



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117396465 A

(43) 申请公布日 2024.01.12

(21) 申请号 202280038957.8

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

(22) 申请日 2022.05.31

公司 11227

(30) 优先权数据

专利代理人 陈九洲

10-2021-0071013 2021.06.01 KR

(51) Int.CI.

C07D 263/32 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2022/007712 2022.05.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/255764 K0 2022.12.08

(71) 申请人 阿斯克克里斯有限公司

地址 韩国世宗

(72) 发明人 边英柱 田荣浩 张健熙 林泰亨

孙尚铉 金恩智 金好纯

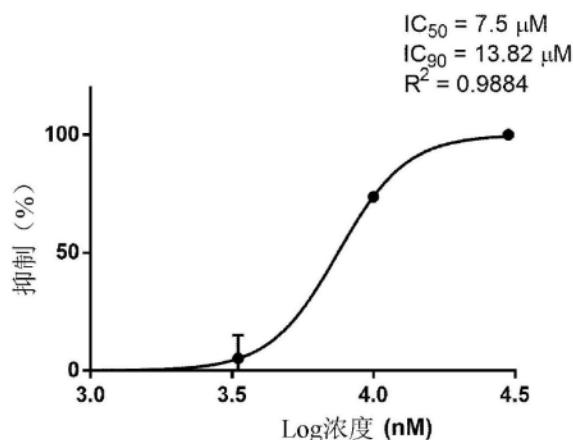
权利要求书14页 说明书126页 附图2页

(54) 发明名称

用于预防或治疗变应性疾病的新的噁唑衍生物和含有所述衍生物的药物组合物

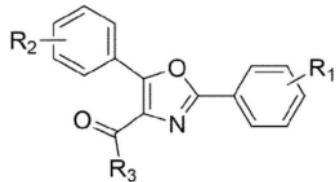
(57) 摘要

本发明涉及用于预防或治疗变应性疾病例如哮喘或特应症的新的噁唑衍生物、其制备方法以及包含所述衍生物作为活性成分的药物组合物。本发明的新的噁唑衍生物对IL-33的胞内信号传导表现出优异的抑制作用，并因此可以有利地用作用于预防或治疗变应性疾病例如哮喘或特应症的药物组合物。



1. 由下式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,其中:

<式I>



R₁为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或1至2个环的C₅-C₁₂芳基,

R₁为单个或多个取代基,当存在多个取代基时其各自是独立的,

R₂为氢、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、乙酰基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或具有1至3个N的4至7元杂芳基,

R₂为单个或多个取代基,当存在多个取代基时其各自是独立的,

R₃为被Y取代或未被Y取代的X,

X为C₁-C₄烷氧基、氨基(-NH-)、C₅-C₇芳基或具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元非芳族杂环,

Y为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、羟基、COO、COO-烷基、C₅-C₇芳基、烷基芳基、或具有1至2个N的5至7元芳族或非芳族杂环,

Y为被Z取代或未被Z取代的,

Z为C₁-C₆直链或支链烷基、C₁-C₄烷氧基、羟基、C₁-C₄卤代烷基、乙酰基、胍基、NR_aR_b、C₅-C₇芳基、烷基芳基、具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元芳族或非芳族杂环,

其中R_a和R_b独立地为氢、C₁-C₄直链或支链烷基、乙酰基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基,

Z为被Q取代或未被Q取代的,

Q为C₁-C₆直链或支链烷基、羟基、卤素、乙酰基、硝基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基。

2. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,其特征在于R₁为氢、丁基、环丙基、甲氧基、F、Cl、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b、苯基或萘基。

3. 权利要求2所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,其特征在于R_a和R_b独立地为氢、甲基、乙酰基或丁氧基羰基。

4. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,其特征在于R₂为氢、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或吡啶基。

5. 权利要求4所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,其特征在于R_a和R_b独立地为氢、乙酰基或甲基磺酰基。

6. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐,X为乙氧基、氨基(-NH-)、苯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代。

7. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其特征在于Y为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、羟基、COO、COO-乙基、苯基、苄基、哌啶基或吡啶基。

8. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其特征在于Z为乙基、甲氧基、羟基、三氟甲基、乙酰基、胍基、NR_aR_b、苯基、苄基氧基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、咪唑基或吡啶基。

9. 权利要求8所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其特征在于R_a和R_b独立地为氢、甲基、乙基、丙基、乙酰基、甲基磺酰基或丁氧基羰基。

10. 权利要求1所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其特征在于由下式I表示的噁唑衍生物化合物是选自以下中的任一者：

- 5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(27),
- 5-(2-硝基苯基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(28),
- 5-苯基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(29),
- 5-(2-硝基苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(30),
- 5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(31),
- 5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(32),
- 5-(3-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(33),
- 5-(4-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(34),
- 5-(2-乙酰氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(35),
- 5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(36),
- 5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(37),
- 5-(3-乙酰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(38),
- 5-(4-乙酰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(39),
- 5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(40),
- 5-(4-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(41),
- 5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(42),
- 5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(43),
- 5-(2-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(44),
- 5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(45),
- 5-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(46),
- 5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(47),
- 5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(48),
- 2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(49),
- 5-(2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(50),
- 5-(3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(51),

5- (2- (三氟甲氧基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(52) ,
5- (3- (三氟甲氧基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(53) ,
5- (2-氰基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(54) ,
5- (3-氰基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(55) ,
5- 苯基-2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(56) ,
5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(57) ,
5- 苯基-2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(58) ,
5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(59) ,
2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(60) ,
2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(61) ,
2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(62) ,
2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(63) ,
2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(64) ,
2- (3- 氟苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(65) ,
2- (3- 氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(66) ,
2- (4- 氟苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(67) ,
2- (4- 氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(68) ,
2- (4- 氟苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(69) ,
2- (3,4- 二氟苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(70) ,
2- (3,4- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(71) ,
2- (3,4- 二氟苯基) -5- (4- (甲基硫基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(72) ,
2- (3,5- 二氟苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(73) ,
2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(74) ,
2- (3- 氯苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(75) ,
2- (3- 氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(76) ,
2- (4- 氯苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(77) ,
2- (4- 氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(78) ,
2- (4- 氰基苯基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(79) ,
2- (4- 氰基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(80) ,
2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(81) ,
2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(82) , 2- (萘-2-基) -5- 苯基 噻唑-4-羧酸乙酯(83) ,
2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(84) ,

2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(85) ,
2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(86) ,
2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(87) ,
2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(88) ,
2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(89) ,
2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(90) ,
2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(91) ,
5- (3- 甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(92) ,
5- (4- 甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(93) ,
2- (4- 硝基苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(94) ,
5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(95) ,
2- (4- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(96) ,
2- (4- 环丙基苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(97) ,
2- (4- 氯-3- (三氟甲基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4-羧酸乙酯(98) ,
5- (2- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(99) ,
5- (3- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(100) ,
5- (4- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(101) ,
5- (4- 氨基苯基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(102) ,
5- (3- (甲基亚磺酰基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(103) ,
5- (4- (甲基亚磺酰基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(104) ,
2- (4- 氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(105) ,
5- (3- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(106) ,
5- (4- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(107) ,
5- (3- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(108) ,
5- (4- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(109) ,
5- (4- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(110) ,
5- (4- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(111) ,
2- (4- 乙酰氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(112) ,
5- (4- (甲基磺酰胺基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-羧酸乙酯(113) ,
N- (2- 二甲基氨基) 乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(114) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(115) ,
(4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) 甲酮
(116) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基-2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4- 甲酰胺(117) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(118) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(119) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(120) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(121) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(122) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(123) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(124) ,
(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 基) 甲酮(125) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(126) ,
N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(127) ,
N- (2- (4- 乙酰基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(128) ,
(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1- 基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 基) 甲酮(129) ,
N- (4- 羟基苯乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(130) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(131) ,
(5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 基) (哌嗪-1- 基) 甲酮(132) ,
(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 基) 甲酮(133) ,
(4- (2- 甲氧基苯基) 哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 基) 甲酮(134) ,
4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 羰基) 哌嗪-1- 羧酸乙酯(135) ,
4- 硝基苯基4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 羰基) 哌嗪-1- 羧酸酯(136) ,
2- (二甲基氨基)乙基4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 羰基) 哌嗪-

1-羧酸酯(137) ,
 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(138) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (吡咯烷-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺
 (139) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (3- (吡咯烷-1-基) 丙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺
 (140) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-4-基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(141) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-3-基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(142) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-2-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(143) ,
 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) (哌啶-1-基) 甲酮(144) ,
 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) (4- 苟基哌啶-1-基) 甲酮(145) ,
 (4- 环丙基哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮
 (146) ,
 N- (4- 乙酰基苯基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(147) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- (4- (三氟甲基) 苛基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺
 (148) ,
 N- (4- 氟苯乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(149) ,
 (4- (3- (二甲基氨基) 丙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻
 增-4-基) 甲酮(150) ,
 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) (4- (2- (哌啶-1-基) 乙基) 哌嗪-
 1-基) 甲酮(151) ,
 (4- (2- 吗啉代乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基)
 甲酮(152) ,
 N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲
 酰胺(153) ,
 (4- (2- (二乙基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻
 增-4-基) 甲酮(154) ,
 (4- 甲基哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮(155) ,
 吗啉代 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮(156) ,
 N- (3- 吗啉代丙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(157) ,
 N- (3- (1H-咪唑-1-基) 丙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺
 (158) ,
 5- (2- 硝基苯基) -N- ((四氢呋喃-2-基) 甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺
 (159) ,
 N- (2- 甲氧基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(160) ,

(4-羟基哌啶-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-基) 甲酮(161),
(5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-基) (4- (哌啶-1-基) 苯基) 甲酮
(162),
4- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羰基) 哌嗪-1-羧酸乙酯(163),
N- 苄基-5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(164),
N- (4- (苄基氨基) 苟基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺
(165),
N- (4-甲氧基苄基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(166),
(4- (2- (二异丙基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎
唑-4-基) 甲酮(167),
(4- 异丙基哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) 甲酮
(168),
(4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) 甲
酮(169),
(5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) (4- (2- (吡咯烷-1-基) 乙基) 哌
嗪-1-基) 甲酮(170),
N- (3- (4- 甲基哌嗪-1-基) 丙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲
酰胺(171),
4- (2- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺基) 乙基) 哌嗪-1-羧酸
叔丁酯(172),
5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (哌啶-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺
(173),
(2- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺基) 乙基) 氨基甲酸叔丁
酯(174),
N- (4- 乙酰氨基苯基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(175),
N- (4- 羟基苯乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺(176),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (3- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺
(177),
(5- (3- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮(178),
(4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (3- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎
唑-4-基) 甲酮(179),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-甲酰胺
(180),
(5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮(181),
(4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎

唑-4-基)甲酮(182),

5-(2-氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(183),

(5-(2-氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-基**(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)甲酮(184),

5-(3-氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(185),

5-(4-氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(186),

5-(2-乙酰氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(187),

N-(2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-5-基**苯基)乙酰胺(188),

5-(3-乙酰氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(189),

N-(3-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-5-基**苯基)乙酰胺(190),

5-(4-乙酰氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(191),

N-(4-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-5-基**苯基)乙酰胺(192),

5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(193),

N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(4-(甲基硫基)苯基)-2-(4-三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(194),

5-(4-(甲基硫基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(195),

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(196),

N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(197),

N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(198),

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-苯基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(199),

N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(200),

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基)苯基) 噁唑-4-甲酰胺(201) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-甲酰胺(202) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-甲酰胺(203) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-甲酰胺(204) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-甲酰胺(205) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-甲酰胺(206) ,

(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基)苯基) 噎唑-4-基) 甲酮(207) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(208) ,

2- (3- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(209) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(210) ,

2- (3- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(211) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(212) ,

2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(213) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(214) ,

2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(215) ,

(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-基) 甲酮(216) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(217) ,

(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-基) 甲酮(218) ,

2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(219) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3- 氟苯基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(220) ,

2- (3- 氟苯基) N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(221) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3- 氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(222) ,

2- (3- 氟苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(223) ,

N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(224) ,
2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(225) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噁唑-4-甲酰胺(226) ,
2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(227) ,
(4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-基) 甲酮(228) ,
N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- (4-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(229) ,
2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (4-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(230) ,
2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(231) ,
2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(232) ,
2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(233) ,
2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(234) ,
2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(235) ,
2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(236) ,
2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(237) ,
2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(238) ,
4- (2- (2- (3,5-二氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺基)乙基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(239) ,
2- (3-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(240) ,
2- (3-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(241) ,
2- (3-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(242) ,
2- (3-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(243) ,
2- (4-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(244) ,
2- (4-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(245) ,
2- (4-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(246) ,
2- (4- (氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(247) ,
(2- (4-氯苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-基) (4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) 甲酮(248) ,

2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(249), 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(250),
2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(251),
2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(252),
2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(253),
2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- 2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(254),
2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(255),
2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(256),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(257),
N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(258),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(259),
N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(260),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- 苯基恶唑-4-甲酰胺(261),
2- (4- (二甲基氨基) 苟基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(262),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(263),
2- (4- (二甲基氨基) 苟基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(264),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(265),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(266),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(267),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(268),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(269),
2- (4- (叔丁基) 苟基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4-甲酰胺(270),
N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(271),
N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基恶唑-4-甲酰胺(272),

N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (273) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (274) ,

N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 硝基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (275) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- 硝基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (276) ,

N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (277) ,

N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (278) ,

2- (4- 环丙基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (279) ,

2- (4- 环丙基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (280) ,

5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (281) ,

N- (2- 氨基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (282) ,

2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (哌嗪-1-基) 乙基) 噻唑-4-甲酰胺 (283) ,

N- (2- (4- 乙酰基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (284) ,

N- (2- 乙酰氨基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (285) ,

N- (2- (4- 乙酰基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (286) ,

N- (2- (4- (甲基磺酰基) 哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (287) ,

N- (2- (甲基磺酰胺基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (288) ,

N- (2- 脲基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (289) ,

N- 甲基-5- (3- (甲基硫基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (290) ,

N- 乙基-5- (3- (甲基硫基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (291) ,

5- (3- (甲基硫基) 苟基) -N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (292) ,

N- (2- 甲氧基乙基) -5- (3- (甲基硫基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (293) ,

N- 乙基-5- 苟基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (294) ,

5- 苟基-N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (295) ,

N- 乙基-5- (2- 甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (296) ,

5- (2- 甲氧基苯基) -N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (297) ,

N-乙基-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(298),
5-(3-甲氧基苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(299),
N-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(300),
5-(4-甲氧基苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(301),
5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(302),
5-(3,5-二甲氧基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(303),
N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(304),
N-乙基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(305),
N-丙基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(306),
N-乙基-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(307),
N-丙基-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(308),
N-乙基-5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(309),
N-丙基-5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(310),
5-(3-氰基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(311),
N-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(312),
2-(3,5-二氟苯基)-N-乙基-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(313),
2-(3-氯苯基)-N-乙基-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(314),
2-(4-氰基苯基)-N-乙基-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(315),
N-乙基-2-(4-(甲基硫基)苯基)-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(316),
2-(4-(甲基硫基)苯基)-5-苯基-N-丙基**噁唑-4-甲酰胺**(317),
N-乙基-5-(3-羟基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(318),
5-(3-羟基苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(319),
N-乙基-5-(4-羟基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(320),
5-(3,4-二羟基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(321),
5-(3,5-二羟基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(322),
N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三羟基苯基)**噁唑-4-甲酰胺**(323),和
N-乙基-2-(4-羟基苯基)-5-苯基**噁唑-4-甲酰胺**(324)。

11. 药物组合物,其用于预防或治疗与IL-33相关的疾病,所述药物组合物包含权利要求1至10中任一项所述的**噁唑衍生物化合物**、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

12. 药物组合物,其用于预防或治疗变应性疾病,所述药物组合物包含权利要求1至10中任一项所述的**噁唑衍生物化合物**、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

13. 药物组合物,其用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病:一种或更多种变应性疾病,其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发

性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病；所述药物组合物包含权利要求1至10中任一项所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

14. 药物组合物，其包含权利要求1至10中任一项所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐以及可药用添加剂。

15. 食品组合物，其用于改善变应性疾病的症状，所述食品组合物包含权利要求1至10中任一项所述的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

用于预防或治疗变应性疾病的新的噁唑衍生物和含有所述衍生物的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的噁唑衍生物，并且更具体地，涉及对变应性疾病表现出预防或治疗作用的新的噁唑衍生物。

背景技术

[0002] 用于治疗变应性炎性疾病的支气管扩张剂或抗炎药物主要作为对症治疗，其可暂时有效缓解症状，但缺点是无法控制变应性疾病的潜在阶段，并因此无法根本地治疗疾病。环境性疾病(例如支气管哮喘、特应性皮炎和变应性鼻炎)被称为免疫性疾病，并且公知的是，Th2细胞在引发变态反应中发挥着关键作用。当CD4 T细胞受到淋巴细胞中的抗原刺激时，它们可以根据其同时识别的细胞因子分化成多种类型的Th细胞，并且如果其识别的细胞因子是2型细胞因子(例如胸腺基质淋巴蛋白(thymic stromal lymphoprotein, TSLP)或IL-4)，则这些细胞分化成Th2并引起变态反应。

[0003] 白介素-33(interleukin-33, IL-33)是主要由黏膜上皮细胞响应于多种外部刺激而产生的先天性细胞因子，并且已知在调节免疫应答(主要是Th2细胞介导的变态应答，例如哮喘)中发挥着重要作用。用于IL-33介导的信号转导的IL-33受体复合物由配体IL-33、配体结合受体ST2(IL-1R4)和信号转导器IL-1受体辅助蛋白(IL-1RAcP; IL-1R3)组成。IL-33的刺激导致产生Th2炎性细胞因子和趋化因子，其包括IL-4、IL-5、IL-6、IL-13和IL-8。在IL-33结合后，IL-33受体复合物通过IRAK(IL-1受体相关激酶)、TRAF6(TNF受体相关因子6)和/或MAPK激活下游信号传导系统中的分子(例如NF- κ B和AP-1)。总之，TSLP和IL-33是在Th2细胞分化中发挥重要作用的细胞因子，并且期望控制它们以对变应性疾病提供根本治疗。

[0004] 发明目的

[0005] 本发明要解决的问题是提供可用于治疗变应性疾病(例如哮喘或特应症)的新的噁唑衍生物。

[0006] 此外，本发明要解决的问题是提供用于制备新的噁唑衍生物的方法。

[0007] 此外，本发明要解决的问题是提供用于预防或治疗与IL-33相关的疾病的药物组合物，其包含新的噁唑衍生物作为活性成分。

[0008] 此外，本发明要解决的问题是提供用于预防或治疗变应性疾病的药物组合物，其包含新的噁唑衍生物作为活性成分。

[0009] 此外，本发明要解决的问题是提供用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的药物组合物：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病(Graves' disease)、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、免疫性血小板减少症、自

身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述药物组合物包含新的噁唑衍生物作为活性成分。

[0010] 此外，本发明要解决的问题是提供用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的方法：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述方法包括：向有此需要的对象施用新的噁唑衍生物。

[0011] 此外，本发明要解决的问题是提供新的噁唑衍生物在制备用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病中的用途：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病。

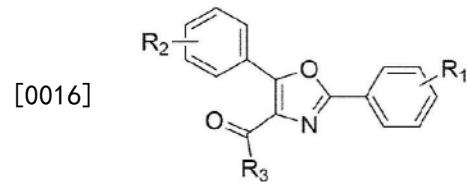
[0012] 此外，本发明要解决的问题是提供用于改善变应性疾病症状的食品组合物，其包含新的噁唑衍生物。

[0013] 本发明要解决的问题并不限于上述问题，并且本领域技术人员从下面的描述中可以清楚地理解未提及的其他技术问题。

发明内容

[0014] 为了解决上述问题，根据本发明的一个方面，提供了由下式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其中：

