹, 4H), 7.72 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.17 (d, $J = 2.9$ 赫兹, 4H).
74	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 1.2$ 赫兹,

[0580]

	1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.81 (t, $J = 1.3$ 赫兹, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.13 (t, $J = 1.2$ 赫兹, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 6.24 (s, 1H).
75	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.36 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 4H), 7.49 (t, $J = 7.7$ 赫兹, 2H), 7.39 (t, $J = 7.3$ 赫兹, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.21 (s, 1H).
76	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.22 (s, 1H).
80	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 2.9$ 赫兹, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.93 (s, 6H).
81	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO) δ 12.01 – 11.82 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.58 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 2.8$ 赫兹, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
82	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.06 – 11.76 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 2.4$ 赫兹, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).
83	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.44 – 7.26 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).
84	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.5, 3.2$ 赫兹, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.74 – 6.61 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
85	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 6.54-6.39 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.09 (s, 6H).
86	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO) δ 12.13 – 12.04 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 2.3$ 赫兹, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.4$ 赫兹, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.21 87(s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
87	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.20 (t, $J = 7.8$ 赫兹, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.5, 2.7$ 赫兹, 1H), 5.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
88	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.35 (d, $J = 12.3$ 赫兹, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 6.91 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.4, 2.8$ 赫兹, 1H), 5.85 (d, $J = 1.4$ 赫兹, 1H), 2.19 (s, 3H).
89	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.49 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.07 (s, 1H).
90	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.98 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.71 (d, $J = 2.9$ 赫兹, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.5, 2.8$ 赫兹, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
91	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 12.4$ 赫兹, 1H), 7.95 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.81 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
92	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.38 (dd, $J = 12.2, 2.1$ 赫兹, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 6.94 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 6.05 (s, 3H).
93	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.49 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.31 (s, 1H).
94	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.11 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 6.87 – 6.74 (m, 4H), 5.98 (s, 1H).
95	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.5$ 赫兹, 1H), 7.31 (dt, $J = 8.6, 5.6$ 赫兹, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.50 (td, $J = 6.9, 6.4, 3.4$ 赫兹, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

[0581]

96	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.1 赫兹, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.3 赫兹, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> = 9.6 赫兹, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).
97	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.5 赫兹, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.3 赫兹, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 9.6 赫兹, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.14 (s, 2H).
98	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 赫兹, 1H), 7.04 (q, <i>J</i> = 9.1, 8.6 赫兹, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 5.89 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)
99	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 5.3 赫兹, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 6.43 (q, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 5.97 (s, 1H)
100	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 7.11–7.02 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 赫兹, 1H), 6.43–6.37 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)
101	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 4.8 赫兹, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 3.6 赫兹, 1H), 7.16–7.01 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)
102	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 7.37–7.20 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.99 (s, 3H)
103	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 赫兹, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)
104	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 赫兹, 1H), 6.86–6.76 (m, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.2 赫兹, 2H), 6.16 (s, 1H)
105	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)
109	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.3 赫兹, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 6.38 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
110	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.1 赫兹, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 赫兹, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
111	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.9 赫兹, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
112	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.62 (s, 3H)
115	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.91 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
117	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.87 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.9 赫兹, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (dt, <i>J</i> = 22.4, 7.3 赫兹, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.9 赫兹, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.4 赫兹, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
119	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 3.7 赫兹, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.9 赫兹, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.9 赫兹, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 赫兹, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 3H).
121	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 3.2 赫兹, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.3 赫兹, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 7.1 赫兹, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
123	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 32.0 赫兹, 3H), 7.20 – 6.92 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 29.6 赫兹, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 2H),

[0582]

	1.66 (s, H), 1.15 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
125	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 10.8$ 赫兹, 3H), 8.04 (d, $J = 10.5$ 赫兹, 2H), 7.82 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
126	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.17 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 3H), 6.68 (dd, $J = 8.9, 2.8$ 赫兹, 1H), 6.14 (s, 1H).
127	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
128	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.07 (dd, $J = 9.0, 2.2$ 赫兹, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.2, 2.2$ 赫兹, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).
132	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 8.91 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 2H), 8.48 (d, $J = 3.8$ 赫兹, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 6.53 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.55 (q, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 1.12 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
133	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.7, 2.5$ 赫兹, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
135	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.85 – 7.60 (m, 3H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
137	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 9.60 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ 赫兹, 2H), 7.04 (d, $J = 5.4$ 赫兹, 2H), 6.85 (d, $J = 5.0$ 赫兹, 1H), 6.73 (d, $J = 1.4$ 赫兹, 1H), 6.66 (dd, $J = 5.0, 1.4$ 赫兹, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 2.9$ 赫兹, 4H), 3.45 (d, $J = 2.9$ 赫兹, 2H), 3.38 (d, $J = 3.0$ 赫兹, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 4.5$ 赫兹, 3H).
138	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.15 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.59 – 6.52 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 2.56 (q, $J = 7.4$ 赫兹, 2H), 1.12 (t, $J = 7.4$ 赫兹, 3H).
140	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, MeOD) $\delta$ 7.80 (d, $J = 7.8$ 赫兹, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ 赫兹, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.7$ 赫兹, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).
141	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 7.77 (d, $J = 7.3$ 赫兹, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.7$ 赫兹, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.65 (q, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
142	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.31 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5$ 赫兹, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.25 (s, 1H), 2.00 (s, 3H).
143	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.24 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 3.9$ 赫兹, 2H), 6.81 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).
146	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, MeOD) $\delta$ 7.75 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.70 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.8$ 赫兹, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.63 (q, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
147	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.12 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 2.5$ 赫兹, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.24 (d, $J = 7.2$ 赫兹, 2H), 2.21 (d, $J = 1.9$ 赫兹, 3H), 1.60 (h, $J = 7.4$ 赫兹, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ 赫兹, 3H).
148	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 9.99 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
149	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.21 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
150	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 11.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).
151	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.24 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H),

[0583]