[0015] <式I>



[0017] 其中

[0018] R₁为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或1至2个环的C₅-C₁₂芳基，

[0019] R₁为单个或多个取代基，当存在多个取代基时其各自是独立的，

[0020] R₂为氢、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、乙酰基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或具有1至3个N的4至7元杂芳基，

[0021] R₂为单个或多个取代基，当存在多个取代基时其各自是独立的，

[0022] R₃为被Y取代或未被Y取代的X，

[0023] X为C₁-C₄烷氧基、氨基(-NH-)、C₅-C₇芳基或具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元非芳族杂环，

[0024] Y为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、羟基、COO、COO-烷基、C₅-C₇芳基、烷基

芳基、或具有1至2个N的5至7元芳族或非芳族杂环，

[0025] Y为被Z取代或未被Z取代的，

[0026] Z为C₁-C₆直链或支链烷基、C₁-C₄烷氧基、羟基、C₁-C₄卤代烷基、乙酰基、胍基、NR_aR_b、C₅-C₇芳基、烷氧基芳基、具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元芳族或非芳族杂环，

[0027] 其中R_a和R_b独立地为氢、C₁-C₄直链或支链烷基、乙酰基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基，

[0028] Z为被Q取代或未被Q取代的，

[0029] Q为C₁-C₆直链或支链烷基、羟基、卤素、乙酰基、硝基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基。

[0030] 根据本发明的另一个方面，提供了用于预防或治疗与IL-33相关的疾病的药物组合物，其包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

[0031] 根据本发明的另一个方面，提供了用于预防或治疗变应性疾病的药物组合物，其包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

[0032] 根据本发明的另一个方面，提供了用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的药物组合物：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述药物组合物包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

[0033] 根据本发明的另一个方面，提供了用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的方法：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述方法包括：向有此需要的对象施用由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

[0034] 根据本发明的另一个方面，提供了由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、溶剂合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的药物中的用途：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病。

[0035] 根据本发明的另一个方面，提供了用于改善变应性疾病症状的食品组合物，其包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

[0036] 技术效果

[0037] 根据本发明，发现本发明一个方面提供的新的噁唑衍生物对IL-33的胞内信号传

导表现出优异的抑制作用，并因此可以有利地用作预防或治疗变应性疾病（例如哮喘或过敏症）的药物组合物。

[0038] 本发明的作用不限于上述那些，而是应理解为包括可以从本发明的详细说明或权利要求书中描述的本发明组合物推断出所有作用。

附图说明

[0039] 图1示出了确定IL-33和IL-33受体(ST-2)结合的抑制的ELISA测定的概述。

[0040] 图2是确定化合物294的IC₅₀值的剂量-响应曲线。

[0041] 图3是化合物294在肥大细胞系中的EC₅₀值的剂量-响应曲线。

[0042] 图4示出了本发明化合物在HDM和卵白蛋白诱导的哮喘动物模型中的抗哮喘活性（嗜酸性粒细胞减少作用）。

具体实施方式

[0043] 本发明提供了由下式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐，其中：

[0044] <式I>



[0046] 其中

[0047] R₁为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或1至2个环的C₅-C₁₂芳基，

[0048] R₁为单个或多个取代基，当存在多个取代基时其各自是独立的，

[0049] R₂为氢、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、乙酰基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或具有1至3个N的4至7元杂芳基，

[0050] R₂为单个或多个取代基，当存在多个取代基时其各自是独立的，

[0051] R₃为被Y取代或未被Y取代的X，

[0052] X为C₁-C₄烷氧基、氨基(-NH-)、C₅-C₇芳基或具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元非芳族杂环，

[0053] Y为氢、C₁-C₆直链或支链烷基、C₃-C₆环烷基、羟基、COO、COO-烷基、C₅-C₇芳基、烷基芳基、或具有1至2个N的5至7元芳族或非芳族杂环，

[0054] Y为被Z取代或未被Z取代的，

[0055] Z为C₁-C₆直链或支链烷基、C₁-C₄烷氧基、羟基、C₁-C₄卤代烷基、乙酰基、胍基、NR_aR_b、C₅-C₇芳基、烷氧基芳基、具有1至2个选自N和O的杂原子的5至7元芳族或非芳族杂环，

[0056] 其中R_a和R_b独立地为氢、C₁-C₄直链或支链烷基、乙酰基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基，

- [0057] Z为被Q取代或未被Q取代的,
- [0058] Q为C₁-C₆直链或支链烷基、羟基、卤素、乙酰基、硝基、C₁-C₄烷基磺酰基或C₁-C₆烷氧基羰基。
- [0059] 除非特别限定,否则本说明书在限定式I化合物时使用下以下定义。
- [0060] 术语“烷基”是指直链或支链烃基,并且可包括单键、双键或三键,优选C₁-C₁₀烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、乙炔、乙烯基、三氟甲基。
- [0061] 术语“环烷基”是指部分或完全饱和的单环或稠环烃,优选C₃-C₁₀环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环己烯基。
- [0062] 除非另有定义,否则术语“烷氧基”意指具有1至10个碳原子的烷基氧基。
- [0063] 术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。
- [0064] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”意指被一个或更多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。
- [0065] 术语“杂原子”意指N、O或S。
- [0066] 术语“芳基”意指芳烃,其包括多环芳族环系统,其中碳环芳族环或杂芳基环与一个或更多个其他环,优选C₅-C₁₂芳基,更优选C₅-C₁₀芳基稠合。例如,芳基包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基等。
- [0067] 术语“杂芳基”或“芳族杂环”意指形成单环或稠合环的3至12元,更优选5至10元芳烃,所述环包含一个或更多个选自N、O和S的杂原子作为环原子并且可以与苯并或C₃-C₈环烷基稠合。例如,杂芳基包括但不限于吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、异噁二唑基、四唑基、吲哚基、吲唑基、异吲唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基等。
- [0068] 术语“非芳族杂环”意指包含一个或更多个选自N、O和S的杂原子作为环原子的非芳族碳环。该环可以是5、6、7或8元环和/或与另一个环(例如环烷基或芳族环)稠合。
- [0069] 芳基烷基、烷基芳基和杂芳基烷基是指通过结合如上所限定的芳基与烷基或者杂芳基与烷基形成的基团,并且包括例如苄基、噻吩甲基、嘧啶甲基等,但不限于此。
- [0070] 在一个实施方案中,R₁可以为氢、丁基、环丙基、甲氧基、F、Cl、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b、苯基或萘基,其中R_a和R_b可以独立地为氢、甲基、乙酰基或丁氧基羰基。
- [0071] 在一个实施方案中,R₂可以为氢、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、羟基、氰基、硝基、NR_aR_b或吡啶基,其中R_a和R_b可以独立地为氢、乙酰基或甲基磺酰基。
- [0072] 在一个实施方案中,X可以为乙氧基、氨基(-NH-)、苯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代。
- [0073] 在一个实施方案中,Y可以为氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、羟基、COO、COO-乙基、苯基、苄基、哌啶基或吡啶基。
- [0074] 在一个实施方案中,Z可以为乙基、甲氧基、羟基、三氟甲基、乙酰基、胍基、NR_aR_b、苯

基、苄基氨基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、咪唑基或吡啶基，其中R_a和R_b可以独立地为氢、甲基、乙基、丙基、乙酰基、甲基磺酰基或丁氧基羰基。

[0075] 根据本发明的噁唑衍生物化合物的代表性实例如下：

- [0076] 5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(27),
- [0077] 5-(2-硝基苯基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(28),
- [0078] 5-苯基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(29),
- [0079] 5-(2-硝基苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(30),
- [0080] 5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(31),
- [0081] 5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(32),
- [0082] 5-(3-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(33),
- [0083] 5-(4-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(34),
- [0084] 5-(2-乙酰氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(35),
- [0085] 5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(36),
- [0086] 5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(37),
- [0087] 5-(3-乙酰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(38),
- [0088] 5-(4-乙酰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(39),
- [0089] 5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(40),
- [0090] 5-(4-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(41),
- [0091] 5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(42),
- [0092] 5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(43),
- [0093] 5-(2-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(44),
- [0094] 5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(45),
- [0095] 5-(4-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(46),
- [0096] 5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(47),
- [0097] 5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(48),
- [0098] 2-(4-三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(49),
- [0099] 5-(2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(50),
- [0100] 5-(3-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(51),
- [0101] 5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(52),
- [0102] 5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(53),
- [0103] 5-(2-氰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(54),

- [0104] 5- (3-氰基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(55) ,
- [0105] 5- 苯基-2- (3- (三氟甲氧基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(56) ,
- [0106] 5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(57) ,
- [0107] 5- 苟基-2- (4- (三氟甲氧基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(58) ,
- [0108] 5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(59) ,
- [0109] 2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(60) ,
- [0110] 2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(61) ,
- [0111] 2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(62) ,
- [0112] 2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(63) ,
- [0113] 2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(64) ,
- [0114] 2- (3- 氟苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(65) ,
- [0115] 2- (3- 氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(66) ,
- [0116] 2- (4- 氟苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(67) ,
- [0117] 2- (4- 氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(68) ,
- [0118] 2- (4- 氟苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(69) ,
- [0119] 2- (3,4- 二氟苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(70) ,
- [0120] 2- (3,4- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(71) ,
- [0121] 2- (3,4- 二氟苯基) -5- (4- (甲基硫基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(72) ,
- [0122] 2- (3,5- 二氟苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(73) ,
- [0123] 2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(74) ,
- [0124] 2- (3- 氯苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(75) ,
- [0125] 2- (3- 氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(76) ,
- [0126] 2- (4- 氯苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(77) ,
- [0127] 2- (4- 氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(78) ,
- [0128] 2- (4- 氰基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(79) ,
- [0129] 2- (4- 氰基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(80) ,
- [0130] 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(81) ,
- [0131] 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(82) ,
- [0132] 2- (萘-2-基) -5- 苟基 噻唑-4-羧酸乙酯(83) ,
- [0133] 2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(84) ,

- [0134] 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4- 羧酸乙酯(85) ,
- [0135] 2- (4- (二甲基氨基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(86) ,
- [0136] 2- (4- (叔丁基) 苟基) -5- 苟基噁唑-4- 羧酸乙酯(87) ,
- [0137] 2- (4- (叔丁基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(88) ,
- [0138] 2- (4- (叔丁基) 苟基) -5- (4- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(89) ,
- [0139] 2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基噁唑-4- 羧酸乙酯(90) ,
- [0140] 2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(91) ,
- [0141] 5- (3- 甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(92) ,
- [0142] 5- (4- 甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(93) ,
- [0143] 2- (4- 硝基苯基) -5- 苟基噁唑-4- 羧酸乙酯(94) ,
- [0144] 5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(95) ,
- [0145] 2- (4- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 苟基) -5- (3- (甲基硫基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(96) ,
- [0146] 2- (4- 环丙基苯基) -5- 苟基噁唑-4- 羧酸乙酯(97) ,
- [0147] 2- (4- 氯-3- (三氟甲基) 苟基) -5- 苟基噁唑-4- 羧酸乙酯(98) ,
- [0148] 5- (2- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(99) ,
- [0149] 5- (3- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(100) ,
- [0150] 5- (4- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噁唑-4- 羧酸乙酯(101) ,
- [0151] 5- (4- 氨基苯基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(102) ,
- [0152] 5- (3- (甲基亚磺酰基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(103) ,
- [0153] 5- (4- (甲基亚磺酰基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(104) ,
- [0154] 2- (4- 氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(105) ,
- [0155] 5- (3- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(106) ,
- [0156] 5- (4- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(107) ,
- [0157] 5- (3- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(108) ,
- [0158] 5- (4- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(109) ,
- [0159] 5- (4- (N- 乙酰基乙酰氨基) 苟基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(110) ,
- [0160] 5- (4- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (叔丁基) 苟基) 噎唑-4- 羧酸乙酯(111) ,

- [0161] 2- (4-乙酰氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(112) ,
- [0162] 5- (4- (甲基磺酰胺基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-羧酸乙酯(113) ,
- [0163] N- (2-二甲基氨基) 乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(114) ,
- [0164] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(115) ,
- [0165] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮(116) ,
- [0166] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基-2- (2- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(117) ,
- [0167] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基-2- (2- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(118) ,
- [0168] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (2- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(119) ,
- [0169] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (2- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(120) ,
- [0170] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基-2- (3- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(121) ,
- [0171] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基-2- (3- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(122) ,
- [0172] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(123) ,
- [0173] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(124) ,
- [0174] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮(125) ,
- [0175] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(126) ,
- [0176] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(127) ,
- [0177] N- (2- (4-乙酰氨基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基-2- (2- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(128) ,
- [0178] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) -5- 苟基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-基) 甲酮(129) ,
- [0179] N- (4-羟基苯乙基) -5- 苟基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺(130) ,
- [0180] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲

酰胺(131) ,

[0181] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋 咪-4- 基) (哌嗪-1- 基) 甲酮(132) ,

[0182] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋 咪-4- 基) 甲酮(133) ,

[0183] (4- (2- 甲氧基苯基) 哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋 咪-4- 基) 甲酮(134) ,

[0184] 4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋 咪-4- 羰基) 哌嗪-1- 羧酸乙酯(135) ,

[0185] 4- 硝基苯基4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 羰基) 哌嗪-1- 羧酸酯(136) ,

[0186] 2- (二甲基氨基) 乙基4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 羰基) 哌嗪-1- 羧酸酯(137) ,

[0187] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 基) (吡咯烷-1- 基) 甲酮(138) ,

[0188] 5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (吡咯烷-1- 基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(139) ,

[0189] 5- (2- 硝基苯基) -N- (3- (吡咯烷-1- 基) 丙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(140) ,

[0190] 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-4- 基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(141) ,

[0191] 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-3- 基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(142) ,

[0192] 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-2- 基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(143) ,

[0193] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 基) (哌啶-1- 基) 甲酮(144) ,

[0194] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 基) (4- 苟基哌啶-1- 基) 甲酮(145) ,

[0195] (4- 环丙基哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 基) 甲酮(146) ,

[0196] N- (4- 乙酰基苯基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(147) ,

[0197] 5- (2- 硝基苯基) -N- (4- (三氟甲基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(148) ,

[0198] N- (4- 氟苯乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4- 甲酰胺(149) ,

- [0199] (4- (3- (二甲基氨基)丙基)哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) 甲酮(150) ,
- [0200] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) (4- (2- (哌啶-1-基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲酮(151) ,
- [0201] (4- (2- 吗啉代乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(152) ,
- [0202] N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(153) ,
- [0203] (4- (2- (二乙基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(154) ,
- [0204] (4- 甲基哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(155) ,
- [0205] 吗啉代 (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(156) ,
- [0206] N- (3- 吗啉代丙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(157) ,
- [0207] N- (3- (1H- 咪唑-1-基) 丙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(158) ,
- [0208] 5- (2- 硝基苯基) -N- ((四氢呋喃-2-基) 甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(159) ,
- [0209] N- (2- 甲氧基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(160) ,
- [0210] (4- 羟基哌啶-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(161) ,
- [0211] (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) (4- (哌啶-1-基) 苟基) 甲酮(162) ,
- [0212] 4- (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-羰基) 哌嗪-1-羧酸乙酯(163) ,
- [0213] N- 苄基-5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(164) ,
- [0214] N- (4- (苄基氧基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(165) ,
- [0215] N- (4- 甲氧基苄基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-甲酰胺(166) ,
- [0216] (4- (2- (二异丙基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 哌唑-4-基) 甲酮(167) ,

- [0217] (4-异丙基哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) 甲酮(168) ,
- [0218] (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) 甲酮(169) ,
- [0219] (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) (4- (2- (吡咯烷-1-基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲酮(170) ,
- [0220] N- (3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(171) ,
- [0221] 4- (2- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺基) 乙基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(172) ,
- [0222] 5- (2-硝基苯基) -N- (2- (哌啶-1-基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(173) ,
- [0223] (2- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯(174) ,
- [0224] N- (4-乙酰氨基苯基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(175) ,
- [0225] N- (4-羟基苯乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(176) ,
- [0226] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (3-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(177) ,
- [0227] (5- (3-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮(178) ,
- [0228] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (3-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) 甲酮(179) ,
- [0229] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (4-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(180) ,
- [0230] (5- (4-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮(181) ,
- [0231] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (4-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) 甲酮(182) ,
- [0232] 5- (2-氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺(183) ,
- [0233] (5- (2-氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-基) (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲酮(184) ,
- [0234] 5- (3-氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲

酰胺(185) ,

[0235] 5- (4-氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋 咪-4-甲酰胺(186) ,

[0236] 5- (2-乙酰氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(187) ,

[0237] N- (2- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 呋 咪-1-羰基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-5-基) 苟基) 乙酰胺(188) ,

[0238] 5- (3-乙酰氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(189) ,

[0239] N- (3- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 呋 咪-1-羰基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-5-基) 苟基) 乙酰胺(190) ,

[0240] 5- (4-乙酰氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(191) ,

[0241] N- (4- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 呋 咪-1-羰基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-5-基) 苟基) 乙酰胺(192) ,

[0242] 5- (4- (甲基磺酰基) 苟基) -N- (吡啶-3-基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(193) ,

[0243] N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (4- (甲基硫基) 苟基) -2- (4-三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(194) ,

[0244] 5- (4- (甲基硫基) 苟基) -N- (吡啶-3-基甲基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(195) ,

[0245] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (吡啶-3-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(196) ,

[0246] N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (吡啶-3-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(197) ,

[0247] N- (2- (4-乙酰基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (3-甲氧基 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(198) ,

[0248] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苟基-2- (3- (三氟甲氧基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(199) ,

[0249] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苟基-2- (3- (三氟甲氧基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(200) ,

[0250] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2-硝基 苟基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苟基) 呋 咪-4-甲酰胺(201) ,

- [0251] N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (202) ,
- [0252] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基- 2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (203) ,
- [0253] N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- 苯基- 2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (204) ,
- [0254] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (205) ,
- [0255] N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (206) ,
- [0256] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪- 1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 哌唑- 4- 基) 甲酮 (207) ,
- [0257] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苯基 哌唑- 4- 甲酰胺 (208) ,
- [0258] 2- (3- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- 苯基 哌唑- 4- 甲酰胺 (209) ,
- [0259] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (210) ,
- [0260] 2- (3- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (211) ,
- [0261] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苯基 哌唑- 4- 甲酰胺 (212) ,
- [0262] 2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- 苯基 哌唑- 4- 甲酰胺 (213) ,
- [0263] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (214) ,
- [0264] 2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (215) ,
- [0265] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪- 1- 基) (2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑- 4- 基) 甲酮 (216) ,
- [0266] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲酰胺 (217) ,
- [0267] (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪- 1- 基) (2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 哌唑- 4- 基) 甲酮 (218) ,
- [0268] 2- (4- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -5- (4- 硝基苯基) 哌唑- 4- 甲

酰胺(219) ,

[0269] N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3-氟苯基) -5- 苯基 噁唑-4-甲酰胺(220) ,

[0270] 2- (3-氟苯基) N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(221) ,

[0271] N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (3-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(222) ,

[0272] 2- (3-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(223) ,

[0273] N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(224) ,

[0274] 2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(225) ,

[0275] N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(226) ,

[0276] 2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(227) ,

[0277] (4- (2- (二甲基氨基)乙基) 哌嗪-1-基) (2- (4-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-基) 甲酮(228) ,

[0278] N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4-氟苯基) -5- (4-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(229) ,

[0279] 2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (4-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(230) ,

[0280] 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(231) ,

[0281] 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(232) ,

[0282] 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(233) ,

[0283] 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(234) ,

[0284] 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(235) ,

[0285] 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(236) ,

[0286] 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(237) ,

[0287] 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(238) ,

- [0288] 4- (2- (2- (3,5-二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4-甲酰胺基) 乙基) 味嗪-1-羧酸叔丁酯(239) ,
- [0289] 2- (3-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(240) ,
- [0290] 2- (3-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(241) ,
- [0291] 2- (3-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(242) ,
- [0292] 2- (3-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(243) ,
- [0293] 2- (4-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(244) ,
- [0294] 2- (4-氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(245) ,
- [0295] 2- (4-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(246) ,
- [0296] 2- (4- (氯苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(247) ,
- [0297] (2- (4-氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-基) (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 味嗪-1-基) 甲酮(248) ,
- [0298] 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(249) , 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(250) ,
- [0299] 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(251) ,
- [0300] 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(252) ,
- [0301] 2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(253) ,
- [0302] 2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- 2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(254) ,
- [0303] 2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(255) ,
- [0304] 2- ([1,1' -联苯基]-4-基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(256) ,
- [0305] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(257) ,
- [0306] N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- 苯基 噎唑-4-甲酰胺(258) , N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(259) ,

- [0307] N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (萘-2- 基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (260) ,
- [0308] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (261) ,
- [0309] 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (262) ,
- [0310] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (263) ,
- [0311] 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (264) ,
- [0312] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (265) ,
- [0313] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (266) ,
- [0314] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (267) ,
- [0315] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (268) ,
- [0316] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (269) ,
- [0317] 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (270) ,
- [0318] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- 苯基 哌唑-4- 甲酰胺 (271) ,
- [0319] N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基 哌唑-4- 甲酰胺 (272) ,
- [0320] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (273) ,
- [0321] N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- (2- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (274) ,
- [0322] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 硝基苯基) -5- 苟基 哌唑-4- 甲酰胺 (275) , N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (4- 硝基苯基) -5- 苟基 哌唑-4- 甲酰胺 (276) ,
- [0323] N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰胺 (277) ,
- [0324] N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- 硝基苯基) 哌唑-4- 甲酰

胺(278) ,

[0325] 2- (4- 环丙基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基噁唑-4- 甲酰胺(279) ,

[0326] 2- (4- 环丙基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基噁唑-4- 甲酰胺(280) ,

[0327] 5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4- 甲酰胺(281) ,

[0328] N- (2- 氨基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4- 甲酰胺(282) ,

[0329] 2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) -N- (2- (哌嗪-1- 基) 乙基) 噁唑-4- 甲酰胺(283) ,

[0330] N- (2- (4- 乙酰基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(284) ,

[0331] N- (2- 乙酰氨基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(285) ,

[0332] N- (2- (4- 乙酰基哌嗪-1- 基) 乙基) -2- (3,5- 二氟苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(286) ,

[0333] N- (2- (4- (甲基磺酰基) 哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(287) ,

[0334] N- (2- (甲基磺酰胺基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(288) ,

[0335] N- (2- 脲基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(289) ,

[0336] N- 甲基-5- (3- (甲基硫基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(290) ,

[0337] N- 乙基-5- (3- (甲基硫基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(291) ,

[0338] 5- (3- (甲基硫基) 苯基) -N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(292) ,

[0339] N- (2- 甲氧基乙基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(293) ,

[0340] N- 乙基-5- 苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(294) ,

[0341] 5- 苯基-N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(295) ,

[0342] N- 乙基-5- (2- 甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(296) ,

[0343] 5- (2- 甲氧基苯基) -N- 丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(297) ,

[0344] N- 乙基-5- (3- 甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4- 甲酰胺(298) ,

- [0345] 5- (3- 甲氧基苯基) -N-丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (299) ,
- [0346] N-乙基-5- (4- 甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (300) ,
- [0347] 5- (4- 甲氧基苯基) -N-丙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (301) ,
- [0348] 5- (3,4- 二甲氧基苯基) -N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (302) ,
- [0349] 5- (3,5- 二甲氧基苯基) -N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (303) ,
- [0350] N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) -5- (3,4,5- 三甲氧基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (304) ,
- [0351] N-乙基-5- (2- (三氟甲氧基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (305) ,
- [0352] N-丙基-5- (2- (三氟甲氧基) 苟基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (306) ,
- [0353] N-乙基-5- (吡啶-3-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (307) ,
- [0354] N-丙基-5- (吡啶-3-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (308) ,
- [0355] N-乙基-5- (吡啶-4-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (309) ,
- [0356] N-丙基-5- (吡啶-4-基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (310) ,
- [0357] 5- (3- 氰基苯基) -N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (311) ,
- [0358] N-乙基-2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (312) ,
- [0359] 2- (3,5- 二氟苯基) -N-乙基-5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (313) ,
- [0360] 2- (3- 氯苯基) -N-乙基-5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (314) ,
- [0361] 2- (4- 氯基苯基) -N-乙基-5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (315) ,
- [0362] N-乙基-2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (316) ,
- [0363] 2- (4- (甲基硫基) 苟基) -5- 苟基 -N-丙基 噻唑-4-甲酰胺 (317) ,
- [0364] N-乙基-5- (3- 羟基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (318) ,
- [0365] 5- (3- 羟基苯基) -N-丙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (319) ,
- [0366] N-乙基-5- (4- 羟基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (320) ,
- [0367] 5- (3,4- 二羟基苯基) -N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (321) ,
- [0368] 5- (3,5- 二羟基苯基) -N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) 噻唑-4-甲酰胺 (322) ,
- [0369] N-乙基-2- (4- (三氟甲基) 苟基) -5- (3,4,5- 三羟基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (323) ,
和
- [0370] N-乙基-2- (4- 羟基苯基) -5- 苟基 噻唑-4-甲酰胺 (324) 。

[0371] 根据本发明的由式I表示的化合物可以以前药、水合物、溶剂合物和可药用盐的形式制备和使用,以增强体内吸收或提高溶解度,因此前药、水合物、溶剂合物和可药用盐也在本发明的范围内。

[0372] 术语“前药”是指在体内转化为原药物的物质。通常使用前药,因为在一些情况下,其比原药物更容易施用。例如,其通过经口施用可以是生物可利用的,而原药物可能不是。在药物组合物中前药还可具有比原药物提高的溶解度。例如,前药可以是根据本发明的化合物的体内可水解的酯及其可药用盐。前药的另一个实例可以是短肽(聚氨基酸),其中肽与酸性基团偶联,所述酸性基团被代谢地转化以显示活性位点。

[0373] 术语“水合物”是指本发明的化合物或其盐,其包含化学计量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的水。

[0374] 术语“溶剂合物”是指本发明的化合物或其盐,其包含化学计量或非化学计量量的通过非共价分子间力结合的溶剂。因此,优选的溶剂包括挥发性、无毒和/或适合于向人施用的溶剂。

[0375] 术语“异构体”是指具有相同化学式或分子式但结构或空间不同的本发明化合物或其盐。这样的异构体包括结构异构体(例如互变异构体)和立体异构体(例如具有不对称碳中心的R或S异构体和几何异构体(反式,顺式))二者。所有这些异构体及其混合物也包括在本发明的范围内。

[0376] 术语“可药用盐”是指化合物的盐形式,其不会对施用该化合物的生物体造成严重刺激,并且不会损害该化合物的生物活性和物理特性。可药用盐包括由含有可药用阴离子并形成无毒的酸加成盐的酸形成的酸加成盐,所述酸例如:无机酸,例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸、碘化氢等;有机碳酸,例如酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、苹果酸、水杨酸等;磺酸,例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。例如,可药用羧酸盐包括由锂、钠、钾、钙、镁等形成的金属盐或碱土金属盐;氨基酸盐,例如赖氨酸、精氨酸、胍等;有机盐,例如二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟基甲基)甲胺、二乙醇胺、胆碱和三乙胺等。根据本发明的式I化合物还可通过常规方法转化成其盐。

[0377] 本发明的式I恶唑衍生物可根据以下方案1至方案5来合成。在使用桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction)合成其中恶唑环的C2处的胺基团被氯基团代替的化合物(2)之后,使用Suzuki-Miyaura交叉偶联反应合成其中具有在邻位、间位和对位处取代的多种官能团的苯环被引入至恶唑的C2的化合物(3至26)(参见方案1)。随后,经由在恶唑的C5上的Heck反应,通过引入被多种官能团取代的苯环来合成化合物(27至113)(参见方案2)。在碱性条件下在恶唑的C4处水解羧酸乙酯之后通过酰胺偶联合成化合物(114至280)(参见方案3)。

[0378] 方案1至5作为用于合成本发明式I化合物的过程来示例,并且用于合成这些方案1至5的过程并不旨在限制用于制备根据本发明的式I化合物的方法。明显的是,用于合成方案1至方案5的过程仅是示例性的,并且本领域技术人员可以根据具体的取代基容易地进行修改。

[0379] 本发明还提供了用于预防或治疗与IL-33相关的疾病的药物组合物,其包含由上

式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

[0380] 本发明还提供了用于预防或治疗变应性疾病的药物组合物，其包含上述式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐作为活性成分。

[0381] 本发明还提供了用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的药物组合物：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述药物组合物包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

[0382] 本发明还提供了用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的方法：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病，所述方法包括：向有此需要的对象施用由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

[0383] 本发明还提供了由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、溶剂合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗一种或更多种选自以下的疾病的药物中的用途：一种或更多种变应性疾病，其选自哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、变应性接触性皮炎、特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹和过敏反应；一种或更多种自身免疫病，其选自格雷夫病、干燥综合征、免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、炎性肠病和原发性胆汁性胆管炎；以及慢性阻塞性肺疾病。

[0384] 本发明还提供了用于改善变应性疾病症状的膳食补充剂组合物，其包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐。

[0385] 本发明还提供了药物组合物，其包含由上式I表示的噁唑衍生物化合物、其水合物、其溶剂合物或其可药用盐以及可药用添加剂。

[0386] 添加剂可包括可药用载体或稀释剂，其各自均可以根据常规方法以经口制剂形式配制，所述经口制剂形式例如散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂、气雾剂、表面剂(topicals)、栓剂和无菌可注射溶液剂。

[0387] 可药用载体包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、阿拉伯胶、藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油等。其还包括稀释剂或赋形剂，例如填料、填充剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂和表面活性剂。经口固体剂型包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂等，其可包括至少一种赋形剂例如淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖、明胶等，并且可包括润滑剂例如硬脂酸镁和滑石。经口液体制剂可包括混悬剂、经口溶液剂、乳剂、糖浆剂等，并且可包括稀释剂(例如水和液体石蜡)、润湿剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂等。肠胃外制剂包括无菌水溶液剂、非水溶剂、混悬剂、乳剂、乳膏剂、冻干制剂和栓剂；非水溶剂和混悬剂包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)和可注射酯(例如乙

醇酯)。栓剂的基质可以是witepsol、聚乙二醇、吐温61、可可胶、月桂胶、甘油明胶等。

[0388] 本发明的药物组合物中活性成分的剂量取决于患者的病症和体重、疾病的程度、活性成分的剂型、施用途径和持续时间，并且可根据患者适当地调整。例如，活性成分可以以每天0.0001至1000mg/kg、优选0.01至100mg/kg的剂量施用，并且该剂量可以每天一次或每天分多个剂量施用。此外，基于组合物的总重量，本发明的药物组合物可包含按重量计0.001%至90%的活性成分。

[0389] 本发明的药物组合物可通过多种途径施用于哺乳动物，例如大鼠、小鼠、家畜和人，例如经口、通过真皮、腹膜内、经直肠或静脉内、肌内、皮下、子宫内硬膜或脑室内注射。

[0390] 在下文中，用合成例、实施例和实验例更详细的描述了本公开内容。然而，以下合成例、实施例和实验例旨在举例说明本发明，并且本发明的范围不限于此。

[0391] 合成例1. 噻唑化合物的合成

[0392] (1) 合成反应的总结

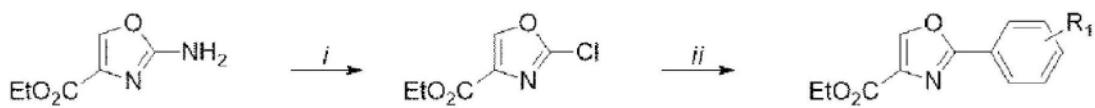
[0393] 本发明的噻唑衍生物根据以下方案1至5来合成。通过使用桑德迈尔反应用氯基团代替噻唑环C2处的氨基团来合成化合物2。使用Suzuki-Miyaura交叉偶联反应，通过在噻唑的C2的邻位、间位和对位引入具有多种官能团取代的苯环来合成化合物3至26(参见方案1)。

[0394] 通过Heck反应在噻唑的C5处引入被多种官能团取代的苯环来合成化合物27至113(参见方案2)。在碱性条件下，羧酸乙酯在噻唑的C4处水解之后，通过酰胺偶联合成最终化合物114至280(参见方案3)。

[0395] (2) 材料和方法

[0396] 反应中使用的所有化学品和溶剂均购自Sigma-Aldrich、TCI和Acros，并且无需进一步纯化即可使用。出于检测目的，通过在具有硅胶60F₂₅₄的预涂覆硅胶板(Merck；Darmstadt, Germany)上进行薄层色谱(thin-layer chromatography, TLC)来监测反应进程，并通过UV254光和/或KMnO₄染色进行可视化。在硅胶上进行柱色谱(硅胶60;230至400目ASTM, Merck, Darmstadt, Germany)。核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)谱在室温下在Bruker UltraShield 600MHz Plus(¹H, 600MHz; ¹³C, 150MHz)波谱仪上进行记录。所有化学位移均以四甲基硅烷($\delta=0$)的百万分之一(parts per million, ppm)计来报告，并相对于其中分析样品的溶剂进行测量(CDC₃:对于¹H NMR δ 为7.26,对于¹³C NMR δ 为77.0; MeOD:对于¹H NMR δ 为3.31,对于¹³C NMR δ 为 δ 49.0; DMSO-d₆:对于¹H NMR为2.50,对于¹³C NMR δ 为39.5)。¹H NMR位移值以以下形式进行报告:化学位移(δ)、相应的积分、多重性(s=单峰、br=宽峰、d=双重峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、dd=双重双峰、td=双重三峰, qd=双重四峰)、耦合常数(J,以Hz计)和分配。高分辨率质谱(high resolution mass spectra, HRMS)在Agilent 6530精确质量Q-TOF LC/MS波谱仪上进行记录。

[0397] <方案1>



1

2

- 3: $R_1 = H$ (90% 产率)
 - 4: $R_1 = o\text{-CF}_3$ (58% 产率)
 - 5: $R_1 = m\text{-CF}_3$ (82% 产率)
 - 6: $R_1 = p\text{-CF}_3$ (73% 产率)
 - 7: $R_1 = m\text{-OCF}_3$ (86% 产率)
 - 8: $R_1 = p\text{-OCF}_3$ (89% 产率)
 - 9: $R_1 = m\text{-OCH}_3$ (96% 产率)
 - 10: $R_1 = p\text{-OCH}_3$ (96% 产率)
 - 11: $R_1 = m\text{-F}$ (80% 产率)
 - 12: $R_1 = p\text{-F}$ (90% 产率)
 - 13: $R_1 = 3,4\text{-dif}$ (76% 产率)
 - 14: $R_1 = 3,5\text{-dif}$ (70% 产率)
 - 15: $R_1 = m\text{-Cl}$ (77% 产率)
 - 16: $R_1 = p\text{-Cl}$ (66% 产率)
 - 17: $R_1 = p\text{-CN}$ (47% 产率)
 - 18: $R_1 = \text{苯基}$ (75% 产率)
 - 19: $R_1 = \text{萘}$ (83% 产率)
 - 20: $R_1 = p\text{-N(CH}_3)_2$ (92% 产率)
 - 21: $R_1 = p\text{-tBu}$ (98% 产率)
 - 22: $R_1 = p\text{-SCH}_3$ (87% 产率)
 - 23: $R_1 = p\text{-NO}_2$ (90% 产率)
 - 24: $R_1 = p\text{-NHBoc}$ (90% 产率)
 - 25: $R_1 = p\text{-环丙基}$ (90% 产率)
 - 26: $R_1 = 3\text{-CF}_3, 4\text{-Cl}$ (14% 产率)

〔0398〕

[0399] [试剂和条件: i) $t\text{-BuONO}$, CuCl_2 , 乙腈, 80°C , 6小时; ii) 适当的硼酸, 2M K_2CO_3 , 甲苯, 90°C , 12小时。]

[0400] (3) 2-氯噁唑-4-羧酸乙酯的合成(2)

[0401] 在60℃下,将2-氨基𫫇唑-4-羧酸乙酯(5.0g,32mmol)分批添加至亚硝酸叔丁酯(5.7mL,48mmol)和氯化铜(II)(6.5g,48mmol)在乙腈(150mL)中的溶液。然后将反应混合物在80℃下搅拌6小时(直至通过TLC的起始物质消失)。将反应混合物倒入冰和浓HCl的混合物中并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗制产物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂O,7:1至4:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为白色固体的化合物2(3.69g,66%)。

¹H NMR (300

[0402] MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 176.1 [M + H]⁺.