	7.52 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 2H), 6.18 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).
152	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 11.84 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).
153	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.12 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 3 H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.20 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).
156	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.4, 2.4$ 赫兹, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.5, 2.7$ 赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).
157	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.11 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ 赫兹, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 3H), 6.80 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 6.6$ 赫兹, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.5$ 赫兹, 3H).
158	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, MeOD) $\delta$ 7.39 (dd, $J = 12.3, 1.9$ 赫兹, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.4$ 赫兹, 1H), 6.94 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
159	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 氯仿- $d$ ) $\delta$ 7.85 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 6.88 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
160	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, MeOD) $\delta$ 7.38 (dd, $J = 12.3, 2.1$ 赫兹, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.94 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.70 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.63 (q, $J = 7.5$ 赫兹, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ 赫兹, 3H).
161	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.18 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 12.5$ 赫兹, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 6.97 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
162	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 9.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 6.97 (t, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.59-6.51 (m, 2H), 6.06 (s, 1H).
163	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.28 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 3.3$ 赫兹, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.06 (s, 1H).
164	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.87 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.80 (d, $J = 3.1$ 赫兹, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.6, 2.6$ 赫兹, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 6.8$ 赫兹, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).
165	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.53 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.46 (d, $J = 6.8$ 赫兹, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.31 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).
166	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 3H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 2.8$ 赫兹, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.56 (q, $J = 4.3$ 赫兹, 4H), 2.97 (dt, $J = 19.4, 5.1$ 赫兹, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).
167	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.61 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 6H), 7.05 (d, $J = 9.0$ 赫兹, 3H), 6.73 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7, 2.8$ 赫兹, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
168	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.77 - 6.69 (m, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).
169	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.08 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 3H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 2.9$ 赫兹, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.17 (d, $J = 4.2$ 赫兹, 4H), 2.21 (s, 3H).
170	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO) $\delta$ 12.48 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.87 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ 赫兹, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 1H), 7.28

[0584]

	(s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.99 (s, 3H).
171	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.7 赫兹, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.8 赫兹, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.87 (s, 3H).
172	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 2H), 6.23 (s, 1H).
173	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 2H), 6.30 (s, 1H).
174	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 赫兹, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.01 (s, 3H).
175	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 9.2 赫兹, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 14 赫兹, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.4 赫兹, 1H), 6.73 (s, 1H).
176	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 赫兹, 1H), 6.35 (s, 1H).
177	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.3 赫兹, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.59 (q, <i>J</i> = 7.4 赫兹, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.4 赫兹, 3H).
178	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 11.5 赫兹, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
180	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.47 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.96 – 7.74 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 6.57 (t, <i>J</i> = 2.1 赫兹, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.3 赫兹, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.3 赫兹, 2H), 2.23 (s, 3H).
181	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.92 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 赫兹, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 赫兹, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.4 赫兹, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 赫兹, 1H), 6.60 – 6.54 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 12.8 赫兹, 12H), 2.23 (s, 3H).
182	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.40 (dd, <i>J</i> = 12.4, 1.7 赫兹, 1H), 7.37-7.18 (m, 4H), 6.95 (t, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).
183	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.40 (dd, <i>J</i> = 12.2, 2.0 赫兹, 1H), 7.36-7.22 (m, 4H), 6.95 (t, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 4.7 赫兹, 4H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.0 赫兹, 2H), 2.64-2.50 (m, 6H), 2.27 (s, 3H).
184	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.54 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.24-8.04 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 赫兹, 3H), 7.38-7.13 (m, 2H), 7.03-6.45 (m, 2H).
185	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.40 (dd, <i>J</i> = 12.3, 2.1 赫兹, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.5 赫兹, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.7 赫兹, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).
187	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.51 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.3 赫兹, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.61 – 6.53 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
188	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.47 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 6.3 赫兹, 3H), 6.56 (t, <i>J</i> = 2.2 赫兹, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.75 (s, 1H).
189	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.33 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 2H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 赫兹, 1H), 6.20 (s, 1H).
190	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 赫兹, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 赫兹, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
191	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 赫兹, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 赫兹, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.96 – 6.94

[0585]

	(m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
192	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.33 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 2H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 赫兹, 1H), 6.20 (s, 1H).
193	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.6 赫兹, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.9 赫兹, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.7 赫兹, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 赫兹, 1H), 6.56 (t, <i>J</i> = 2.1 赫兹, 1H), 6.33 (s, 1H).
194	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.0 赫兹, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 赫兹, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.3 赫兹, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.9 赫兹, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
195	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.41 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.2 赫兹, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 赫兹, 2H), 6.26 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
196	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 赫兹, 2H), 7.49 – 7.29 (m, 4H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.7 赫兹, 2H), 6.31 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
197	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.31 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 赫兹, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
198	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.91 (s, 4H), 7.54 (m, 2H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
199	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
200	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.29 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.1 赫兹, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
201	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.19 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9 赫兹, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.10 (q, <i>J</i> = 5.3 赫兹, 4H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.8 赫兹, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).
202	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 赫兹, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.9 赫兹, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.6 赫兹, 4H), 3.14 (t, <i>J</i> = 4.9 赫兹, 4H), 2.15 (s, 3H).
203	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 赫兹, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.2 赫兹, 4H), 3.23 – 3.10 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
204	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
205	(300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.19 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.8 赫兹, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 赫兹, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (p, <i>J</i> = 7.6 赫兹, 3H)
206	(300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.22 (s, 1H) 8.94 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 赫兹, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 赫兹, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 赫兹, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.6 赫兹, 2H), 2.40 (t, <i>J</i> = 6.2 赫兹, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 5H), 1.75 (s, 6H), 1.56 (d, <i>J</i> = 14.3 赫兹, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.97 – 0.72 (m, 1H).
207	(300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.4 赫兹, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.3 赫兹, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.8 赫兹, 2H), 6.57 (t, <i>J</i> = 2.0 赫兹, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
208	(300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.46 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.9 赫兹, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H),

[0586]

	7.17 (d, $J = 9.8$ 赫兹, 2H), 6.58 (t, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
209	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.77 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 12.5$ 赫兹, 2H), 6.57 (t, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ 赫兹, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ 赫兹, 3H).
210	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.37 (s, 1H), 9.72 - 9.56 (m, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 9H), 1.99 (d, $J = 2.0$ 赫兹, 3H).
211	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.40 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 5.2$ 赫兹, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ 赫兹, 2H), 3.18 (d, $J = 5.2$ 赫兹, 4H), 2.41 (t, $J = 6.1$ 赫兹, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 5.4$ 赫兹, 4H).
212	(500 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.37 (d, $J = 2.3$ 赫兹, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.7, 2.5$ 赫兹, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 6.62 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).
213	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.45 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
214	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.39 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 7.6$ 赫兹, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
215	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 5.8, 2.8$ 赫兹, 2H), 6.52 (dt, $J = 8.0, 3.7$ 赫兹, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 5.4$ 赫兹, 1H), 3.66 (t, $J = 4.5$ 赫兹, 2H), 3.18 (d, $J = 4.4$ 赫兹, 3H), 3.09 (t, $J = 4.5$ 赫兹, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (s, 2H).
216	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.26 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 1H), 8.64 (d, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.6, 2.2$ 赫兹, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 2.1$ 赫兹, 2H), 6.54 (dd, $J = 8.6, 2.5$ 赫兹, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).
217	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.60 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 8.30 (d, $J = 9.8$ 赫兹, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
218	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 8.31 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
219	(500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.97 (s, 3H), 7.74 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 4H), 7.63 (s, 4H), 7.29 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 4H), 6.41 (s, 3H), 5.70 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 1H).
220	(500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.5, 2.8$ 赫兹, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.16 (s, 3H).
221	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.50 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ 赫兹, 1H), 7.81 (d, $J = 6.9$ 赫兹, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 9.2$ 赫兹, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
222	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.17 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.03 - 7.64 (m, 3H), 7.56 - 6.90 (m, 6H), 6.21 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
223	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.63 (d, $J = 7.0$ 赫兹, 1H), 12.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 42.1$ 赫兹, 3H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ 赫兹, 3H).
224	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.63 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.4$ 赫兹, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2$ 赫兹, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (h, $J = 6.7, 6.2$ 赫兹, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
225	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.94 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 2.1$ 赫兹, 2H), 6.54 (dd, $J = 8.6, 2.5$ 赫兹, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

[0587]

	兹, 2H), 8.06 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 6.6$ 赫兹, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ 赫兹, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
226	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.42 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.9, 2.5$ 赫兹, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).
227	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (q, $J = 3.5$ 赫兹, 2H), 7.63 (d, $J = 7.7$ 赫兹, 1H), 7.51 (t, $J = 7.9$ 赫兹, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 8.5, 2.8$ 赫兹, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).
228	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.58 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.5$ 赫兹, 2H), 7.66 (d, $J = 7.3$ 赫兹, 1H), 7.55 (t, $J = 7.9$ 赫兹, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ 赫兹, 2H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
229	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.55 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 7.84 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 4H), 6.58 (t, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ 赫兹, 6H).
230	(500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.54 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.68 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.4, 2.8$ 赫兹, 1H), 4.11 (q, $J = 5.3$ 赫兹, 1H), 3.89 (t, $J = 7.1$ 赫兹, 2H), 3.18 (d, $J = 5.2$ 赫兹, 2H), 2.56 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (q, $J = 7.6$ 赫兹, 2H), 1.24 (s, 1H).
231	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.56 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.92 - 7.75 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (qd, $J = 13.8, 12.6, 7.3$ 赫兹, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 7.0$ 赫兹, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (d, $J = 1.1$ 赫兹, 4H), 1.18 (t, $J = 7.1$ 赫兹, 1H).
232	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.71 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.79 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 6.6$ 赫兹, 2H), 6.59 (t, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
233	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.70 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.5$ 赫兹, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.79 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ 赫兹, 2H), 6.59 (t, $J = 2.1$ 赫兹, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ 赫兹, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ 赫兹, 3H).
234	(300 百万赫兹, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.65 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.6, 2.9$ 赫兹, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
235	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.78 (d, $J = 1.7$ 赫兹, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.4$ 赫兹, 1H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
236	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.75 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.90 - 7.75 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 11.0$ 赫兹, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
237	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.51 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 2.6$ 赫兹, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.5, 2.8$ 赫兹, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 3H).
238	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.87 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.72 (d, $J = 2.7$ 赫兹, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.5, 2.7$ 赫兹, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.14 (d, $J = 9.1$ 赫兹, 5H).
239	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.9$ 赫兹, 2H), 7.99 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.14 (s, 5H), 2.07 (s, 3H).
240	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.83 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 1.8$ 赫兹, 1H), 7.70 (d, $J = 7.7$ 赫兹, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ 赫兹, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 2.8$ 赫兹, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.5, 2.9$ 赫兹, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).
241	(300 百万赫兹, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.16 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 2.4$ 赫兹, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.7, 1.6$ 赫兹, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 6.58 (d, $J = 2.2$ 赫兹, 1H), 6.35

[0588]

	(s, 1H), 2.40 (s, 3H).
242	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 4.6 赫兹, 1H), 7.86 (q, <i>J</i> = 8.9 赫兹, 4H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.4 赫兹, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.9 赫兹, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.0 赫兹, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).
243	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 11.76 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.6 赫兹, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 4H), 7.72 (d, <i>J</i> = 4.3 赫兹, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 11.9, 3.3 赫兹, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).
244	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 赫兹, 1H), 7.14 (dt, <i>J</i> = 23.9, 7.2 赫兹, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 9.1 赫兹, 1H), 2.19 (s, 2H).
245	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 6.05 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
246	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 氯仿-d) δ 7.74 (q, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.58 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.5 赫兹, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 赫兹, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.9, 8.9 赫兹, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 6.3, 3.1 赫兹, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.5 赫兹, 1H), 6.67 – 6.58 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
256	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 氯仿-d) δ 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 赫兹, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.1 赫兹, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).
265	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.01 (s, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 3.1 赫兹, 4H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 赫兹, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).
272	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 6.7 赫兹, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.7 赫兹, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
273	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 赫兹, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 10.4, 8.9 赫兹, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.2 赫兹, 1H), 6.93 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.5 赫兹, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.7 赫兹, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 赫兹, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
274	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.47 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.7 赫兹, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 6.9 赫兹, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 1H), 6.57 (t, <i>J</i> = 2.1 赫兹, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.49 (s, 2H).
275	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.17 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 赫兹, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.49 (s, 2H).
276	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 赫兹, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 赫兹, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 赫兹, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).
277	<sup>1</sup> H NMR (500 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (s, 1H).
278	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.68 – 6.58 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).
279	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 赫兹, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 赫兹, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.8 赫兹, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.9 赫兹, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.65 (q, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.5 赫兹, 3H).
280	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 11.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
281	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 赫兹, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.5 赫兹, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.6 赫兹, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
282	<sup>1</sup> H NMR (300 百万赫兹, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.45 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.3 赫兹, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 赫兹, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

283	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 9.3$ 赫兹, 2H), 6.94 (dd, $J = 6.4, 3.2$ 赫兹, 1H), 6.86 (dt, $J = 8.8, 3.5$ 赫兹, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 5.8$ 赫兹, 3H).
284	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.66 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.6$ 赫兹, 2H), 7.32 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 6.3, 3.1$ 赫兹, 1H), 6.85 (dt, $J = 8.9, 3.5$ 赫兹, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
285	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.24 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
286	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 3H), 7.51 – 7.32 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.69 (d, $J = 9.9$ 赫兹, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).
287	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.24 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
288	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.32 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
289	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.33 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 9.2$ 赫兹, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ 赫兹, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
290	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, 丙酮- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.41 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 2.0$ 赫兹, 2H), 7.59 (dt, $J = 8.6, 2.0$ 赫兹, 2H), 7.52 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.81 (d, $J = 5.3$ 赫兹, 1H), 6.31 (d, $J = 1.1$ 赫兹, 1H), 3.69 (d, $J = 1.1$ 赫兹, 3H), 2.29 (s, 3H).
291	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, 丙酮- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.58 (ddd, $J = 8.4, 3.8, 2.2$ 赫兹, 2H), 7.52 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ 赫兹, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 1.1$ 赫兹, 3H), 2.28 (s, 3H).
292	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 丙酮- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
293	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, 丙酮- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.39 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ 赫兹, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
294	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 29.7$ 赫兹, 5H), 7.20 (d, $J = 27.7$ 赫兹, 3H), 6.25 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
295	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.73 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 9.3$ 赫兹, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.21 (s, 4H).
296	$^1\text{H}$ NMR (500 百万赫兹, 氯仿- <i>d</i> ) $\delta$ 7.66 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ 赫兹, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ 赫兹, 1H), 7.06 (t, $J = 32.9$ 赫兹, 3H), 6.18 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 1.6$ 赫兹, 5H).
297	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.22 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 12.6, 2.1$ 赫兹, 2H), 7.34 (d, $J = 8.3$ 赫兹, 1H), 7.15 (t, $J = 10.6$ 赫兹, 3H), 6.97 (t, $J = 8.8$ 赫兹, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.49 (s, 8H), 2.19 (s, 3H).
298	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 11.2$ 赫兹, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
299	$^1\text{H}$ NMR (300 百万赫兹, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ 赫兹, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 11.2$ 赫兹, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[0589]