[0403] 所有波谱数据与之前报道的那些完全一致。

[0404] 合成例2. 用于合成2-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(3)的Suzuki偶联的典型程序

[0405] 2-氯𫫇唑-4-羧酸乙酯(1.0g,5.69mmol)(化合物2)、苯基硼酸(1.04g,8.54mmol,1.5当量)和四(三苯基膦)钯(0)(806mg,0.28mmol,0.05当量)溶解于甲苯(40mL)中,并随后在室温下添加2.0M碳酸钾溶液(4.0mL,8.0mmol)。将反应混合物在氩气氛下在80℃下加热12小时。将反应混合物冷却至室温,添加水和3N HCl,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗

涤,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗制产物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂O,5:1至2:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为白色固体的化合物3(1.11g,90%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H),

[0406] 8.12 (dd, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0407] 化合物4至26使用类似于针对化合物3所述的方法进行制备。

[0408] 合成例3. 2- (2- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(4)

[0409] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3- (三氟甲基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以58%产率获得作为白色固体的该化合物。

[0410] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0411] 合成例4. 2- (3- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(5)

[0412] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3- (三氟甲基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以82%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (d,

[0413] *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0414] 合成例5. 2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(6)

[0415] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- (三氟甲基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以73%产率获得作为白色固体的该化合物。

[0416] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0417] 合成例6. 2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(7)

[0418] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3- (三氟甲氧基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以86%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s,

[0419] 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0420] 合成例7. 2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(8)

[0421] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- (三氟甲氧基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以89%产率获得作为白色固体的该化合物。

[0422] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0423] 合成例8. 2- (3- 甲氧基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(9)

[0424] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3- 甲氧基苯基硼酸代替苯基硼酸,以

96%产率获得作为白色针状晶体的该化合物。

[0425] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0426] 合成例9. 2- (4-甲氧基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(10)

[0427] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-甲氧基苯基硼酸代替苯基硼酸,以96%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0428] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0429] 合成例10. 2- (3-氟苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(11)

[0430] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3-氟苯基硼酸代替苯基硼酸,以80%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0431] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.20 (td, $J = 8.4$ Hz 和 $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0432] 合成例11. 2- (4-氟苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(12)

[0433] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-氟苯基硼酸代替苯基硼酸,以90%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0434] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 5.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0435] 合成例12. 2- (3,4-二氟苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(13)

[0436] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3,4-二氟苯基硼酸代替苯基硼酸,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0437] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0438] 合成例13. 2- (3,5-二氟苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(14)

[0439] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时3,5-二氟苯基硼酸代替苯基硼酸,以70%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0440] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0441] 合成例14. 2- (3-氯苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(15)

[0442] 按照针对合成3所述的相同程序,同时3-氯苯基硼酸代替苯基硼酸,以77%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0443] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0444] 合成例15. 2- (4-氯苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(16)

[0445] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-氯苯基硼酸代替苯基硼酸,以66%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0446] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0447] 合成例16. 2- (4-氟基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(17)

[0448] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-氟基苯基硼酸代替苯基硼酸,以47%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0449] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0450] 合成例17. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) 噎唑-4-羧酸乙酯(18)

[0451] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-联苯硼酸代替苯基硼酸,以75%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600

[0452] MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0453] 合成例18. 2- (萘-2-基) 噎唑-4-羧酸乙酯(19)

[0454] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时2-萘硼酸代替苯基硼酸,以83%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 7.8

[0455] Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0456] 合成例19. 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(20)

[0457] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- (二甲基氨基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以92%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H),

[0458] 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0459] 合成例20. 2- (4- (叔丁基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(21)

[0460] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4-叔丁基苯基硼酸代替苯基硼酸,以98%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0461] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0462] 合成例21. 2- (4- (甲基硫基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(22)

[0463] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- (甲基硫基) 苯基硼酸代替苯基硼酸,以87%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0464] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0465] 合成例22. 2- (4- 硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(23)

[0466] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- 硝基苯基硼酸代替苯基硼酸,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0467] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.37-8.35 (m, 3H), 8.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0468] 合成例23. 2- (4- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(24)

[0469] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时 (4- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 苯基) 硼酸代替苯基硼酸,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0470] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0471] 合成例24. 2- (4- 环丙基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(25)

[0472] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时4- 环丙基- 苯硼酸代替苯基硼酸,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

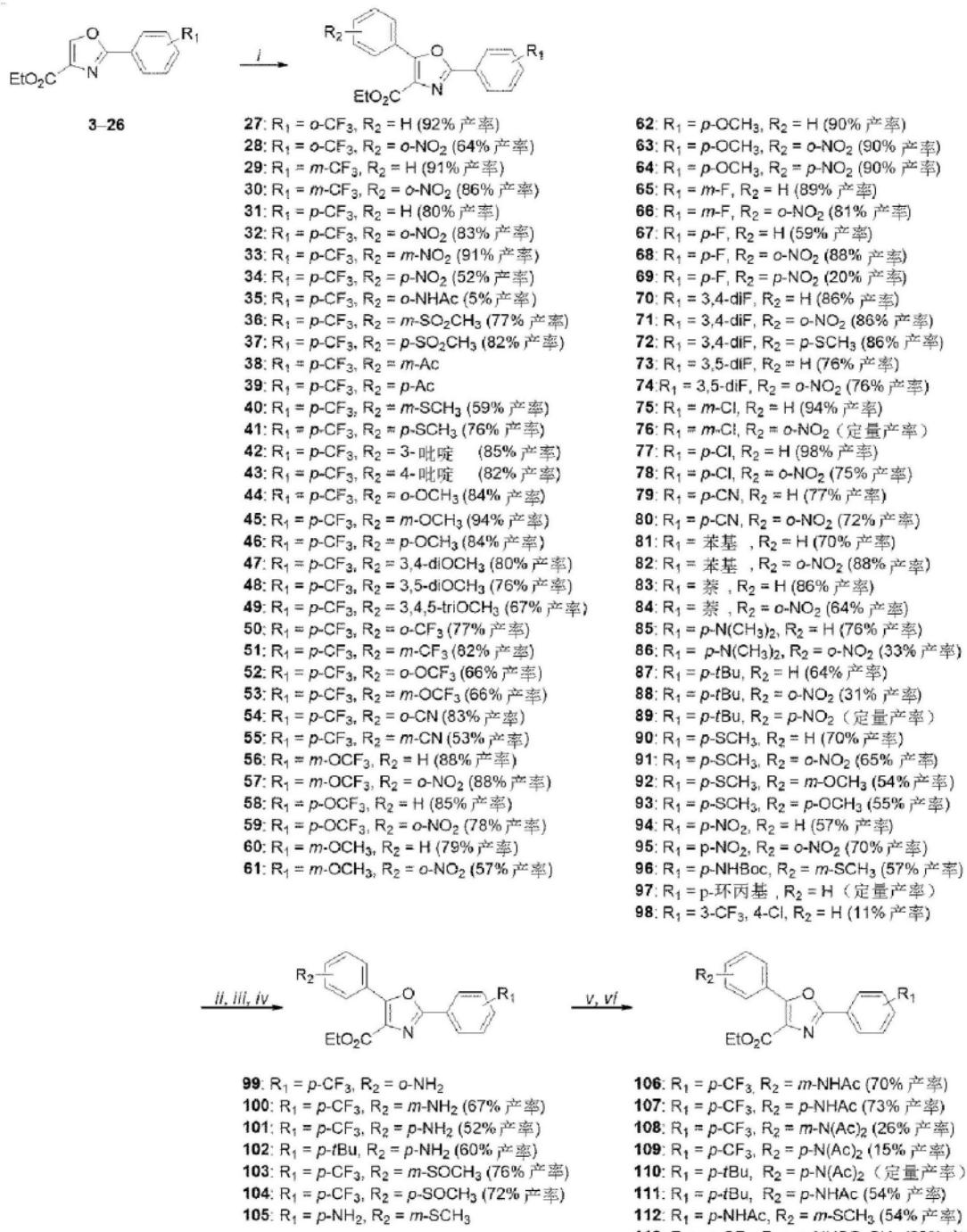
[0473] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H).

[0474] 合成例25. 2- (4- 氯- 3- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(26)

[0475] 按照针对合成化合物3所述的相同程序,同时 (4- 氯- 3- (三氟甲基) 苯基) 硼酸代替苯基硼酸,以14%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0476] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0477] <方案2>



[0478]

[0479] [试剂和条件: i) 适当的碘苯、Cs₂CO₃、Pd(OAc)₂、三(邻甲苯基)膦、甲苯, 90℃, 12小时; ii) 10% Pd/C, H₂气体, MeOH, 室温, 12小时; iii) m-CPBA, 无水CH₂Cl₂, 0℃, 4小时; iv) 在无水CH₂Cl₂中的25% TFA, 0℃至室温, 2小时; v) 乙酰氯, DIPEA, 无水CH₂Cl₂, 0℃至室温, 6小时; vi) 甲磺酰氯, DIPEA, 无水CH₂Cl₂, 0℃至室温, 6小时。]

[0480] 实施例1. 用于合成5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(27)的典型程序Heck反应

[0481] 将化合物4 (295mg, 1.03mmol)、碘苯 (138.24mL, 1.83mmol, 1.5当量)、乙酸钯 (47mg, 0.21mmol, 0.2当量)、三(邻甲苯基)膦 (64mg, 0.21mmol, 0.2当量)、碳酸铯 (505mg, 1.55mmol, 1.5当量)在甲苯 (15mL)中的混合物用氩气吹扫, 并在90℃下搅拌12小时。将反应

混合物冷却,用水稀释,并用EtOAc萃取3次。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗制产物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂O=3:1至1:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为白色固体的化合物27(342mg,92%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.17

[0482] (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, 3H).

[0483] 化合物28至89使用类似于针对化合物27所述的方法进行制备。

[0484] 实施例2.5- (2-硝基苯基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(28)

[0485] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以64%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J

[0486] = 7.2 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0487] 实施例3.5-苯基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(29)

[0488] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以91%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz,

[0489] 1H), 8.12 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0490] 实施例4.5- (2-硝基苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(30)

[0491] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以86%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d,

[0492] J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 4H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0493] 实施例5.5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(31)

[0494] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以80%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.12 (dd,

[0495] J = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 3H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0496] 实施例6.5- (2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(32)

[0497] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以83%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0498] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 5H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 159.9, 151.7, 148.5, 133.0, 132.6, 131.5, 130.5, 129.3, 127.3, 126.0, 125.9, 124.9, 122.4, 61.8, 14.0. LRMS (ESI) m/z 407.0 [M + H]⁺, 428.7 [M + Na]⁺ 和 445.3 [M + K]⁺.

[0499] HRMS (ESI) m/z: 对于C₁₉H₁₄F₃N₂O₅⁺[M+H]⁺的计算值: 407.0849; 实测值: 407.0809。

[0500] 实施例7.5- (3- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(33)

[0501] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时1-碘-3-硝基苯代替碘苯, 以91%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0502] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0503] 实施例8.5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(34)

[0504] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时1-碘-4-硝基苯代替碘苯, 以52%产率获得该化合物。¹H

[0505] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (td, J = 8.8 Hz 和 J = 1.9 Hz, 4H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0506] 实施例9.5- (2- 乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(35)

[0507] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时1-碘-4-硝基苯代替碘苯, 以5%产率获得该化合物。

[0508] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0509] 实施例10.5- (3- (甲基磺酰基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(36)

[0510] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 用3-溴苯基甲基砜代替碘苯, 以77%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0511] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0512] HRMS m/z: 对于C₂₀H₁₆F₃NO₅S[M+H]⁺的计算值: 440.0735; 实测值: 440.0809。

[0513] 实施例11.5- (4- (甲基磺酰基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(37)

[0514] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时4-溴苯基甲基砜代替碘苯, 以82%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0515] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0516] HRMS m/z: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 440.0735; 实测值: 440.0784。

[0517] 实施例12.5- (3-乙酰基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯(38)

[0518] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时3' -碘苯乙酮代替碘苯,以73%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 3H), 8.09

[0519] (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0520] HRMS m/z: 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 404.1065; 实测值: 404.1123。

[0521] 实施例13.5- (4-乙酰基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯(39)

[0522] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时4' -碘苯乙酮代替碘苯,以68%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J =$

[0523] 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0524] HRMS m/z: 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 404.1065; 实测值: 404.1122。

[0525] 实施例14.5- (3- (甲基硫基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯(40)

[0526] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时3-溴茴香硫醚代替碘苯,以59%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H),

[0527] 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.69 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0528] 实施例15.5- (4- (甲基硫基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯(41)

[0529] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时4-溴苯硫醚代替碘苯,以76%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 1.7$ Hz

[0530] 和 $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0531] HRMS m/z: 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 408.0837; 实测值: 408.0888。

[0532] 实施例16.5- (吡啶-3-基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯(42)

[0533] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时3-碘吡啶代替碘苯,以85%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0534] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (td, J = 8.1 Hz 和 J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 4.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0535] 实施例17.5- (吡啶-4-基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(43)

[0536] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时4-碘吡啶代替碘苯,以82%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600

[0537] MHz, CDCl₃) δ 8.81-8.80 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08-8.07 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0538] 实施例18.5- (2-甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(44)

[0539] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-甲氧基苯代替碘苯,以84%产率获得作为淡黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz,

[0540] 2H), 7.58 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 8.2 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.11 (td, J = 7.5 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 6. Hz, 3H).

[0541] 实施例19.5- (3-甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(45)

[0542] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-3-甲氧基苯代替碘苯,以94%产率获得作为淡黄色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.69 (d,

[0543] J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0544] 实施例20.5- (4-甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(46)

[0545] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-4-甲氧基苯代替碘苯,以84%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76

[0546] (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0547] 实施例21.5- (3,4-二甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(47)

[0548] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时4-溴-1,2-二甲氧基苯代替碘苯,以80%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz,

[0549] 1H), 7.77-7.75 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0550] 实施例22. 5- (3,5-二甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯 (48)

[0551] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-溴-3,5-二甲氧基苯代替碘苯,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz,

[0552] 2H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0553] 实施例23. 2- (4- (三氟甲基) 苯基) -5- (3,4,5-三甲氧基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯 (49)

[0554] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时5-溴-1,2,3-三甲氧基苯代替碘苯,以67%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J =

[0555] 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0556] 实施例24. 5- (2- (三氟甲基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯 (50)

[0557] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时2-碘三氟甲苯代替碘苯,以77%产率获得作为粉红色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J =

[0558] 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0559] 实施例25. 5- (3- (三氟甲基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯 (51)

[0560] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时3-碘三氟甲苯代替碘苯,以82%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

[0561] 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0562] 实施例26. 5- (2- (三氟甲氧基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯 (52)

[0563] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2- (三氟甲氧基) 苯代替碘苯,以66%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80-7.78 (m,

[0564] 3H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0565] 实施例27. 5- (3- (三氟甲氧基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯

(53)

[0566] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-3-(三氟甲氧基)苯代替碘苯,以66%产率获得作为白色固体的该化合物。

[0567] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.12 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (q, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

[0568] 实施例28.5-(2-氰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(54)

[0569] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时2-碘苯甲腈代替碘苯,以83%产率获得作为黄色固体的该化合物。 ^1H

[0570] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3H).

[0571] 实施例29.5-(3-氰基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(55)

[0572] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时3-碘苯甲腈代替碘苯,以53%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0573] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.80 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3H), 7.68 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (q, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 3H).

[0574] 实施例30.5-苯基-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(56)

[0575] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以88%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.10 (m, 3H),

[0576] 8.02 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

[0577] 实施例31.5-(2-硝基苯基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(57)

[0578] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以88%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

[0579] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$ 和 $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.54 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

[0580] 实施例32.5-苯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(58)

[0581] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以85%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$,

[0582] 2H), 8.11 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$ 和 $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

[0583] 实施例33.5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(59)

[0584] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以78%产率获得作为白色固体的该化合物。¹

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

[0585] 7.80-7.71 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0586] 实施例34. 2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噎唑-4-羧酸乙酯(60)

[0587] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以79%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12

(d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.44-7.41

[0588] (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2

Hz, 3H).

[0589] 实施例35. 2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(61)

[0590] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以57%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m,

[0591] 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 0.6 Hz, J = 2.4 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0592] 实施例36. 2- (4- 甲氧基苯基) -5- 苯基 噎唑-4-羧酸乙酯(62)

[0593] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[0594] 8.12-8.10 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0595] 实施例37. 2- (4- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(63)

[0596] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J =

[0597] 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0598] 实施例38. 2- (4- 甲氧基苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(64)

[0599] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-4-硝基苯代替碘苯,以90%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0600] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0601] 实施例39. 2-(3-氟苯基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(65)

[0602] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以89%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.11 (m, 2H),

[0603] 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.21 (td, $J = 8.4$ Hz 和 $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0604] 实施例40. 2-(3-氟苯基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(66)

[0605] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以81%产率获得作为黄色固体的该化合物。1

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 0.6$ Hz 和 $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$

[0606] Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 9.6$ Hz 和 $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0607] 实施例41. 2-(4-氟苯基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(67)

[0608] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以59%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (dd, $J = 5.4$ Hz

[0609] 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0610] 实施例42. 2-(4-氟苯基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(68)

[0611] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以88%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H

^1NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 5.4$ Hz 和 $J = 9.0$

[0612] Hz, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0613] 实施例43. 2-(4-氟苯基)-5-(4-硝基苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(69)

[0614] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-4-硝基苯代替碘苯,以20%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.35 (m, 4H), 8.20 (dd, $J = 5.4$ Hz

[0615] 和 $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0616] 实施例44. 2-(3,4-二氟苯基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(70)

[0617] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以86%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0618] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0619] 实施例45. 2- (3,4-二氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(71)

[0620] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以86%产率获得作为黄色固体的该化合物。¹

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.90-7.88

[0621] (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0622] 实施例46. 2- (3,4-二氟苯基) -5- (4- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(72)

[0623] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时4-溴苯硫醚代替碘苯,以86%产率获得作为黄色固体的该化合物。¹

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H),

[0624] 7.96-7.85 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0625] 实施例47. 2- (3,5-二氟苯基) -5- 苯基 噎唑-4-羧酸乙酯(73)

[0626] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J = 1.8$ Hz

[0627] 和 $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0628] 实施例48. 2- (3,5-二氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(74)

[0629] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。¹

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.20 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H),

[0630] 7.64-7.62 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0631] 实施例49. 2- (3-氯苯基) -5- 苯基 噎唑-4-羧酸乙酯(75)

[0632] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以94%产率获得作为白色固体的该化合物。

- [0633] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.06 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0634] 实施例50. 2- (3-氯苯基) -5- (2-硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(76)
- [0635] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以定量产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0636] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (dd, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0637] 实施例51. 2- (4-氯苯基) -5- 苯基噻唑-4-羧酸乙酯(77)
- [0638] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以98%产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0639] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.10 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 5H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0640] 实施例52. 2- (4-氯苯基) -5- (2-硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(78)
- [0641] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以75%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H
 NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0643] 实施例53. 2- (4-氟基苯基) -5- 苯基噻唑-4-羧酸乙酯(79)
- [0644] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以77%产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0645] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 3H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0646] 实施例54. 2- (4-氟基苯基) -5- (2-硝基苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(80)
- [0647] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以72%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H
 NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.24-8.21 (m, 3H), 7.81-7.73 (m, 5H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0649] 实施例55. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -5- 苯基噻唑-4-羧酸乙酯(81)
- [0650] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以70%产率获得作为白色固体的该化合

物。

- [0651] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 5H), 7.42-7.40 (m, 1H), 4.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0652] 实施例56. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基)-5-(2-硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(82)
- [0653] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以88%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0655] 实施例57. 2- (萘-2-基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(83)
- [0656] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以86%产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0657] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 5H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0658] 实施例58. 2- (萘-2-基)-5-(2-硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(84)
- [0659] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以64%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.74-7.71(m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0661] 实施例59. 2- (4- (二甲基氨基) 苯基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(85)
- [0662] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0663] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0664] 实施例60. 2- (4- (二甲基氨基) 苯基)-5-(2-硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(86)
- [0665] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以33%产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0667] 实施例61. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4- 羧酸乙酯 (87)

[0668] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以64%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 7.8 Hz,

[0669] 2H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 5H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0670] 实施例62. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4- 羧酸乙酯 (88)

[0671] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以31%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

[0672] 7.78-7.77 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0673] 实施例63. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -5- (4- 硝基苯基) 噎唑-4- 羧酸乙酯 (89)

[0674] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-4-硝基苯代替碘苯,定量获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.37 (m, 2H), 8.34-8.33 (m, 2H), 8.10 (d, J = 7.2

[0675] Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0676] 实施例64. 2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4- 羧酸乙酯 (90)

[0677] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以70%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 1.2 Hz

[0678] 和 J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0679] 实施例65. 2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4- 羧酸乙酯 (91)

[0680] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯,以65%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

[0681] 7.77-7.76 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0682] 实施例66. 5- (3- 甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4- 羧酸乙酯 (92)

[0683] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,同时1-碘-3-甲氧基苯代替碘苯,以54%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

- [0684] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05-7.04 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0685] 实施例67. 5- (4-甲氧基苯基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯 (93)
- [0686] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时1-碘-4-甲氧基苯代替碘苯, 以54% 产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。
- [0687] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).
- [0688] 实施例68. 2- (4-硝基苯基) -5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯 (94)
- [0689] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 以57% 产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0690] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.13-8.11 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 3H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0691] 实施例69. 5- (2-硝基苯基) -2- (4-硝基苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯 (95)
- [0692] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时1-碘-2-硝基苯代替碘苯, 以70% 产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H
- [0693] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0694] 实施例70. 2- (4- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯 (96)
- [0695] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 同时3-溴苯硫醚代替碘苯, 以57% 产率获得作为白色固体的该化合物。 ^1H
- [0696] NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- [0697] 实施例71. 2- (4-环丙基苯基) -5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯 (97)
- [0698] 按照针对合成化合物27所述的相同程序, 以定量产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0699] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14-8.12 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08-1.05 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H).

[0700] 实施例72. 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-苯基噁唑-4-羧酸乙酯(98)

[0701] 按照针对合成化合物27所述的相同程序,以11%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[0702] 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.11 (m, 2H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0703] 实施例73.5-(2-氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(99)

[0704] 向化合物32(100mg, 0.25mmol)在MeOH(7.0mL)中的溶液添加10% Pd/C(52.3mg, 0.49mmol)。用H₂(充满氢气的球)吹扫反应混合物,并将反应混合物搅拌18小时。在进一步添加MeOH(10mL)之后,用热风枪短暂加热反应混合物,并通过硅藻土垫过滤。通过蒸发除去挥发物并得到作为灰色粉末的化合物99(91.6mg, 99%)。

[0705] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.31 (m, 4H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (brs, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0706] 实施例74.5-(3-氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(100)

[0707] 向化合物33(200mg, 0.49mmol)在MeOH(14mL)中的溶液添加10% Pd/C(105mg, 0.098mmol)。用H₂(充满氢气的球)吹扫反应混合物,并将反应混合物搅拌12小时。在进一步添加MeOH(10mL)之后,用热风枪短暂加热反应混合物,并通过硅藻土垫过滤。通过蒸发除去挥发物,并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂OAc=4:1至2:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为灰色粉末的化合物100(125mg, 67%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz,

[0708] 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83-6.82 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (brs, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0709] 实施例75.5-(4-氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(101)

[0710] 向化合物34(200mg, 0.49mmol)在MeOH(14mL)中的溶液添加10% Pd/C(105mg, 0.098mmol)。用H₂(充满氢气的球)吹扫反应混合物,并搅拌12小时。在进一步添加MeOH(10mL)之后,用热风枪短暂加热反应混合物,并通过硅藻土垫过滤。通过蒸发除去挥发物,并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂OAc=4:1至2:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为灰色粉末的纯化合物101(132mg, 52%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.3

[0711] Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10-3.94 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0712] 实施例76.5-(4-氨基苯基)-2-(4-(叔丁基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(102)

[0713] 向化合物89(270mg, 0.68mmol)在MeOH(20mL)中的溶液添加10% Pd/C(146mg, 0.069mmol)。用H₂(充满氢气的球)吹扫反应混合物,并搅拌12小时。在进一步添加MeOH(10mL)之后,用热风枪短暂加热反应混合物,并通过硅藻土垫过滤。通过蒸发除去挥发物,并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:乙醚=3:1至1:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到作为

灰色粉末的纯化合物102(149mg,60%)。

[0714] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (brs, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0715] 实施例77.5- (3- (甲基亚磺酰基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(103)

[0716] 在0℃下,向m-CPBA(51mg,0.29mmol,1.0当量)在无水 CH_2Cl_2 (2.0mL)的经搅拌溶液中滴加36(120mg,0.29mmol)在无水 CH_2Cl_2 (8.0mL)中的溶液。将反应混合物缓慢升温至室温,并在氩气氛下搅拌4小时。将反应用水猝灭并用 CH_2Cl_2 (×3)萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发。将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:EtOAc=2:1至1:3,v/v洗脱)上进行纯化以得到化合物103(93mg,76%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

[0717] δ 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0718] HRMS m/z:对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:424.0786;实测值:424.0830。

[0719] 实施例78.5- (4- (甲基亚磺酰基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(104)

[0720] 在0℃下,向m-CPBA(65mg,0.38mmol,1.0当量)在无水 CH_2Cl_2 (2.0mL)中的经搅拌溶液逐滴添加37(154mg,0.38mmol)在无水 CH_2Cl_2 (8.0mL)中的溶液。将反应混合物缓慢升温至室温,并在氩气氛下搅拌4小时。将反应用水猝灭并用 CH_2Cl_2 (×3)萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发。将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:EtOAc=2:1至1:3,v/v洗脱)上进行纯化以得到化合物104(116mg,72%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

[0721] δ 8.30-8.37 (m, 4H), 7.79-7.85 (m, 4H), 4.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H).

[0722] HRMS m/z:对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:424.0786;实测值:424.0835。

[0723] 实施例79. 2- (4-氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(105)

[0724] 将化合物96(240mg,0.53mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (10mL)中。添加三氟乙酸(16当量;每个胺官能团)并在室温下搅拌2小时。将挥发性组分蒸发并用无水甲苯代替,然后将无水甲苯蒸发以共沸过量的三氟乙酸。该操作重复三次以得到油状物,将其在真空下干燥以为下一步骤提供粗制产物,而无需进一步纯化。 ^1H

NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$

[0725] Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0726] 实施例80.5- (3-乙酰氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(106)

[0727] 在氩气氛下,向化合物100(70mg,0.19mmol)在无水 CH_2Cl_2 (4.0mL)中的溶液添加DIPEA(97μL,0.59mmol)。在使混合物冷却至0℃之后,将乙酰氯(27μL,0.37mmol)缓慢逐滴

添加至混合物。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌6小时。将挥发性组分蒸发，并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:EtOAc=4:1v/v洗脱)上进行纯化以得到化合物106(55mg, 70%)。¹H

[0728] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0729] 化合物107至112使用类似于针对化合物106所述的方法进行制备。

[0730] 实施例81.5-(4-乙酰氨基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(107)

[0731] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以73%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0732] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (brs, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0733] 实施例82.5-(3-(N-乙酰基乙酰氨基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(108)

[0734] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以26%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0735] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[0736] 实施例83.5-(4-(N-乙酰基乙酰氨基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(109)

[0737] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以15%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0738] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[0739] 实施例84.5-(4-(N-乙酰基乙酰氨基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(110)

[0740] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以定量产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[0741] 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0742] 实施例85.5- (4-乙酰氨基苯基) -2- (4- (叔丁基) 苯基) 噁唑-4-羧酸乙酯(111)

[0743] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以54%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[0744] 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0745] 实施例86. 2- (4-乙酰氨基苯基) -5- (3- (甲基硫基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(112)

[0746] 按照针对合成化合物106所述的相同程序,以74%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz,

[0747] 2H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0748] 实施例87.5- (4- (甲基磺酰胺基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噎唑-4-羧酸乙酯(113)

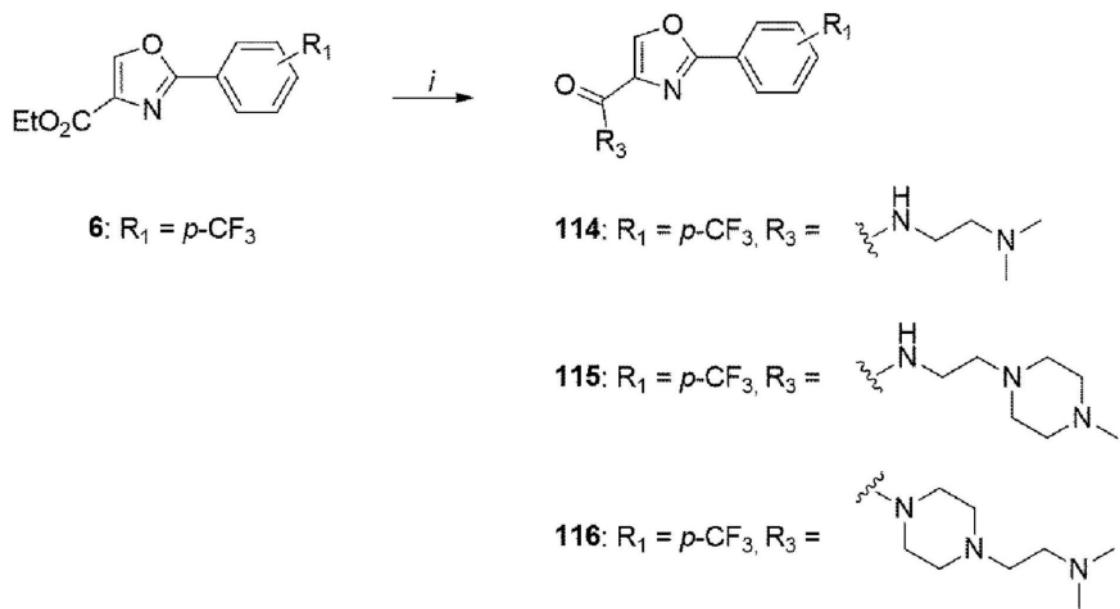
[0749] 在氩气氛下,向化合物101(87mg,0.23mmol)在无水CH₂Cl₂(5.0mL)中的溶液添加吡啶(90μL,0.46mmol)。在使混合物冷却至0℃之后,将甲磺酰氯(20μL,0.28mmol)缓慢逐滴添加至混合物。将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。在减压下蒸发挥发性组分,并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:EtOAc=5:1至1:1,v/v洗脱)上进行纯化以得到化合物113(72mg,69%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

[0750] δ 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H).

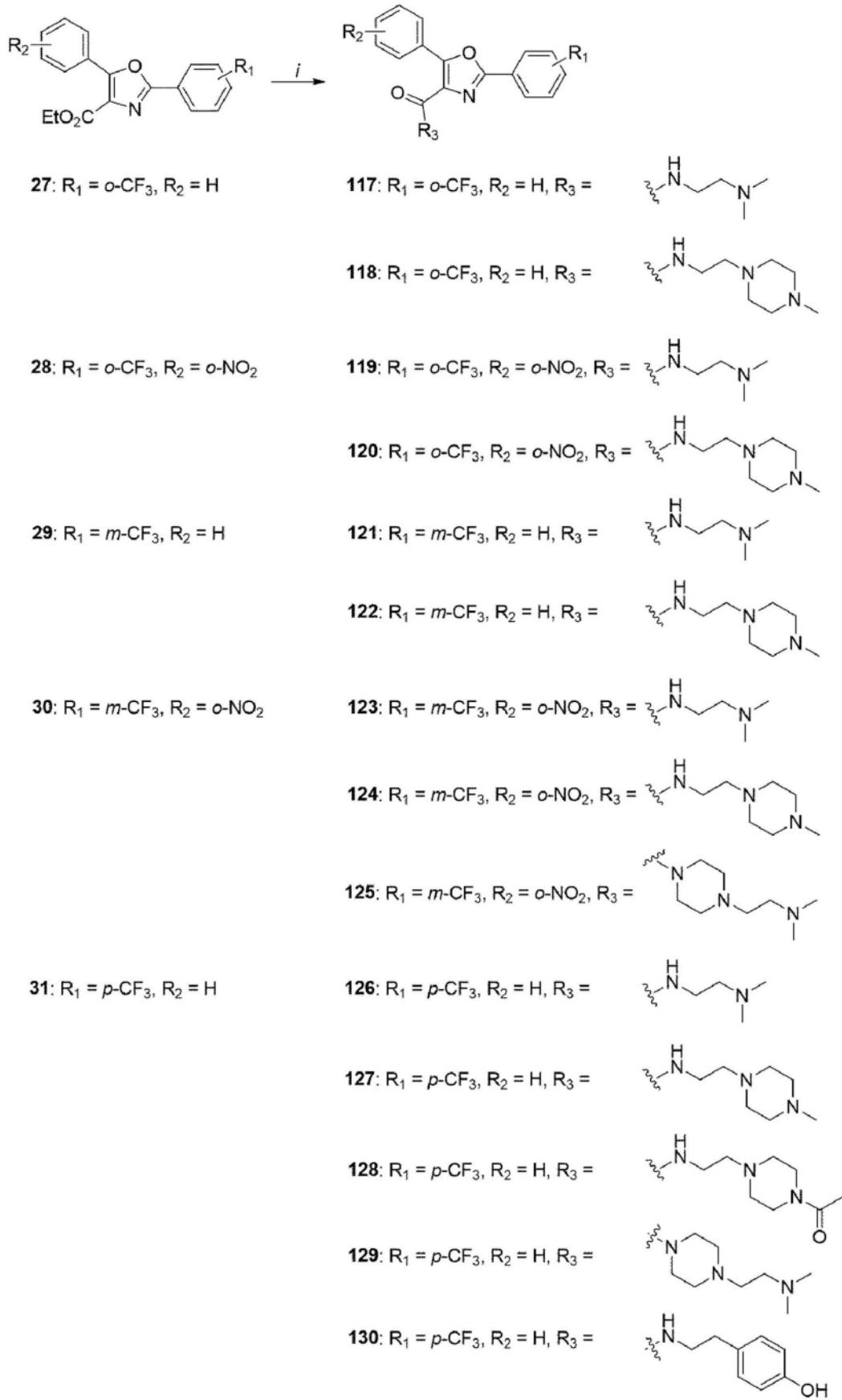
[0751] HRMS m/z:对于C₂₀H₁₇F₃N₂O₅S[M+H]⁺的计算值:455.0844;实测值:455.0908。

[0752] <方案3-1>

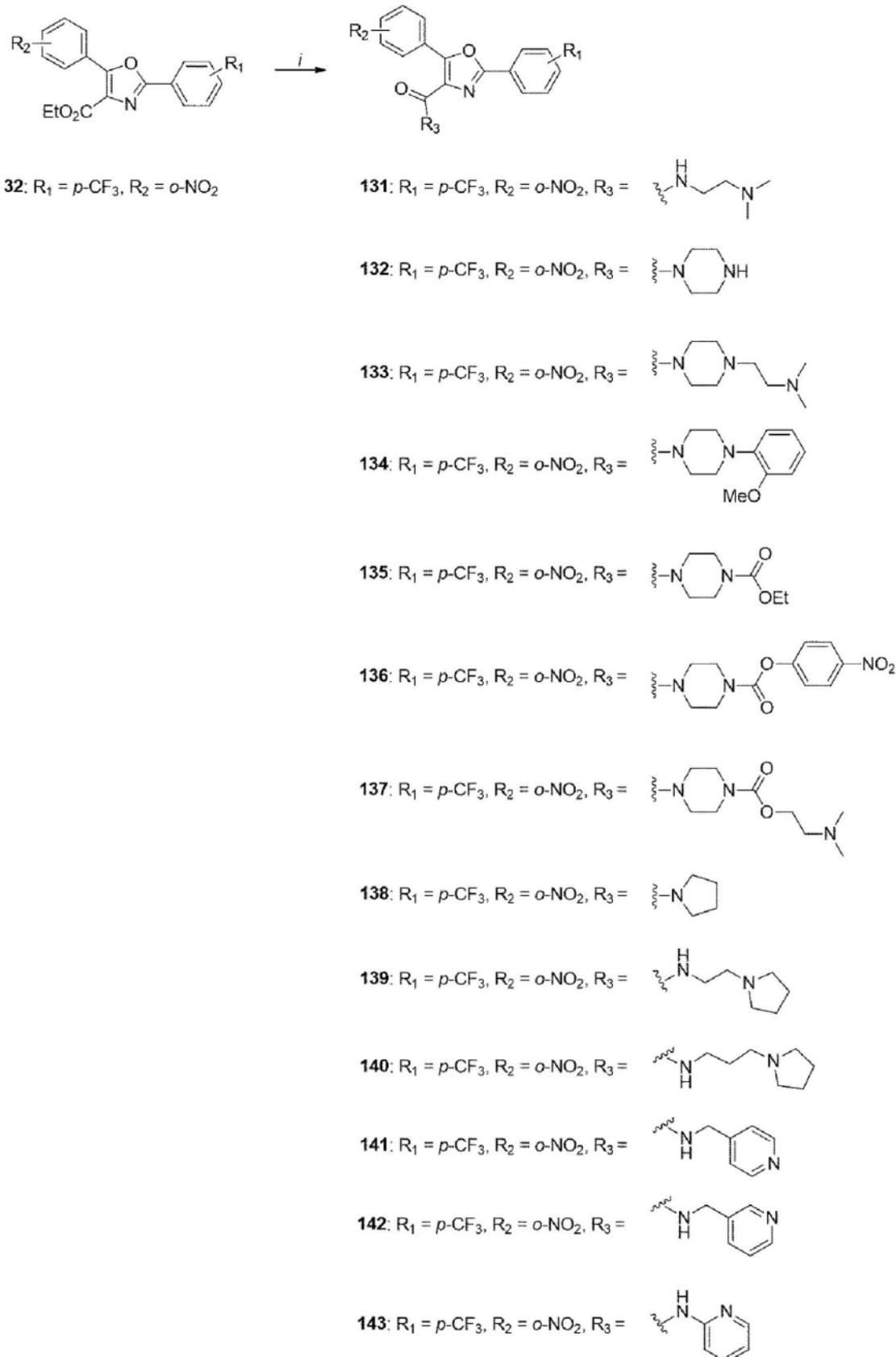


[0753]