[0590] 化合物的评量:

[0591] 1. 抑制TNIK活性的效力, 使用qPCR的体外TNIK激酶试验

[0592] 激酶标记T7噬菌体品系在衍生自BL21品系的一大肠杆菌 (*E. coli*) 宿主中被平行地培养。所述大肠杆菌被培养至指数期并被来自一冷冻存货的T7噬菌体感染 (多重感染率

=0.4),并且在32度震荡培养直到(90至150分钟)。溶胞物质被离心(6,000x g)并过滤(0.2微米)以移除细胞碎屑。剩余的激酶在HEK-293细胞中被制造并接着被以供qPCR侦测的DNA进行标记。披覆以链霉亲和素(Streptavidin)的磁珠(magnetic beads)在室温下被以生物素化的小分子配位体(ligands)处理30分钟以产生用于激酶试验的亲树脂(affinity resins)。所述被配位化的磁珠被以过量生物素组断(blocked)并以阻断缓冲液(SeaBlock(Pierce),1%BSA、0.05%Tween 20,1毫体积莫耳浓度(mM)DTT))清洗以移除未连结的配位体并减少非特定噬菌体连结。连结反应通过在1x连结缓冲液(20%SeaBlock、0.17x PBS、0.05%Tween 20,6毫体积莫耳浓度DTT)中结合激酶、被配位化的磁珠及测试化合物而组成。测试化合物被制备为于100% DMSO中的40x储备并被直接稀释进入所述试验。所有反应以0.04毫升的一最终体积在聚丙烯384孔盘中被执行。

[0593] 所述试验盘在室温下震荡培养1小时且所述亲和磁珠被以清洗缓冲液(1xPBS, 0.05%Tween 20)清洗。所述磁珠接着被重新悬浮在洗脱缓冲液(elution buffer)(1x PBS、0.05%Tween 20、0.5微体积莫耳浓度( $\mu$ M)非生物素化亲和配位体)中并在室温下震荡培养30分钟。在洗脱液中的所述激酶浓度被以qPCR测量。

[0594] 结果被展示在以下的表4及表5中。

[0595] [表4]

[0596]	化合物号码	在 1 微体积莫耳浓度的 TNIK 活性 (%)	化合物号码	在 1 微体积莫耳浓度的 TNIK 活性 (%)
	2	2	61	5

[0597]

3	2	62	1
5	47	67	21
6	36	68	36
9	47	70	14
12	1	71	34
13	15	73	0
14	1	74	1
15	36	75	4
16	8	76	3
17	34	77	3
18	19	79	4
19	9	80	1
20	36	81	0
21	22	82	2
22	2	83	3
23	5	85	0
24	0	86	1
25	5	87	4
27	8	88	0
30	33	89	0
31	6	90	7
32	1	91	20
33	0	92	0
34	1	93	37
35	14	94	1
36	6	96	16
37	5	98	4
38	1	99	12
39	0	100	8
40	0	101	3
41	13	102	2
42	8	103	5
43	1	108	5
44	5	109	0
45	4	110	7
46	2	111	0
47	44	112	20
48	28	113	6
49	0	114	4
50	2	115	4
51	1	116	7
52	7	117	3

[0598]	53	0	118	2
	54	1	119	2
	55	1	121	36
	56	2	122	9
	57	17	123	34
	58	0		
	59	0		
	60	17		

[0599] [表5]

化合物活性	Kd (纳体积 莫耳浓度 (nM))
12	29
24	14
29	25
34	95
39	6
40	9
[0600] 49	19
58	11
59	16
62	8
73	14
81	3
88	16
89	21
94	12
111	20

[0601] 如在上方的表4及表5中所展示的,本发明的化合物在抑制TNIK活性上是非常有效的。

[0602] 2. 抑制TNIK活性的效力,使用ADP-Glo™激酶试验系统的体外TNIK激酶试验

[0603] 化合物的抑制性质被以TNIK激酶酵素系统及来自Promega公司的萤光ADP-Glo™激酶试验,根据制造商的方案而被评量。被测化合物被与TNIK激酶培养。反应在10微升激酶缓冲液中于37度被执行30分钟,所述激酶缓冲液被增补以含有2微升ATP、2微升MBP蛋白及2微升TNIK的反应混合物。反应的条件被提供在表5中。在激酶反应后,5微升的所述反应混合物被转移至384孔试验盘(Greiner, 纯白低结合盘)。接下来,5微升的ADP-Glo试剂被添加到每个孔中并于37度培养30分钟。在45分钟后,10微升激酶侦测试剂被添加至每个孔且萤光讯号在于37度培养30分钟后被以SpectraMax M5e微盘读仪(Microplate Reader) (Molecular Devices, 加州, 门洛帕克) 侦测。IC<sub>50</sub>值使用GraphPad Prism软体(GraphPad Software Inc., 美国, 加州, 拉荷亚) 而被计算,以决定套组表现。在截止点试验(cut-off assay)中,

所述化合物对TNIK激酶的抑制活性被表示为一指定浓度的抑制剂的激酶抑制活性百分比。所述化合物对TNIK激酶的 $IC_{50}$ 值被计算,一对数浓度反应曲线(log-concentration-response curve)符合一个四参数逻辑方程(logistic equation)并表现抑制百分比对所述化合物浓度的对数值的剂量依赖曲线。

[0604] 将被用于体外TNIK激酶抑制试验的所述反应的条件被显示在表6中。

[0605] [表6]

	TNIK 激酶 (纳克/反应)	MBP 基质(微 克/反应)	ATP(微体 积莫耳浓 度)	其它试剂
[0606]	13	1	100	激酶缓冲液(40 毫 体积莫耳浓度 Tris (pH7.5), 20 毫体积莫耳浓度 MgCl <sub>2</sub> , 0.1 毫克/ 毫升 BSA)

[0607] 体外TNIK激酶试验(HTRF)的结果被展示在下方的表7及表8中。

[0608] [表7]

	化合物号码	于 1 微体积 莫耳浓度时 的抑制(%)	化合物号码	于 1 微体积莫耳 浓度时的抑制(%)
[0609]	33	97	201	88
	36	85	202	90
	58	98	203	87
	74	88	204	76

[0610]

77	87	205	98
80	89	206	95
81	100	207	100
85	92	208	100
86	93	209	99
96	69	210	90
97	66	212	76
109	97	213	74
110	95	214	66
114	100	215	97
115	98	216	100
116	96	217	98
117	94	218	97
119	100	219	56
126	94	220	78
127	100	221	91
129	61	222	60
132	64	223	88
133	63	224	64
135	72	226	97
136	79	227	91
138	100	228	90
139	89	229	97
140	94	231	74
141	92	234	71
142	98	237	99
143	73	240	96
144	89	241	78
146	100	242	97
147	89	243	96
148	61	244	92
149	59	245	90
150	87	246	80
151	92	265	93
152	94	272	84
153	50	273	92
154	85	274	87
155	100	275	93
156	72	276	99
157	98	277	99
158	99	278	99
160	99	279	99

	161	95	280	96
	164	50	281	98
	165	63	282	99
	169	82	283	91
	170	78	284	86
	171	81	285	88
	172	83	286	91
	173	83	287	54
	174	89	288	73
	175	91	289	72
	176	92	290	91
	177	80	291	93
	178	97	292	90
	180	99	293	88
	181	96	294	92
[0611]	182	98	295	88
	183	93	296	53
	185	73	297	91
	188	89	298	88
	189	89	299	95
	190	100		
	191	82		
	192	90		
	193	100		
	194	94		
	195	88		
	196	78		
	197	96		
	198	96		
	199	99		
	200	89		

[0612] [表8]

化合物号码	IC <sub>50</sub> (纳体 积莫耳浓 度)	化合物号码	IC <sub>50</sub> (纳体 积莫耳浓 度)	
	33	68	201	89
[0613]	58	3	202	83
	74	97	203	71
	77	94	204	432
	80	95	205	6
	81	12	206	39

[0614]

85	23	207	8
86	12	208	7
109	1	209	9
110	8	210	252
114	72	212	471
115	107	213	645
117	10	214	646
119	1	215	24
126	17	216	41
133	43	217	113
138	23	218	127
139	22	219	789
140	6	220	534
141	148	221	341
142	77	222	749
144	103	223	431
146	1	224	703
147	47	226	250
151	45	227	431
152	115	228	397
154	493	229	179
155	73	231	578
156	80	234	431
157	116	237	389
158	23	240	443
160	26	241	684
161	182	242	230
162	40	243	103
170	15	244	106
171	16	245	82
172	33	246	236
173	32	265	4
174	46	272	117
175	15	273	34
176	8	274	20
178	89	275	19
180	1	276	8
181	2	277	11
182	7	278	9
183	10	279	37
185	408	280	66
187	3	281	25

[0615]	188	177	282	41
	189	125	283	48
	190	38	284	113
	191	314	285	161
	192	271	286	97
	193	140	287	919
	194	195	288	506
	195	236	289	623
	196	516	290	64
	197	105	291	41
	198	125	292	108
	199	112	293	157
	200	91	294	143
			295	264
			296	745
			297	243
			298	128
		299	54	

[0616] 3. 抑制癌细胞的效力,使用结肠癌细胞株

[0617] 1) 细胞培养

[0618] 人类结肠癌细胞株SW480(目录号CCL-228)及SW620(目录号No.CCL-227)获得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection(ATCC)),并被保持在增补以10%胎牛血清(FBS)(Thermo Fisher Scientific Inc.麻萨诸塞州,沃尔瑟姆)、100单位/毫升盘尼西林及100微克/毫升链霉素(Gibco,马里兰州,盖瑟斯堡)的DMEM(Thermo Fisher Scientific Inc.,美国,马萨诸塞州,沃尔瑟姆)中。细胞于37度在5% CO<sub>2</sub>中被生长以供汇合(confluence)。

[0619] 2) 细胞存活力试验

[0620] 细胞存活力使用Cell Counting Kit-8(Dojindo Molecular Technologies)而被测量。SW480及SW620细胞( $2.5 \times 10^4$ 细胞/孔)被播种在96孔盘中并培养24小时。在所述培养后,所述细胞被暴露于经连续稀释的化合物(0.1、0.3、1、3、10及30微体积莫耳浓度),所述化合物在含有0.1%FBS的100微升无苯酚DMEM培养基中。48小时后,添加了每孔10微升的CCK-8试剂并在37度培养1小时。光学密度于450纳米处使用一微盘读仪(Bio-Rad Laboratories,加州赫拉克勒斯)而被测量。所述IC<sub>50</sub>值使用GraphPad Prism软体(GraphPad Software Inc.,美国,加州,拉荷亚)而被计算,以决定套组表现。实验以3重复被进行。

[0621] 使用SW620细胞的细胞存活力试验的结果被展示在下方的表9中。

[0622] [表9]

化合物号码	SW620, IC <sub>50</sub> (微体积莫耳浓度)	化合物号码	SW620, IC <sub>50</sub> (微体 积莫耳浓 度)
2	9.1	202	3.0
6	1.8	205	11.5
19	1.0	207	22.1
24	11.4	208	16.8
32	1.2	212	18.0
40	12.5	215	12.6
45	0.4	216	8.2
46	0.2	226	19.9
56	0.4	229	28.0
58	47.5	244	11.2
80	0.5	245	11.7
81	1.7	246	11.0
85	1.0	265	6.7
94	0.8	272	17.9
110	15.9	273	1.8
114	0.1	275	16.9
115	0.2	276	8.6
116	0.3	277	3.1
117	0.4	278	9.0
119	1.0	279	12.5
138	0.7	280	19.6
140	0.9	282	27.1
146	0.4	285	8.1
154	25.5	286	7.2
160	1.0	288	15.3
190	11.2	290	9.4
193	1.8	291	10.7
194	1.0	292	4.0
199	14.9	293	7.8
200	14.9	294	18.9
		295	10.1
		296	14.0
		297	12.1
		298	22.5
		299	6.3

[0625] 使用SW480细胞的细胞存活力试验的结果被展示在下方的表10中。

[0626] [表10]