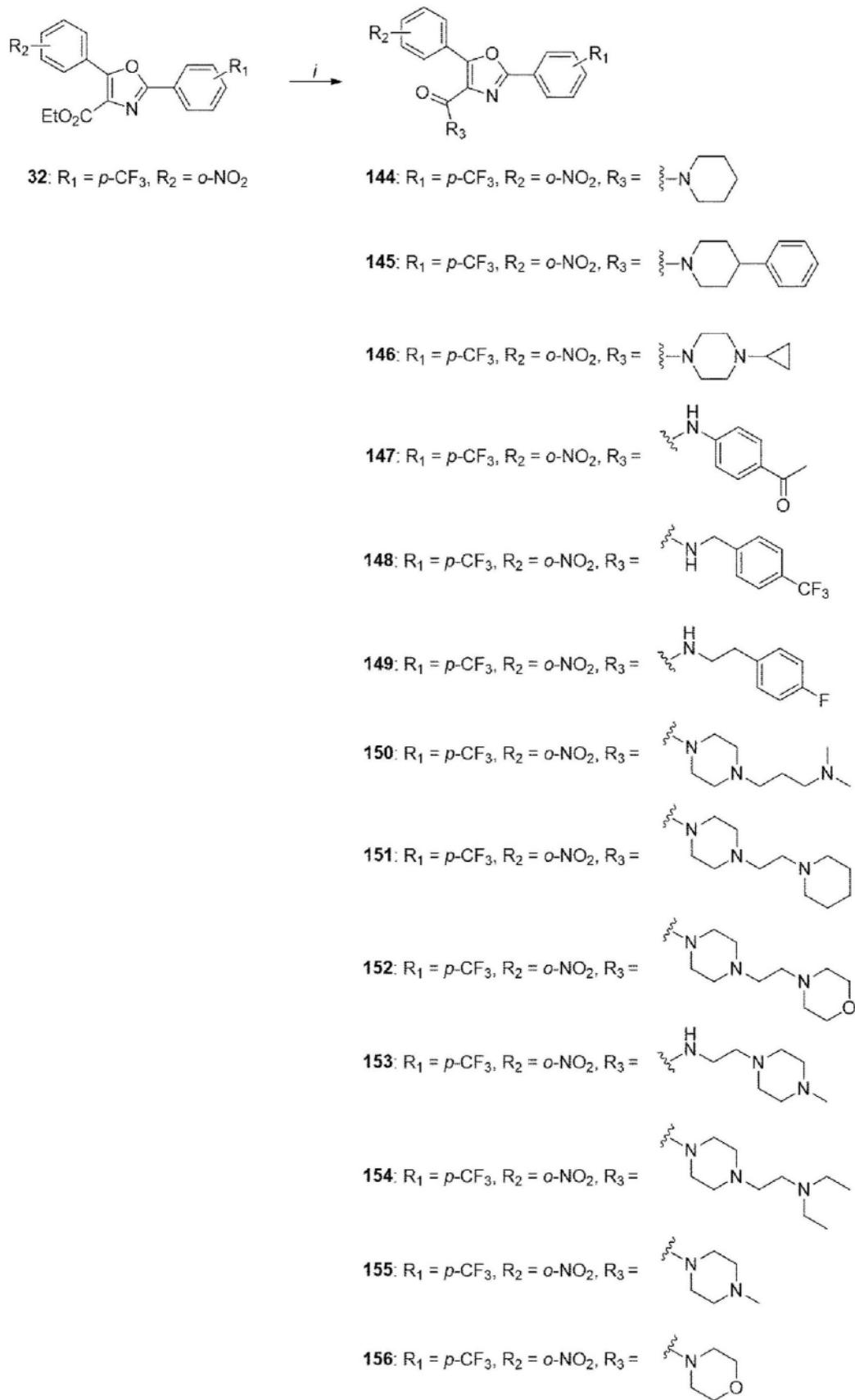
[0754] <方案3-2>



[0756] <方案3-3>

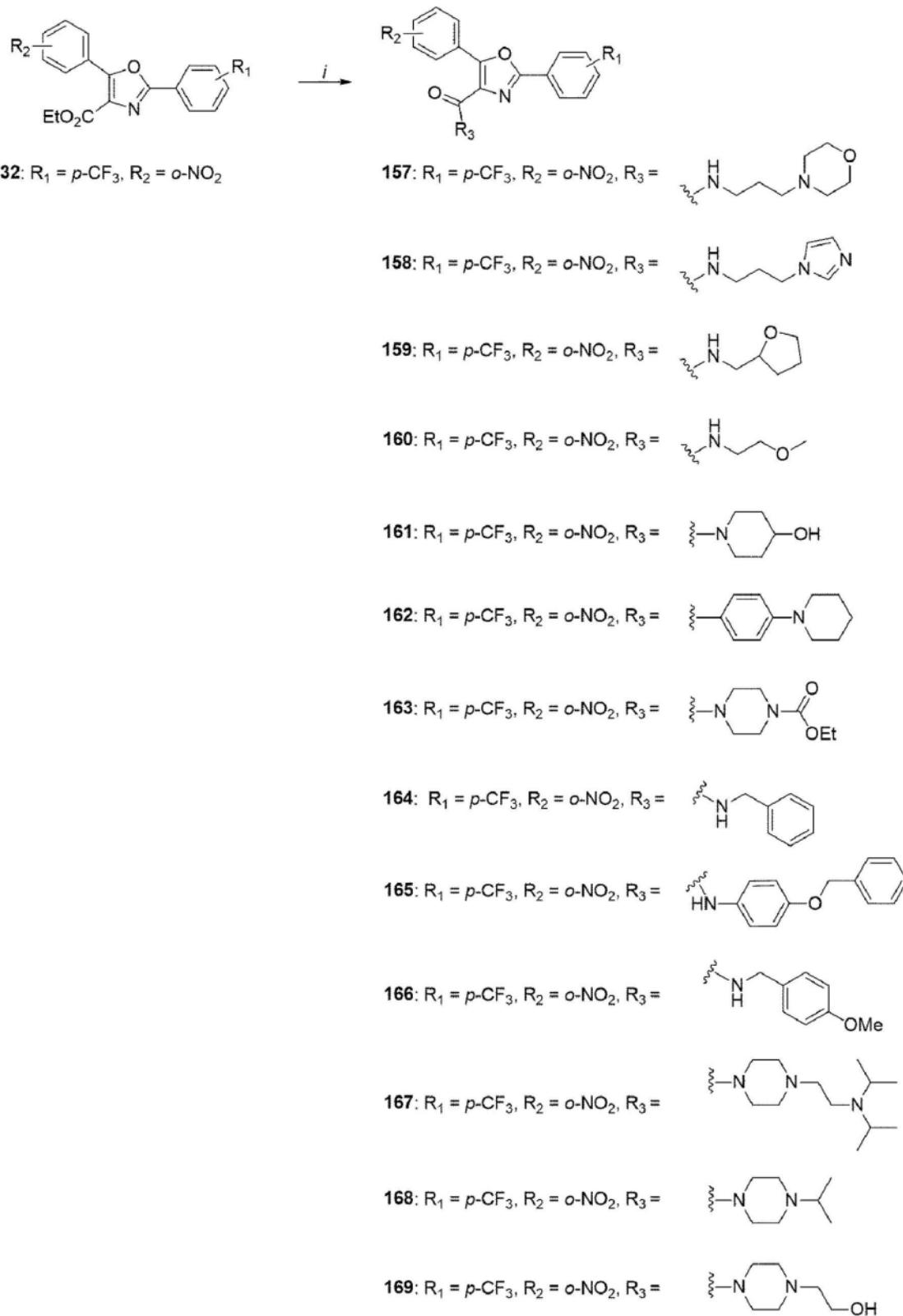


[0758] <方案3-4>



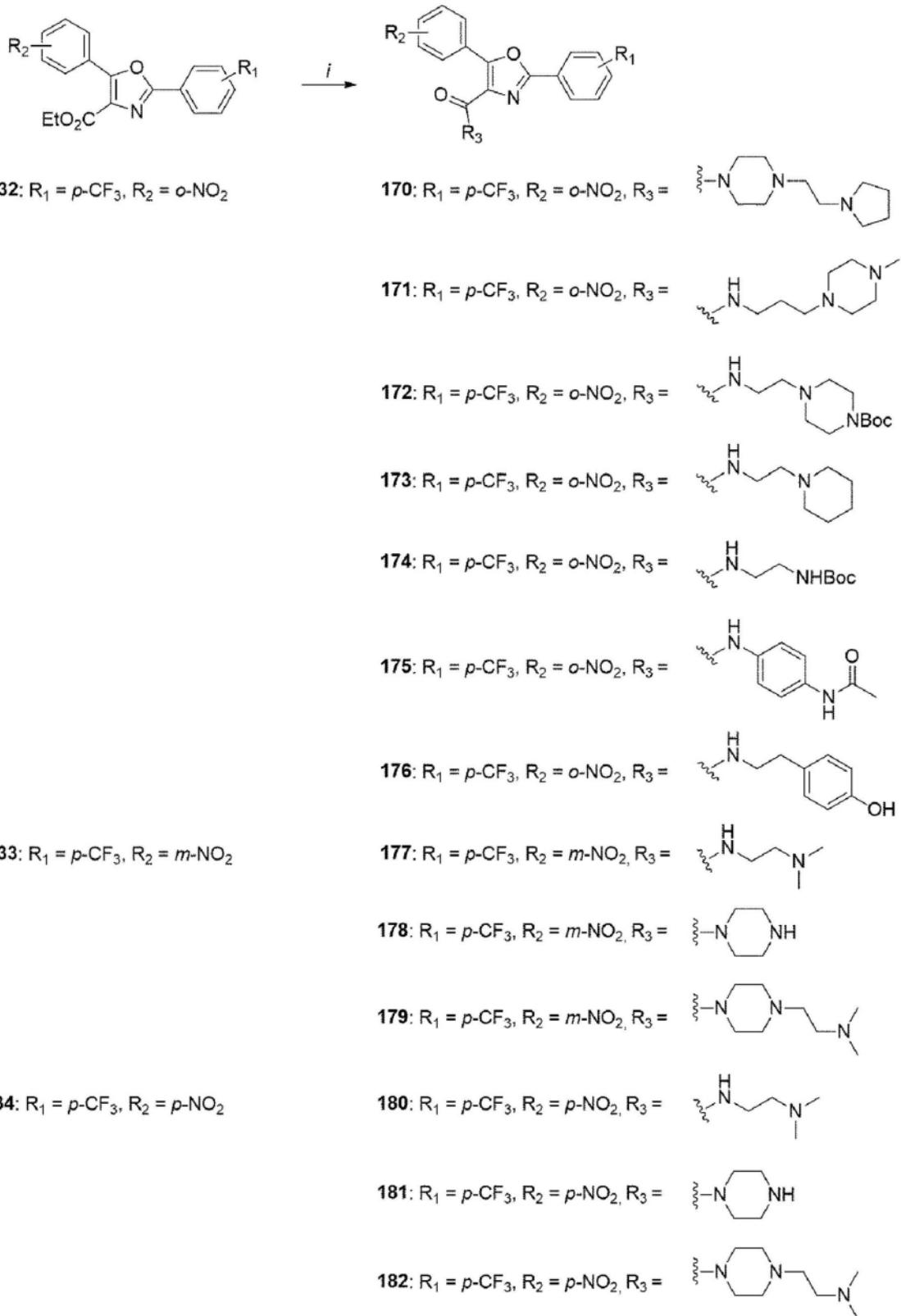
[0759]

[0760] <方案3-5>

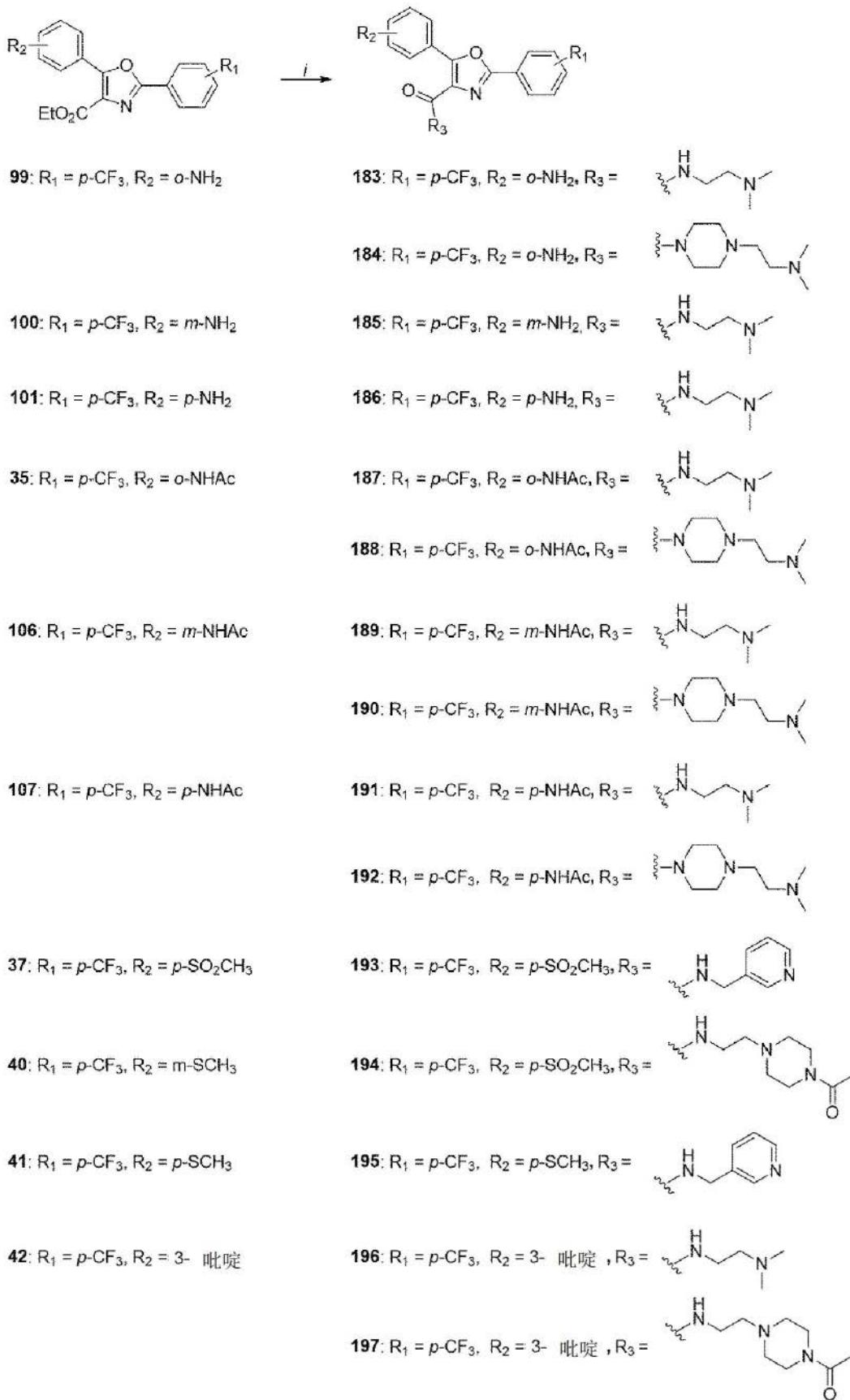


[0761]

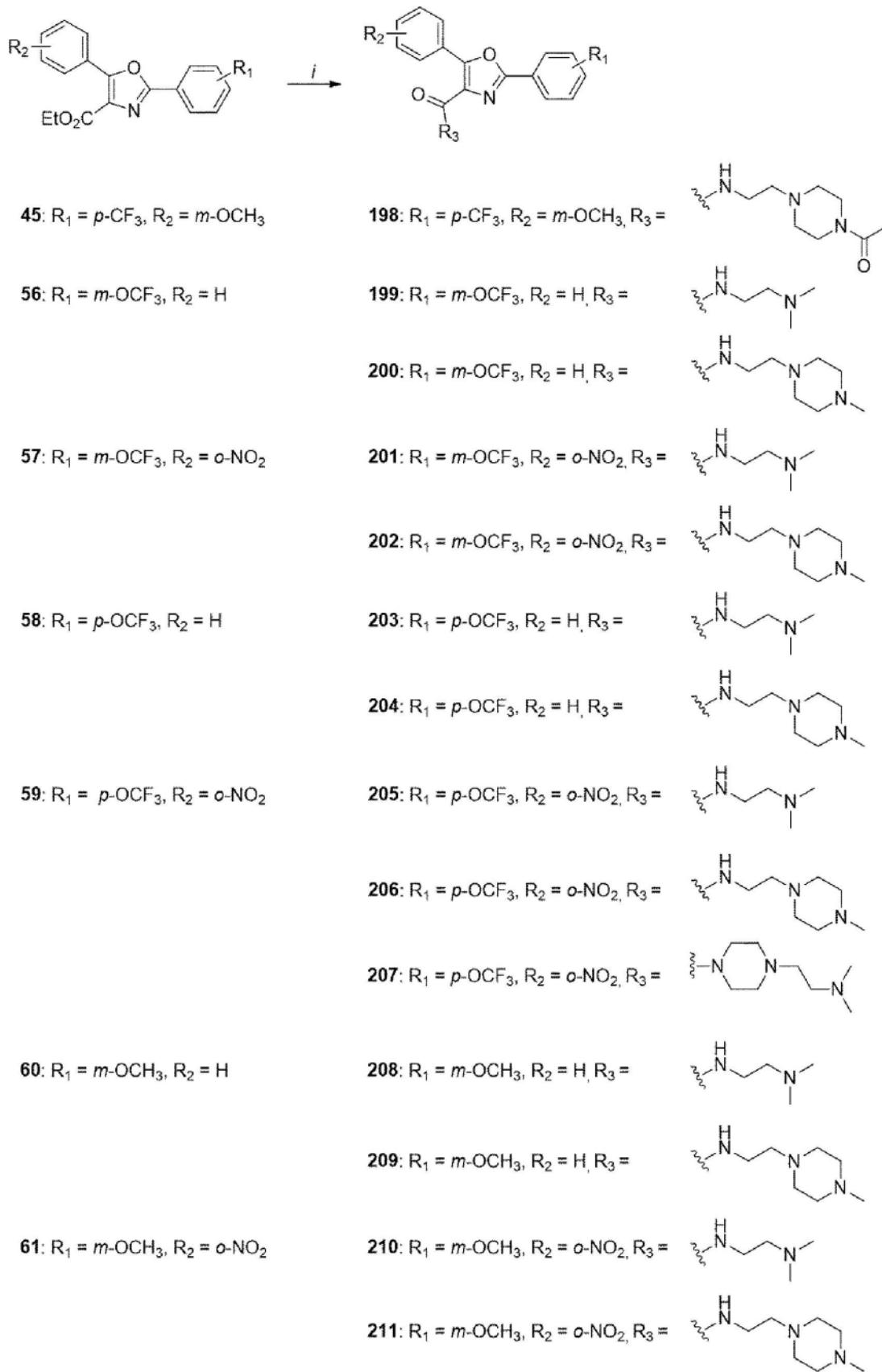
[0762] <方案3-6>



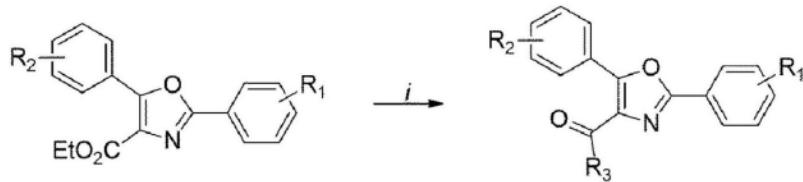
[0764] <方案3-7>



[0766] <方案3-8>

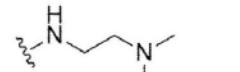


[0767] <方案3-9>

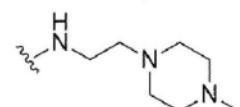


62: R₁ = p-OCH₃, R₂ = H

212: R₁ = p-OCH₃, R₂ = H, R₃ =

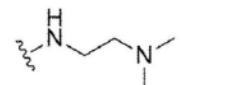


213: R₁ = p-OCH₃, R₂ = H, R₃ =

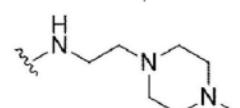


62: R₁ = p-OCH₃, R₂ = o-NO₂

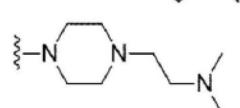
214: R₁ = p-OCH₃, R₂ = o-NO₂, R₃ =



215: R₁ = p-OCH₃, R₂ = o-NO₂, R₃ =



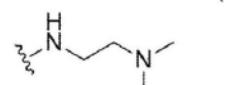
216: R₁ = p-OCH₃, R₂ = o-NO₂, R₃ =



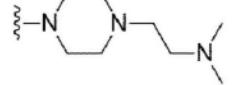
[0769]