化合物号码	SW480, IC <sub>50</sub> (微体积莫耳浓度)	化合物号码	SW480, IC <sub>50</sub> (微体积莫耳浓度)
2	2.6	202	5.4
6	2.9	205	13.4
18	18.7	206	13.4
19	1.0	207	11.3
24	8.2	208	11.0
32	5.4	212	8.9
40	16.6	215	4.0
45	0.9	216	10.9
46	0.6	229	19.6
56	18.9	244	5.9
80	1.5	245	11.4
81	5.7	246	9.5
85	8.2	265	37.3
94	13.5	272	18.6
110	1.5	273	6.8
114	1.3	276	10.1
115	0.7	277	6.4
116	9.1	278	7.4
117	8.2	279	19.9
119	4.4	280	21.9
127	3.1	282	11.5
138	2.8	283	28.1
140	5.5	285	13.1
146	1.3	286	6.4
160	10.0	290	8.3
190	8.1	291	9.1
193	11.5	292	2.3
194	10.6	293	4.6
199	12.9	294	4.2
		295	5.2
		296	8.7
		297	7.6
		298	7.7
		299	3.0

[0627]

[0628]

[0629] 4. 抑制Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信息传递的效力

[0630] 1) 细胞培养

[0631] CHO-K1 (KCLB第10061号) 细胞在一个T75烧瓶的含有10% FBS (Gibco) 及1% 盘尼西林/链霉素 (Gibco) 的RPMI培养基中被培养(37度, 5%  $\text{CO}_2$ )。所述培养物被以DPBS (Dulbecco's磷酸盐缓冲生理盐水, Gibco) 清洗且2毫升的0.05% 胰蛋白酶-EDTA (胰蛋白酶-EDTA, Gibco) 被添加并被培养一分钟。接着, 细胞悬浮液于每分钟1500转被离心2分钟, 且细胞沉淀物被获得以供下一步。

[0632] 2) 报导基因转染

[0633] 被培养的CHO-K1细胞被以细胞培养基稀释成为 $4 \times 10^4$ 细胞/平方公分, 接着被播种进入一个培养盘。所述培养盘于37度在5%  $\text{CO}_2$ 的一条件下被培养过夜。隔天, 报导基因的所述转染如下地被执行: 1.35微克的报导DNA (M50 Super 8 $\times$ TOPFlash, 第12456号, Addgene) 及脂质体2000 (脂质体2000试剂第11668号, Invitrogen) 在一Opti-MEM培养基 (Gibco) 中根据这些试剂的方案而被稀释以制造供转染的一溶液。通过隔夜培养而附着的CHO-K1细胞的细胞培养基被以不含FBS及盘尼西林/链霉素的RPMI培养基取代。接着所述细胞被以所述溶液转染并培养(37度, 5%  $\text{CO}_2$ ) 5小时。其后, 经转染的细胞在含有1% FBS及1% 盘尼西林/链霉素的RPMI培养基中被培养隔夜以稳定所述经转染的细胞。经稳定的CHO-K1细胞被以含有1% FBS的RPMI基质稀释并在一个96孔盘中被播种为 $2.5 \times 10^4$ 细胞。所述盘被培养隔夜以附着细胞。所述经附着的细胞在隔天被用于评量报导物活性及细胞毒性。

[0634] 3) 测试化合物及重组Wnt3a蛋白的添加

[0635] 测试化合物的DMSO溶液被以含有1% FBS的培养基稀释, 以使所述溶液具有10倍于所述测试化合物的浓度。0.1体积的这些溶液被添加到所述经转染的CHO-K1细胞, 并在37度, 5%  $\text{CO}_2$ 下被培养隔夜。隔天, 40微克/毫升的重组Wnt3a蛋白 (小鼠重组Wnt3a, 第1324-WN号, R&D systems) 以含有1% FBS的RPMI基质被稀释至200纳克/毫升。0.1体积的所述经稀释的Wnt3a蛋白溶液被添加到含有测试化合物的CHO-K1细胞。接着, 所述CHO-K1细胞被进一步培养(37度, 5%  $\text{CO}_2$ ) 7小时。

[0636] 4) 荧光酶活性的测定

[0637] 使用了荧光酶试剂系统 (第E1960号, Promega)。在所述细胞中的荧光酶的活性通过微盘读仪 (SpectraMax M5多模式微盘读仪 (SpectraMax M5eMulti-Mod Microplate Reader), Molecular Devices) 而被测定。所述荧光值相对于细胞存活力而被正规化, 且测试化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值根据细胞无测试化合物而被Wnt3a刺激的荧光强度(100%) 及无测试化合物及Wnt3a刺激物的细胞的荧光强度(0%) 而被计算。

[0638] 5) 测试化合物的细胞毒性评量

[0639] 测试化合物的DMSO溶液被以含有1% FBS的培养基稀释, 以使所述溶液具有10倍于所述测试化合物的浓度。0.1体积的这些溶液被添加到所述经转染的CHO-K1细胞, 并在37度, 5%  $\text{CO}_2$ 下被培养隔夜。隔天, 40微克/毫升的重组Wnt3a蛋白 (小鼠重组Wnt3a, 第1324-WN号, R&D systems) 以含有1% FBS的RPMI基质被稀释至200纳克/毫升。0.1体积的所述经稀释Wnt3a蛋白质溶液被添加到含有测试化合物的CHO-K1细胞。接着, CHO-K1细胞被进一步培养(37度, 5%  $\text{CO}_2$ ) 7小时。其后, 10微升的CCK-8溶液 (细胞计数套组-8, Dojindo Molecular Technologies) 被添加并培养(37度, 5%  $\text{CO}_2$ ) 1小时。在井中的细胞存活力接着在450纳米处

通过微盘读仪 (SpectraMax M5e多模式微盘读仪, Molecular Devices) 而被测定。被测定的所述细胞存活力被用于荧光酶活性的正规化。

[0640] 结果被展示在下方的表11及12中。

[0641] [表11]

[0642]

化合物号码	于10微体积莫耳浓度的抑制 (%)
114	92
115	92
119	82
138	83
140	68
146	89
193	30
194	21
216	82
222	33

[0643] [表12]

[0644]

化合物号码	IC <sub>50</sub> (微体积莫耳浓度)
81	3.1
114	1.5
115	1.9
119	2.8
138	2.1
140	7.0
146	1.0
216	6.1

[0645] 5. 小鼠移植瘤模式测试

[0646] 测试5-1

[0647] 使用了被移植以SW620细胞的雄裸鼠 (nude mice), 所述SW620细胞是衍生自人类的大肠直肠上皮癌细胞。测试化合物被施予数次且通过测试化合物的抑制肿瘤的效果被评量。

[0648] 下述的组别被设立: 0毫克/公斤剂量的负控制组、50毫克/公斤剂量的化合物81组、75毫克/公斤剂量的化合物58组、50毫克/公斤剂量的化合物80组、75毫克/公斤剂量的化合物110组、40毫克/公斤剂量的抗癌妥组 (正控制组)。每个组别的数量是六只。化合物81被一天施予两次, 持续28天, 其它的化合物被一天施予一次, 持续28天。结果被展示在图1中。

[0649] 50毫克/公斤剂量的化合物81组的平均肿瘤体积在施予后15、18、22、25及29天在与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是72.3%, 所述抑制率代表所述化合物具有抑制肿瘤生长的一决定性效果。

[0650] 75毫克/公斤剂量的化合物58组的平均肿瘤体积在施予后15、18、22及25天时在与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是58.5%，所述抑制率代表所述化合物具有抑制肿瘤生长的一决定性效果。

[0651] 50毫克/公斤剂量的化合物80组的平均肿瘤体积在施予后15、18及25天时在与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是48.8%，所述抑制率代表所述化合物具有抑制肿瘤生长的一效果。

[0652] 75毫克/公斤剂量的化合物110组的平均肿瘤体积在施予后15、18、22、25及29天时在与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是58.0%，所述抑制率代表所述化合物具有抑制肿瘤生长的一决定性效果。

[0653] 40毫克/公斤剂量的正控制(抗癌妥)组的平均肿瘤体积在施予后15、18、22、25及29天时在与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是81.8%，所述抑制率代表所述化合物具有抑制肿瘤生长的一决定性效果。

[0654] 在对抗衍生自人类的大肠直肠上皮癌细胞SW620的抗癌效果测试中,50毫克/公斤剂量的化合物81、75毫克/公斤剂量的化合物58及化合物110展现了抑制所述肿瘤的生长的一效果。

[0655] 测试5-2

[0656] 评量了施予本发明的化合物后抑制肿瘤生长的效果。测试化合物被重复施予被移植以衍生自人类的大肠直肠上皮癌细胞SW620的雄裸鼠。

[0657] 下述的组别被设立:0毫克/公斤剂量的负控制组、100毫克/公斤剂量的化合物81组(口服)、100毫克/公斤剂量的化合物81组(腹腔注射)、50、100及160毫克/公斤剂量的化合物138组、40毫克/公斤剂量的抗癌妥组(正控制组)、100毫克/公斤剂量的化合物81及40毫克/公斤剂量的抗癌妥的一组合施予组、及100毫克/公斤剂量的化合物138及40毫克/公斤剂量的抗癌妥的一组合施予组。每组的数量是6只。化合物81及138被一天施予两次,持续15天,且抗癌妥被一周施予一次,持续15天。所述结果被展示在图2及图3中。

[0658] 100毫克/公斤剂量的化合物81的口服组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是49.3%。

[0659] 100毫克/公斤剂量的化合物81的腹腔注射组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是53.2%。

[0660] 50、100及160毫克/公斤剂量的化合物138组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是54.5%、64.7%及57.8%。

[0661] 40毫克/公斤剂量的抗癌妥组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是69.0%。

[0662] 100毫克/公斤剂量的化合物81及40毫克/公斤剂量的抗癌妥的组合施予组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是78.8%。

[0663] 100毫克/公斤剂量的化合物138及40毫克/公斤剂量的抗癌妥的组合施予组的平均肿瘤体积与负控制组比较下展现出显著差异。肿瘤生长的抑制率是78.0%。

[0664] 总结而言,在对抗衍生自人类的大肠直肠上皮癌细胞SW620的抗癌效果测试中,化合物81、化合物138及抗癌妥清楚显示了抑制肿瘤生长的一效果。并且,抗癌妥及化合物81或138的组合施予展现了一偕同抑制效果。

[0665] 所有被提及的文件通过引用被并入本文中,如同被写在本文中。当引介本发明或本发明的示例性实施例的元素时,冠词“一(a)”、“一(an)”、“所述(the)”及“所述(said)”是意在意指有一个或多个所述元素。“包含(comprising)”、“包括(including)”及“具有(having)”等词汇是意在作为含括性的且意指除了被列出的元素外可以有额外的元素。虽然本发明参照特定实施例而被描述,这些实施例的细节不应被视为限制。