64: R₁ = p-OCH₃, R₂ = p-NO₂

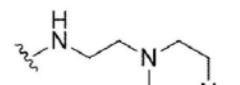
217: R₁ = p-OCH₃, R₂ = p-NO₂, R₃ =



218: R₁ = p-OCH₃, R₂ = p-NO₂, R₃ =

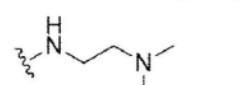


219: R₁ = p-OCH₃, R₂ = p-NO₂, R₃ =

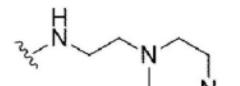


65: R₁ = m-F, R₂ = H

220: R₁ = m-F, R₂ = H, R₃ =

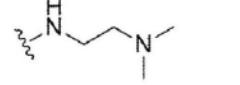


221: R₁ = m-F, R₂ = H, R₃ =

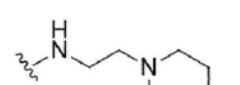


66: R₁ = m-F, R₂ = o-NO₂

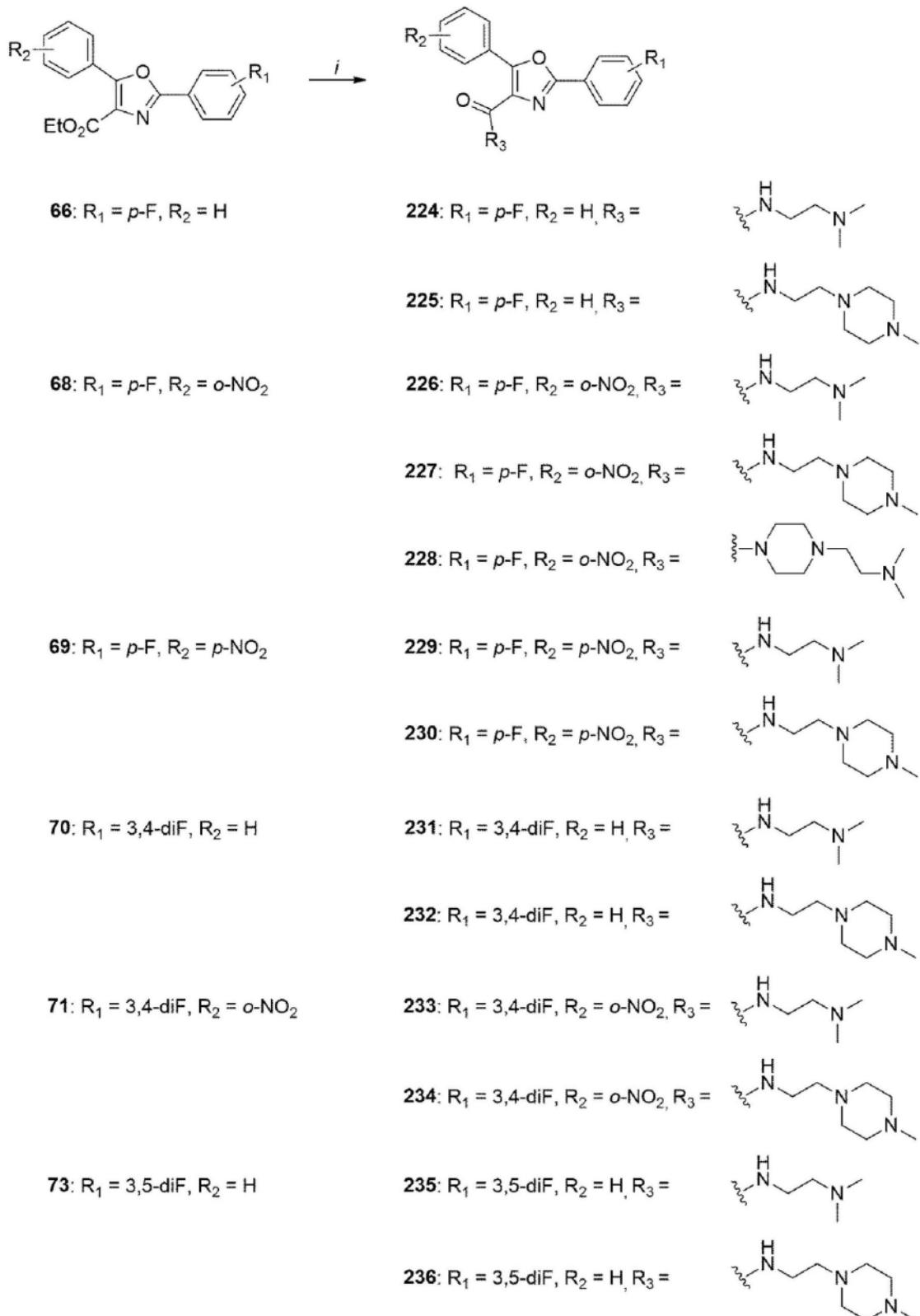
222: R₁ = m-F, R₂ = o-NO₂, R₃ =



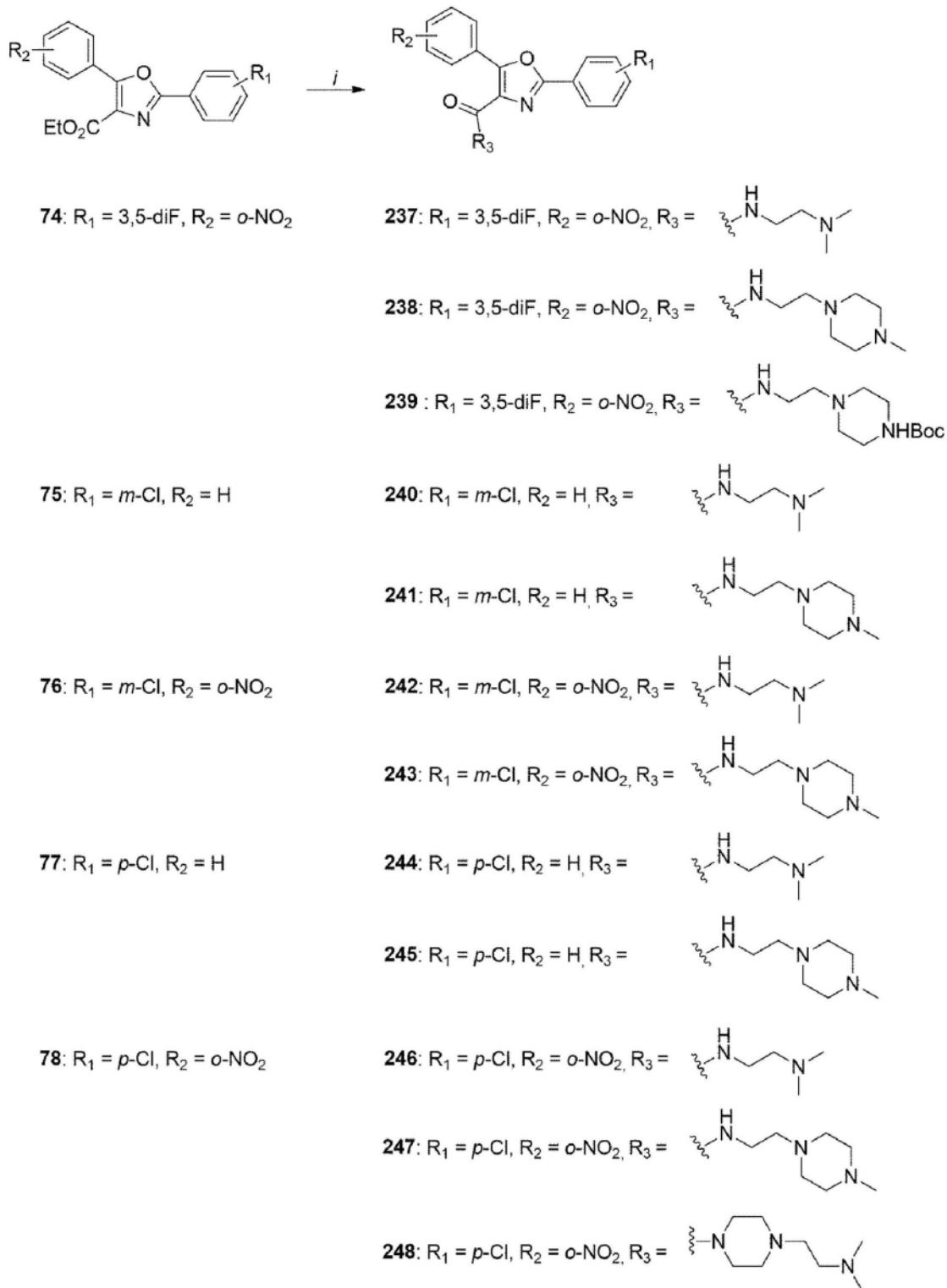
223: R₁ = m-F, R₂ = o-NO₂, R₃ =



[0770] <方案3-10>



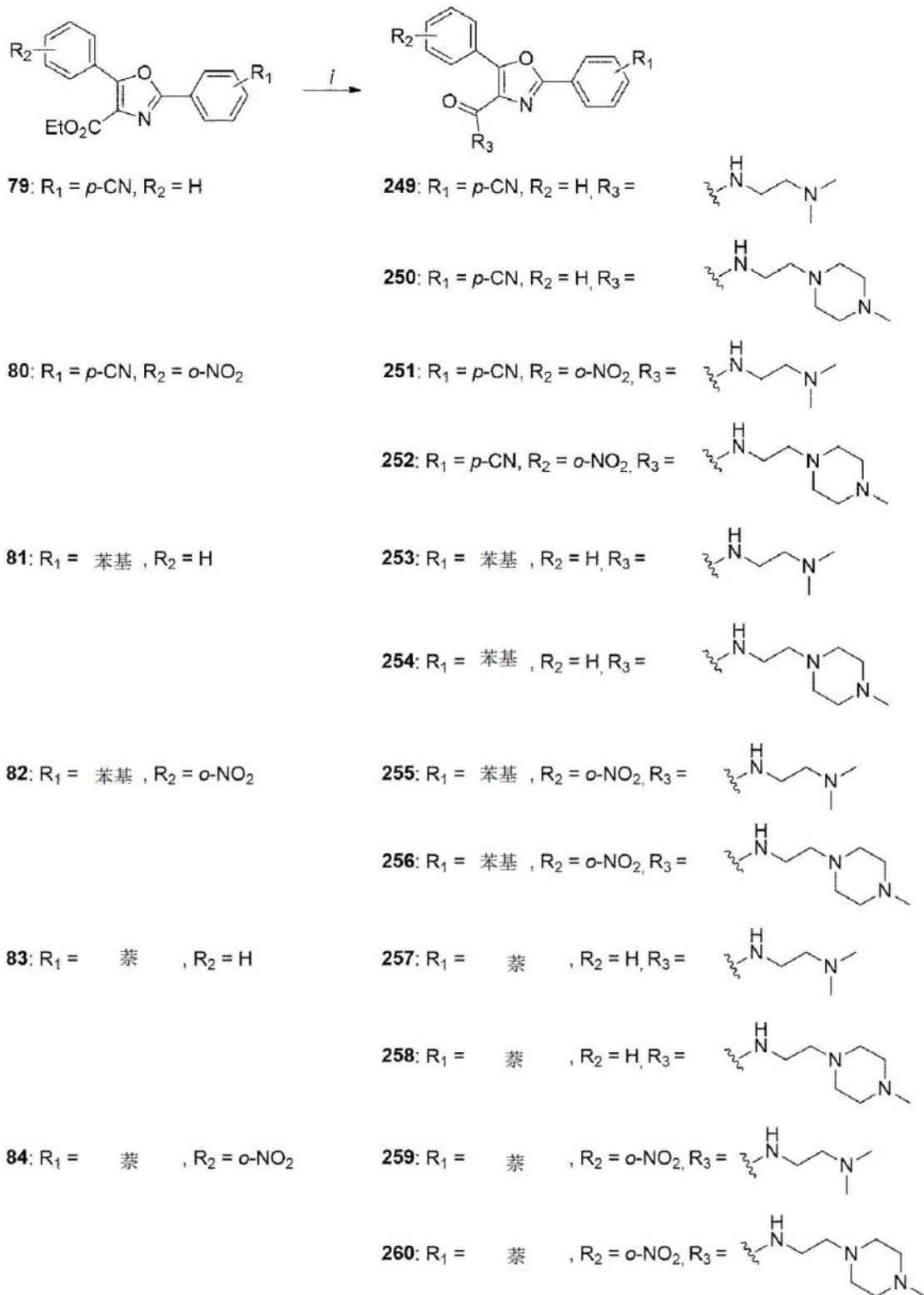
[0772] <方案3-11>



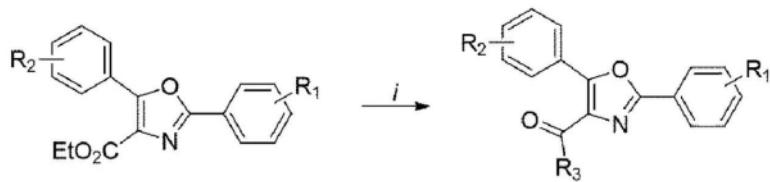
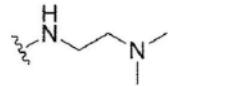
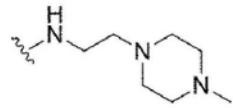
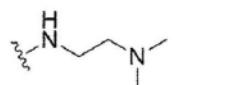
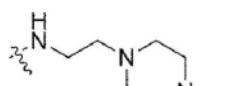
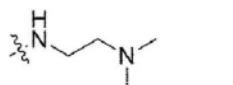
[0773]

76: $R_1 = m\text{-Cl}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$ **242:** $R_1 = m\text{-Cl}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$
77: $R_1 = p\text{-Cl}$, $R_2 = H$ **244:** $R_1 = p\text{-Cl}$, $R_2 = H$, $R_3 =$
78: $R_1 = p\text{-Cl}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$ **246:** $R_1 = p\text{-Cl}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$

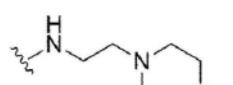
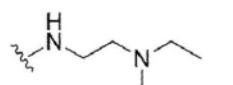
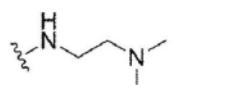
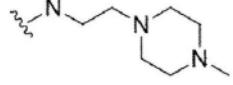
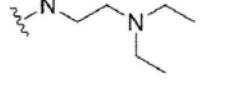
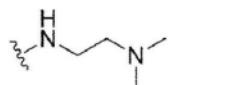
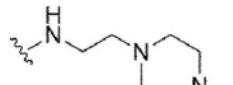
[0774] <方案3-12>



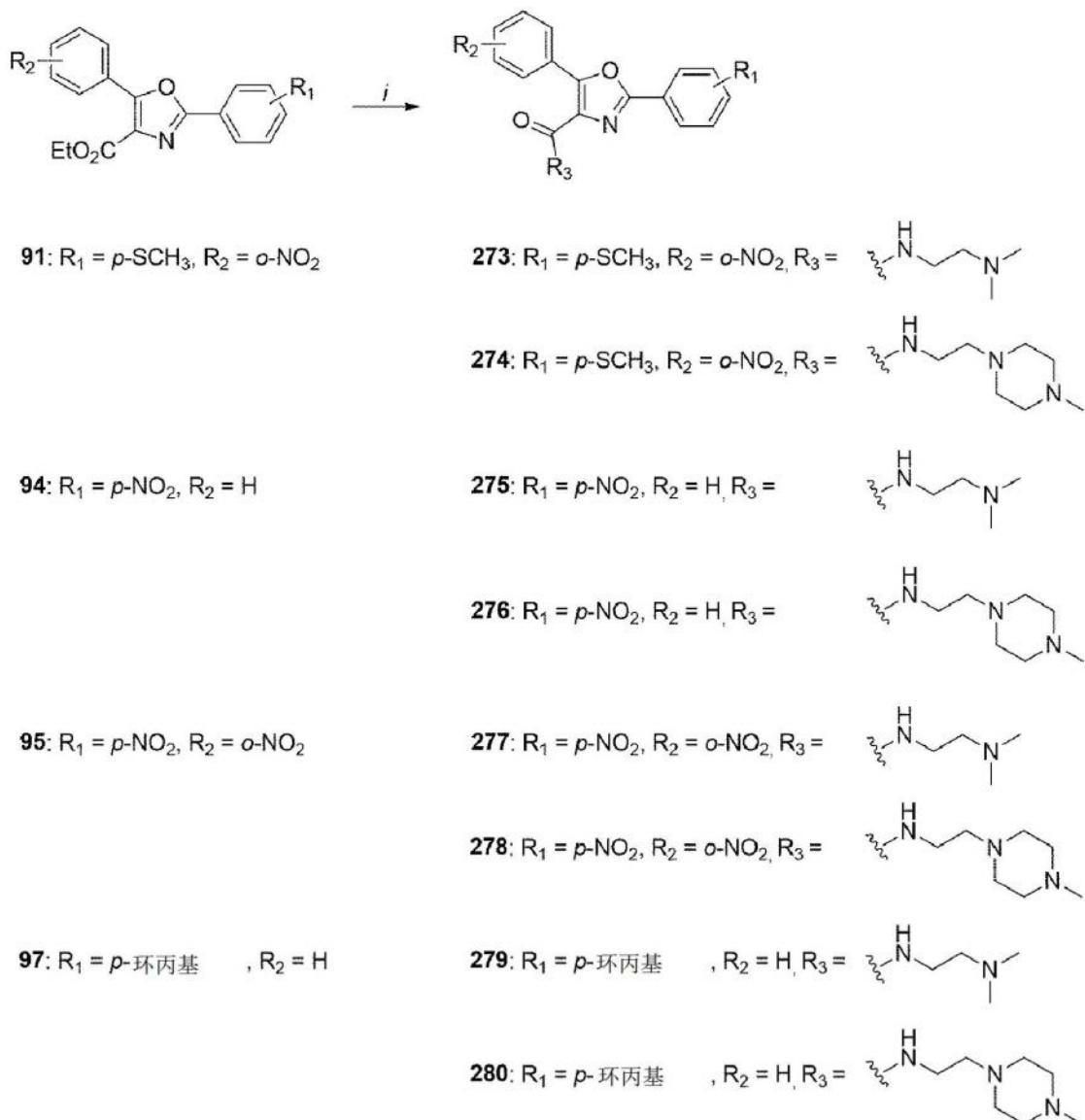
[0776] <方案3-13>

85: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{H}$ 261: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 262: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 86: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = o\text{-NO}_2$ 263: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$ 264: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$ 87: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = \text{H}$ 265: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 

[0777]

266: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 267: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 88: $p\text{-tBu}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$ 268: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$ 269: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$ 270: $R_1 = p\text{-tBu}$, $R_2 = o\text{-NO}_2$, $R_3 =$ 90: $R_1 = p\text{-SCH}_3$, $R_2 = \text{H}$ 271: $R_1 = p\text{-SCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 272: $R_1 = p\text{-SCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 =$ 

[0778] <方案3-14>



[0780] 实施例88. 用于合成:N- (2- (二甲基氨基)乙基) -2- (4- (三氟甲基)苯基) 噻唑-4-甲酰胺(114)的水解和酰胺偶联反应的典型程序

[0781] 将5-苯基-2- (2- (三氟甲基)苯基) 噻唑-4-羧酸乙酯(150mg, 0.53mmol)溶解在EtOH(10mL)中。添加3N NaOH(1.5mL)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。在完成后,将反应混合物在减压下蒸发并通过3N HCl酸化,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在真空下浓缩以得到作为白色固体的羧酸化合物,将其用于下一步骤,而无需进一步纯化。向羧酸化合物(132mg, 0.51mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加N,N-二甲基乙二胺(67μL, 0.61mmol)、1-乙基-3- (3- (二甲基氨基)丙基) 碳化二亚胺盐酸盐(117mg, 0.61mmol)、1-羟基苯并三唑(82mg, 0.61mmol)和DIPEA(178μL, 1.0mmol)。在室温下搅拌15小时之后,如通过TLC指示反应完成。将反应混合物蒸发,然后与甲苯进行共蒸发三次以完全除去DMF。将混合物用水稀释,并用EtOAc萃取三次。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗制产物通过柱色谱在硅胶(用CH₂Cl₂:MeOH=20:1至10:1, v/v洗脱)上进行纯化以得到作为浅黄色固体的化合物114(66mg, 40%)。

¹H NMR

- [0782] (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (br s, 1H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).
- [0783] 化合物115至280使用类似于针对化合物114所述的方法进行制备。
- [0784] 实施例89.N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(115)
- [0785] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以91%产率获得作为白色固体的该化合物。
- [0786] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (br s, 8H), 2.29 (s, 3H).
- [0787] 实施例90.(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(116)]
- [0788] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以59%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

- [0789] MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 2.61 (br s, 8H), 2.36 (s, 6H).
- [0790] 实施例91.用于合成:N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(117)的水解和酰胺偶联反应的典型程序
- [0791] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以59%产率获得该化合物。(75mg, 25%) ¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d,

- [0792] J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 3.58 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

- [0793] 实施例92.N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(118)

- [0794] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以41%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d,

- [0795] J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 3.59 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64-2.45 (brs, 8H), 2.33 (s, 3H).

- [0796] 实施例93.N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(119)

- [0797] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以51%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0798] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.65 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (brs, 1H), 3.49 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

[0799] 实施例94.N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (2- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺 (120)

[0800] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以49%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0801] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 5H), 3.50 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (brs, 8H), 2.32 (s, 3H).

[0802] 实施例95.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5-苯基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺 (121)

[0803] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以42%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0804] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.37 (m, 3H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 3.60 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[0805] 实施例96.N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5-苯基-2- (3- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺 (122)

[0806] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以74%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0807] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.40 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 3.60 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65-2.45 (brs, 8H), 2.33 (s, 3H).

[0808] 实施例97.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺 (123)

[0809] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以56%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

[0810] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.51 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[0811] 实施例98.N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (3- (三氟甲基) 苯基) 哌唑-4-甲酰胺 (124)

[0812] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以28%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.2 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), [0813] 7.75 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 3.51 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (brs, 8H), 2.34 (s, 3H).

[0814] 实施例99.(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)(5-(2-硝基苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(125)

[0815] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以56%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, [0816] 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 3.87 (brs, 2H), 3.73 (brs, 2H), 2.58-2.51 (m, 8H), 2.37 (s, 6H).

[0817] 实施例100.N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(126)

[0818] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以50%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), [0819] 7.76-7.73 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 3.61 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H).

[0820] 实施例101.N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(127)

[0821] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以81%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.28-8.24 (m, 4H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, [0822] 3H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[0823] 实施例102.N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基-2-(2-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(128)

[0824] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以60%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, [0825] J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 5H), 3.50 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (brs, 8H), 2.32 (s, 3H).