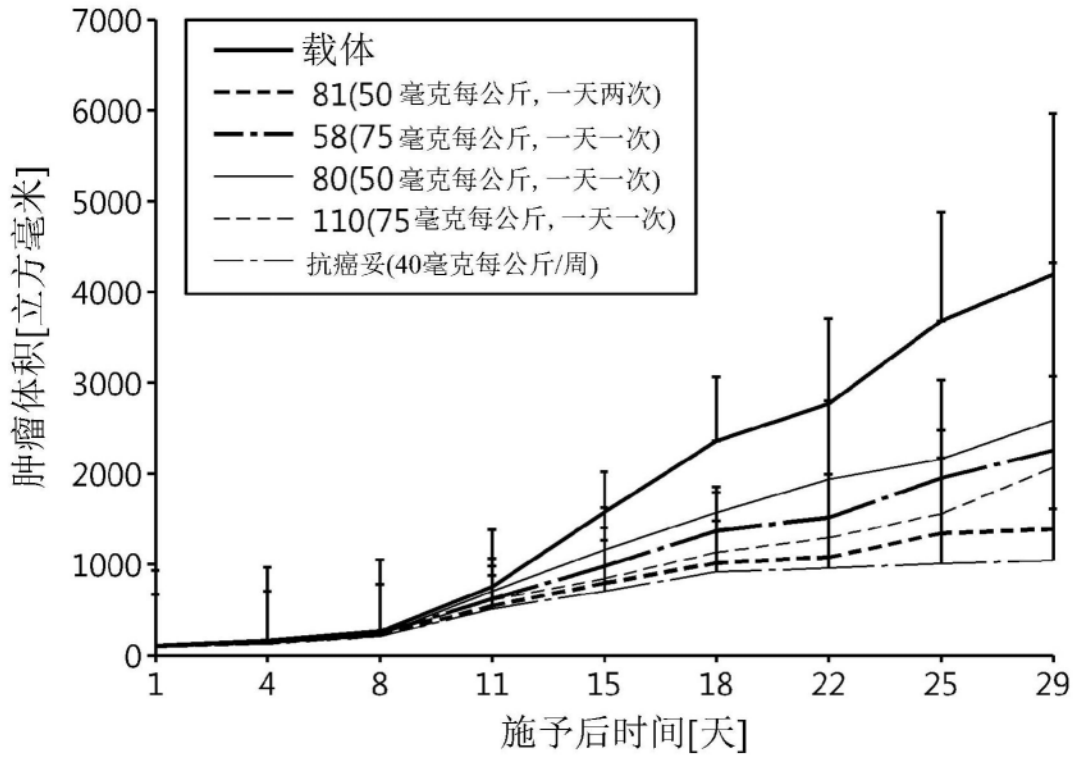


图1

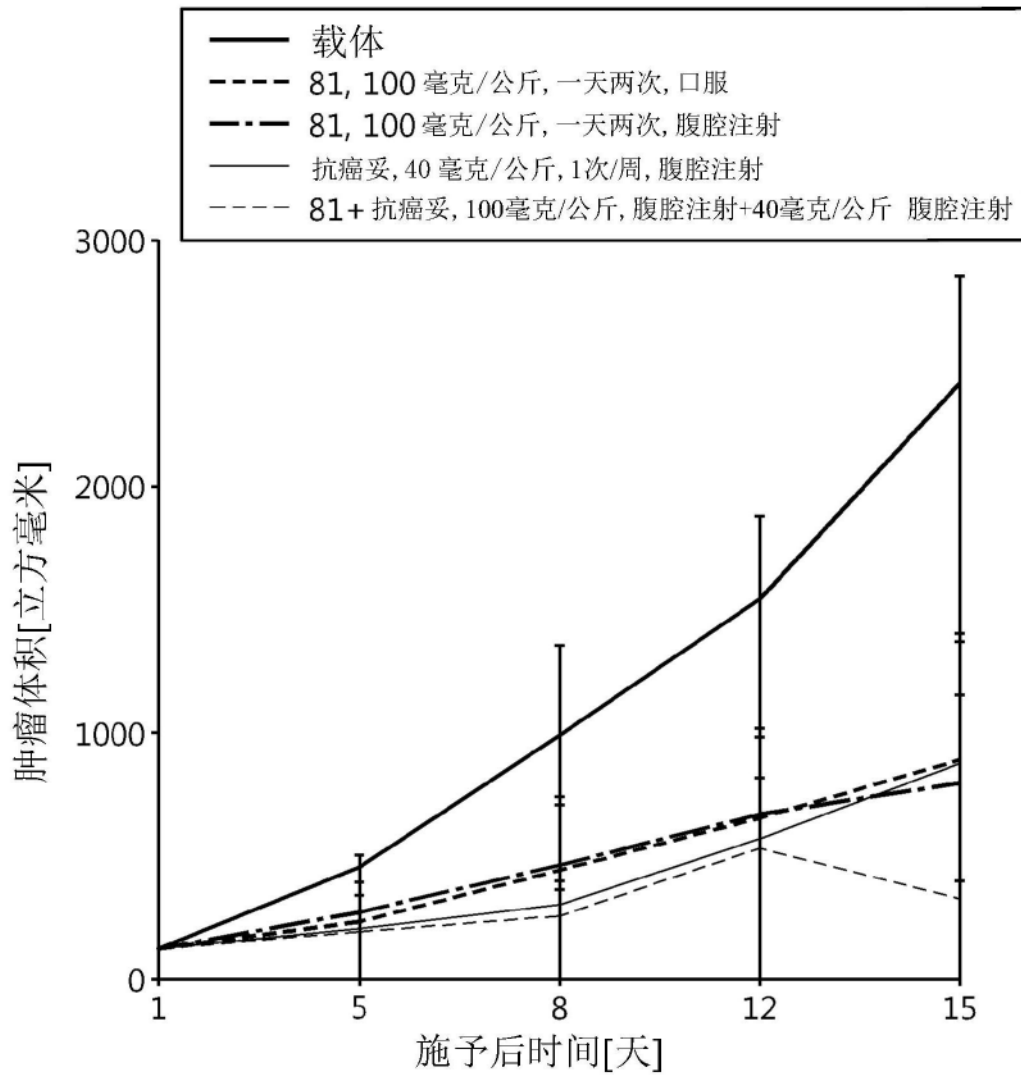


图2

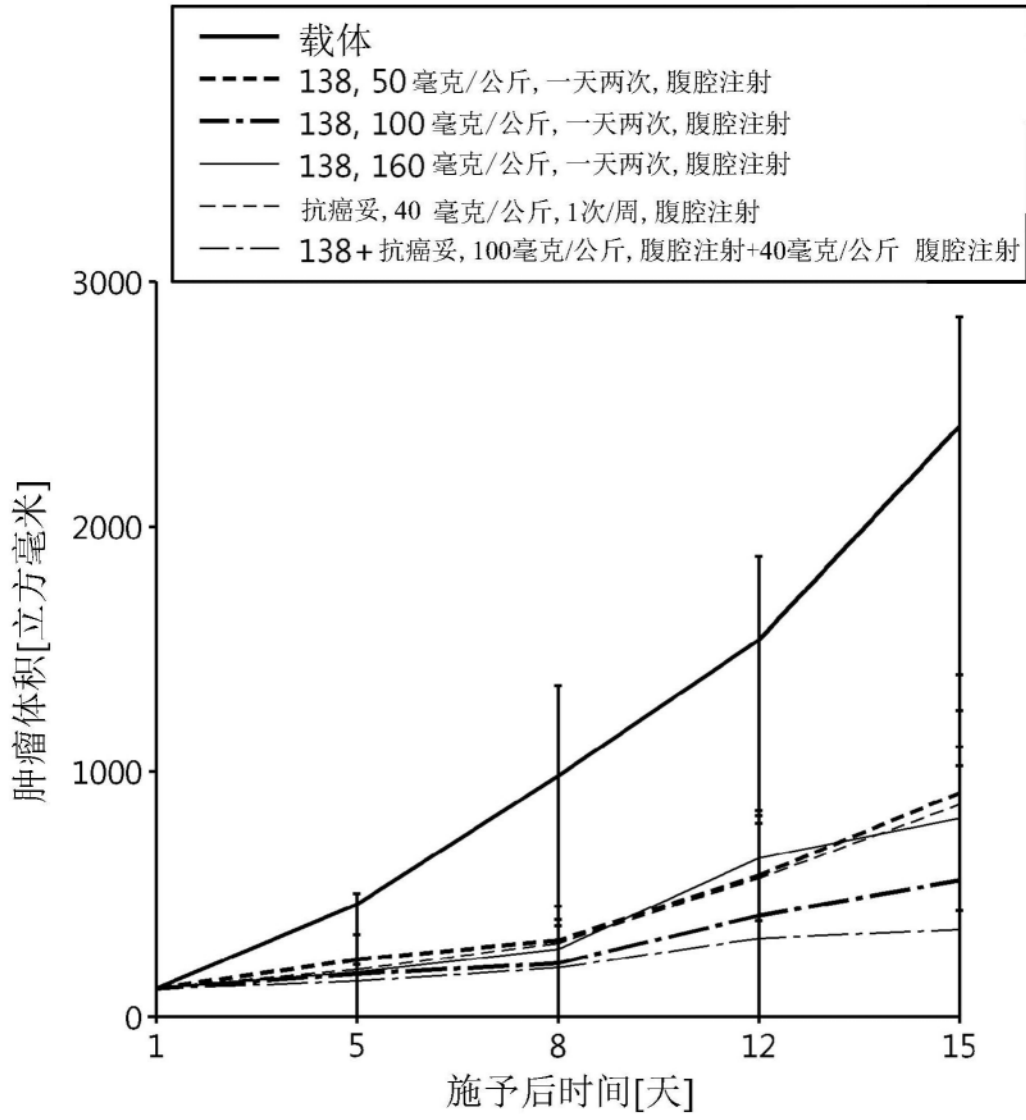


图3