[0826] 实施例103.(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)-5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(129)

[0827] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以34%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

¹NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (d,

[0828] *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 2.61 (brs, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.28 (s, 6H).

[0829] 实施例104.N- (4-羟基苯乙基) -5-苯基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (130)

[0830] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以34%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0831] MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0832] 实施例105.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (131)

[0833] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以92%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0834] MHz, CDCl₃) δ 8.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H).

[0835] 实施例106. (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮 (132)

[0836] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以100%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0837] MHz, MeOD) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.34 (s, 4H).

[0838] 实施例107. (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-基) 甲酮 (133)

[0839] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以91%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0840] MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.80-7.72 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 2.61-2.45 (m, 8H), 2.29 (s, 6H).

[0841] 实施例108. (4- (2-甲氧基苯基) 味嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 味唑-4-基) 甲酮(134)

[0842] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以27%产率获得该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz,

[0843] 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.07 (s, 2H).

[0844] 实施例109. 4- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 味唑-4-羰基) 味嗪-1-羧酸乙酯(135)

[0845] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以91%产率获得作为黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88

[0846] (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.56 (brs, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0847] 实施例110. 4- 硝基苯基4- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 味唑-4-羰基) 味嗪-1-羧酸酯(136)

[0848] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以73%产率获得作为黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13

[0849] (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.82 (brs, 4H), 3.72 (brs, 2H).

[0850] 实施例111. 2- (二甲基氨基) 乙基4- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 味唑-4-羰基) 味嗪-1-羧酸酯(137)

[0851] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以34%产率获得作为黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89

[0852] (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.57 (brs, 4H), 2.61 (brs, 2H), 2.31 (s, 6H).

[0853] 实施例112. (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 味唑-4-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(138)

[0854] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以96%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0855] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.10 (dd, *J* = 0.6 Hz 和 *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H).

[0856] 实施例113.5-(2-硝基苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(139)

[0857] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0858] MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 3.56 (dd, *J* = 6.0 Hz 和 *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (brs, 4H), 1.84 (brs, 6H).

[0859] 实施例114.5-(2-硝基苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(140)

[0860] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0861] MHz, CDCl₃) δ 8.33 (brs, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 0.6 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.72-2.68 (m, 6H), 1.91-1.87 (m, 6H).

[0862] 实施例115.5-(2-硝基苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(141)

[0863] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0864] MHz, CDCl₃) δ 8.58 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.16-8.14 (m, 3H), 7.94 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0865] 实施例116.5-(2-硝基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(142)

[0866] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0867] MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 5H), 7.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0868] 实施例117. 5- (2- 硝基苯基) -N- (吡啶-2- 基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4- 甲酰胺 (143)

[0869] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以47% 产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 9.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz,

[0870] 2H), 8.19 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.3 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.09 (ddd, J = 1.0 Hz, J = 4.9 Hz 和 J = 7.3 Hz, 1H).

[0871] 实施例118. (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4- 基) (哌啶-1- 基) 甲酮 (144)

[0872] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以93% 产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 0.9 Hz 和 J = 8.2 Hz, 1H),

[0873] 7.91 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.22 (m, 3H), 7.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 4H), 1.55 (brs, 2H).

[0874] 实施例119. (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4- 基) (4- 苯基哌啶-1- 基) 甲酮 (145)

[0875] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以85% 产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H),

[0876] 7.94 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 4.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H).

[0877] 实施例120. (4- 环丙基哌嗪-1- 基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4- 基) 甲酮 (146)

[0878] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以98% 产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz,

[0879] 1H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.91-0.41 (m, 4H).

[0880] 实施例121.N- (4-乙酰基苯基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(147)

[0881] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以78%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0882] MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.23-8.29 (m, 3H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.82-7.79 (m, 5H), 7.73 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

[0883] 实施例122.5- (2-硝基苯基) -N- (4- (三氟甲基) 苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(148)

[0884] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0885] MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.67(d, J = 6.6 Hz, 2H).

[0886] 实施例123.N- (4-氟苯乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(149)

[0887] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.12 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.92 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.66 (td, J = 8.1 Hz 和 J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0889] 实施例124.(4- (3- (二甲基氨基) 丙基) 呲嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) 甲酮(150)

[0890] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 3H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8 Hz 和 J = 19.8 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.52-2.48 (m, 6H), 1.93-1.88 (m, 2H).

[0892] 实施例125.(5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) (4- (2- (哌啶-1-基) 乙基) 呲嗪-1-基) 甲酮(151)

[0893] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以92%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0894] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (brs, 2H), 3.73 (brs, 2H), 2.49-2.60 (m, 12H), 1.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.45 (brs, 2H).

[0895] 实施例126. (4-(2-吗啉代乙基)哌嗪-1-基)(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(152)

[0896] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以31%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0897] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.73-3.70 (m, 6H), 2.55-2.49 (m, 12H).

[0898] 实施例127.N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(153)

[0899] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0900] MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.51 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.46 (m, 10H), 2.35 (s, 3H).

[0901] 实施例128.(4-(2-(二乙基氨基)乙基)哌嗪-1-基)(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(154)

[0902] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以82%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0903] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.97 (brs, 2H), 2.82 (brs, 2H), 2.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0904] 实施例129.(4-甲基哌嗪-1-基)(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(155)

[0905] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以42%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0906] MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.1 Hz 和 J = 7.7 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.74 (brs, 2H), 2.46 (brs, 2H), 2.41 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0907] 实施例130.吗啉代(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲酮(156)

[0908] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0909] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 0.6 Hz 和 J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.83-3.62 (m, 6H).

[0910] 实施例131.N-(3-吗啉代丙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(157)

[0911] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以27%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0912] MHz, CDCl₃) δ 8.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4, 2H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.52 (dd, J = 6.0 Hz 和 J = 12.0 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.91-1.76 (m, 2H).

[0913] 实施例132.N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(158)

[0914] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以46%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0915] MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.14 (m, 3H), 7.91 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H).

[0916] 实施例133.5-(2-硝基苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(159)

[0917] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以96%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

- [0918] MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H).
- [0919] 实施例134.N- (2-甲氧基乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-甲酰胺(160)
- [0920] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以53%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

- [0921] MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).
- [0922] 实施例135. (4-羟基哌啶-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-基) 甲酮(161)
- [0923] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以95%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

- [0924] MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 1H), 4.13 (brs, 2H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.94 (brs, 2H), 1.61-1.59 (m, 2H).
- [0925] 实施例136. (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-基) (4- (哌啶-1-基) 苯基) 甲酮(162)
- [0926] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以32%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

- [0927] MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 2H).
- [0928] 实施例137. 4- (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑-4-羰基) 哌嗪-1-羧酸乙酯(163)
- [0929] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0930] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.66 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 7.2 Hz 和 *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 1.27 (dd, *J* = 6.6 Hz 和 *J* = 14.1 Hz, 3H).

[0931] 实施例138.N-苄基-5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (164)

[0932] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以99%产率获得该化合物。¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.97 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 5.4 Hz, 5H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0934] 实施例139.N- (4- (苄基氧基) 苯基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (165)

[0935] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以82%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H).

[0937] 实施例140.N- (4-甲氧基苄基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (166)

[0938] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0939] MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.13 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0940] 实施例141.(4- (2- (二异丙基氨基) 乙基) 味嗪-1-基) (5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) 甲酮(167)

[0941] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以43%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0942] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (brs, 2H), 3.73 (brs, 2H), 3.56 (brs, 3H), 2.53 (brs, 2H), 1.17 (brs, 12H).

[0943] 实施例142. (4-异丙基哌嗪-1-基) (5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-4-基)甲酮(168)

[0944] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0945] MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.92 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[0946] 实施例143. (4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基) (5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-4-基)甲酮(169)

[0947] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以64%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0948] MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 0.8 Hz 和 J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.3 Hz 和 J = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.9 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.19-1.18 (m, 6H).

[0949] 实施例144. (5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-4-基) (4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)甲酮(170)

[0950] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0951] MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 1.1 Hz 和 J = 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.66 (brs, 2H), 3.37 (brs, 4H), 3.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.09 (brs, 4H).

[0952] 实施例145.N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-4-甲酰胺(171)

[0953] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以51%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0954] MHz, MeOD) δ 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.92-7.86(m, 4H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67-2.65 (m, 6H), 1.87-1.83 (m, 4H).

[0955] 实施例146.4-(2-(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-4-甲酰胺基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(172)

[0956] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以87%产率获得该化合物。

[0957] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 8.14 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$ 和 $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.3 \text{ Hz}$ 和 $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.61 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.55-3.50 (m, 7H), 2.64 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0958] 实施例147.5-(2-硝基苯基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(173)

[0959] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

[0960] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 3H), 3.90 (q, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.25 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.88 (s, 3H).

[0961] 实施例148.(2-(5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(174)

[0962] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以93%产率获得该化合物。

[0963] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.15 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$ 和 $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$ 和 $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.78-7.77 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.62 (brs, 1H), 3.55 (q, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.41 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0964] 实施例149.N-(4-乙酰氨基苯基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(175)

[0965] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0966] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.72 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[0967] 实施例150.N-(4-羟基苯乙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(176)

[0968] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得作为蓬松白色固体的该化合物。

[0969] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.91 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.66-7.63(m, 1H), 7.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.43 (brs, 1H), 3.62 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

[0970] 实施例151. $\text{N}-(2-(\text{二甲基氨基})\text{乙基})-5-(3-\text{硝基苯基})-2-(4-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{𫫇唑}-4-\text{甲酰胺}$ (177)

[0971] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以65%产率获得该化合物。

[0972] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 5.4$ Hz 和 $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[0973] 实施例152. $(5-(3-\text{硝基苯基})-2-(4-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{𫫇唑}-4-\text{基})(\text{哌嗪}-1-\text{基})\text{甲酮}$ (178)

[0974] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以97%产率获得该化合物。

[0975] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 8.49-8.31 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.37 (s, 2H).

[0976] 实施例153. $(4-(2-(\text{二甲基氨基})\text{乙基})\text{哌嗪}-1-\text{基})(5-(3-\text{硝基苯基})-2-(4-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{𫫇唑}-4-\text{基})\text{甲酮}$ (179)

[0977] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以36%产率获得该化合物。

[0978] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 6H), 2.30 (s, 6H).

[0979] 实施例154. $\text{N}-(2-(\text{二甲基氨基})\text{乙基})-5-(4-\text{硝基苯基})-2-(4-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{𫫇唑}-4-\text{甲酰胺}$ (180)

[0980] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以52%产率获得该化合物。

[0981] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.59 (dd, $J = 6.0$ Hz 和 $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).

[0982] 实施例155. (5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) (哌嗪-1-基) 甲酮(181)

[0983] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以99%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0984] MHz, MeOD) δ 8.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.37 (s, 6H).

[0985] 实施例156. (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) (5- (4- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) 甲酮(182)

[0986] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以30%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0987] MHz, MeOD) δ 8.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.63-2.41 (m, 6H), 2.31 (s, 6H).

[0988] 实施例157. 5- (2- 氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(183)

[0989] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以71%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0990] MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 3H), 3.64 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H).

[0991] 实施例158. (5- (2- 氨基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-基) (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲酮(184)

[0992] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0993] MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.59-2.32 (m, 6H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 6H).

[0994] 实施例159. 5- (3- 氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(185)

[0995] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以43%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0996] MHz, CDCl₃) δ 8.61 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H).

[0997] 实施例160.5- (4-氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(186)

[0998] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以59%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[0999] MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H).

[1000] 实施例161.5- (2-乙酰氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(187)

[1001] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以69%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1002] MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

[1003] 实施例162.N- (2- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 味嗪-1-羰基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-5-基) 苯基) 乙酰胺(188)

[1004] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以78%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1005] MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).

[1006] 实施例163.5- (3-乙酰氨基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺(189)

[1007] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以91%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1008] MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.18 (s, 3H).

[1009] 实施例164.N- (3- (4- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 味嗪-1-羰基) -2- (4- (三氟甲基)

苯基)𫫇唑-5-基)苯基)乙酰胺(190)

[1010] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以83%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58

[1011] (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).

[1012] 实施例165.5-(4-乙酰氨基苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)𫫇唑-4-甲酰胺(191)

[1013] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以71%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz,

[1014] 2H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).

[1015] 实施例166.N-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)𫫇唑-5-基)苯基)乙酰胺(192)

[1016] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以81%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1017] MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.61-3.43 (m, 12H), 2.61 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

[1018] 实施例167.5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)𫫇唑-4-甲酰胺(193)

[1019] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以87%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.58 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.24

[1020] (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H).

[1021] HRMS m/z:对于C₂₄H₁₈F₃N₃O₄S[M+H]⁺计算值:502.1004;实测值:502.1059。

[1022] 实施例168.N-(2-(4-乙酰氨基哌嗪-1-基)乙基)-5-(4-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)𫫇唑-4-甲酰胺(194)

[1023] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以

48%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1024] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

[1025] 实施例169.5-(4-(甲基硫基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(195)

[1026] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以
89%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1027] MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).

[1028] 实施例170.N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(196)

[1029] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以
19%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1030] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (td, J = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 3.59 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).

[1031] 实施例171.N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(197)

[1032] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以
49%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1033] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 1.2, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

[1034] 实施例172.N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(198)

[1035] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以

72%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1036] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.4 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

[1037] 实施例173.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基-2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (199)

[1038] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以42%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1039] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[1040] 实施例174.N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (200)

[1041] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以60%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1042] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.25 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (brs, 8H), 2.28 (s, 3H).

[1043] 实施例175.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (201)

[1044] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以82%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1045] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1046] 实施例176.N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (202)

[1047] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以80%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1048] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.16 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.54 (brs, 8H), 2.28 (s, 3H).

[1049] 实施例177.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4- 甲酰胺 (203)

[1050] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以83%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1051] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.58 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1052] 实施例178.N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基-2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4- 甲酰胺 (204)

[1053] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以39%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1054] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.78 (brt, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.61-2.54 (brs, 8H), 2.34 (s, 3H).

[1055] 实施例179.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4- 甲酰胺 (205)

[1056] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以58%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1057] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.09 (m, 3H), 7.96 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.50 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1058] 实施例180.N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 呋唑-4- 甲酰胺 (206)

[1059] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以39%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1060] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.18-8.15 (m, 3H), 7.89 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 8.4 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (brs, 8H), 2.28 (s, 3H).

[1061] 实施例181. (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 呲嗪-1-基) (5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 呚唑-4-基) 甲酮(207)

[1062] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以39%产率获得作为黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (brs, 2H), 3.75

[1063]

(brs, 2H), 2.64-2.51 (m, 8H), 2.46 (s, 6H).

[1064] 实施例182.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- 苯基 呚唑-4- 甲酰胺 (208)

[1065] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以25%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8

[1066] Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[1067] 实施例183. 2- (3- 甲氧基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 呚唑-4- 甲酰胺 (209)

[1068] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以46%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (brs, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8

[1069] Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08- 7.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

[1070] 实施例184.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3- 甲氧基苯基) -5- (2- 硝基苯基) 呚唑-4- 甲酰胺 (210)

[1071] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以61%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1072] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.15 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1073] 实施例185. 2- (3-甲氧基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) 哌嗪-4-甲酰胺 (211)

[1074] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以73%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1075] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.12 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.4$ 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.51 (brs, 8H), 2.27 (s, 6H).

[1076] 实施例186. N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4-甲氧基苯基) -5- 苯基 哌嗪-4-甲酰胺 (212)

[1077] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以45%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1078] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1079] 实施例187. 2- (4-甲氧基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 哌嗪-4-甲酰胺 (213)

[1080] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以77%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1081] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.21 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.50 (brs, 8H), 2.26 (s, 3H).

[1082] 实施例188. N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4-甲氧基苯基) -5- (2-硝基苯基) 哌嗪-4-甲酰胺 (214)

[1083] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以69%产率获得作为黄色固体的该化合物。

[1084] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1085] 实施例189. 2-(4-甲氧基苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺(215)

[1086] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以82%产率获得作为白色固体的该化合物。

 ^1H

[1087] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.14 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 (brs, 1H), 2.30 (s, 3H).

[1088] 实施例190. (4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)(2-(4-甲氧基苯基)-5-(2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲酮(216)

[1089] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以67%产率获得作为白色固体的该化合物。

 ^1H

[1090] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (brs, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 6H).

[1091] 实施例191.N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺(217)

[1092] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以54%产率获得作为黄色固体的该化合物。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H),

[1093] 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

[1094] 实施例192.(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)(2-(4-甲氧基苯基)-5-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲酮(218)

[1095] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以65%产率获得作为黄色固体的该化合物。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

[1096] 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (brs, 2H), 3.46 (brs, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 6H), 2.16 (s, 6H).

[1097] 实施例193. 2-(4-甲氧基苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺(219)

[1098] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以76%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.52 (dd, *J* = 9.0 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.25 (dd, *J* = 9.0

[1099] Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J* = 9.0 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 9.0 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (brs, 8H), 2.30 (s, 3H).

[1100] 实施例194.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3-氟苯基) -5- 苯基噁唑-4- 甲酰胺 (220)

[1101] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以48%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1102] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d,

J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.22 (td, *J* = 8.4 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1103] 实施例195. 2- (3-氟苯基) N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基噁唑-4- 甲酰胺 (221)

[1104] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以48%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1105] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

7.76-7.74 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H) 7.26-7.23 (m, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (brs, 8H), 2.28 (s, 3H).

[1106] 实施例196.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (3-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 噁唑-4- 甲酰胺 (222)

[1107] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以51%产率获得作为浅黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94

(dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 9.0 Hz 和 *J*

[1108] = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.50 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1109] 实施例197. 2- (3-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) 噎唑-4- 甲酰胺 (223)

[1110] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以87%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

- NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.14 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.80 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.55 (td, $J = 8.0$ Hz 和 $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (brs, 8H), 2.27 (s, 3H).
- [1112] 实施例198. N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-氟苯基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺 (224)
- [1113] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以25%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

- NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 5.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (brs, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.58 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).
- [1115] 实施例199. 2-(4-氟苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺 (225)
- [1116] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以15%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

- NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 4.4$ Hz 和 $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.78 (brs, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.59 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (brs, 8H), 2.33 (s, 3H).
- [1118] 实施例200. N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(4-氟苯基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-甲酰胺 (226)
- [1119] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以82%产率获得作为浅黄色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H),

- 8.15-8.12 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

- [1121] 实施例201. 2-(4-氟苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-甲酰胺 (227)

- [1122] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以50%产率获得作为白色固体的该化合物。¹H

NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.00 (dd, $J = 0.6$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96-7.93 (m,

- 2H), 7.73 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 9.0$, 2H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.41 (brs, 1H), 2.13 (s, 3H).

[1124] 实施例202. (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 呲嗪-1-基) (2- (4-氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 咪唑-4-基) 甲酮(228)

[1125] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以47%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1126] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.4 Hz 和 *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 2.79 (brs, 2H), 2.61-2.58 (m, 6H), 2.50 (s, 6H).

[1127] 实施例203.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4-氟苯基) -5- (4-硝基苯基) 咪唑-4-甲酰胺(229)

[1128] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以36%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1129] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 5.4 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).

[1130] 实施例204. 2- (4-氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (4-硝基苯基) 咪唑-4-甲酰胺(230)

[1131] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以90%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1132] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, *J* = 5.4 Hz 和 *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (brs, 8H), 2.30 (s, 3H).

[1133] 实施例205. 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基咪唑-4-甲酰胺(231)

[1134] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以50%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1135] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 3.58 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1136] 实施例206. 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基咪唑-4-甲酰胺(232)

[1137] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以81%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1138] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.27 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1139] 实施例207. 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (233)

[1140] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以52%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1141] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.74 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 3.50 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1142] 实施例208. 2- (3,4-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (234)

[1143] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以89%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1144] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.16 (dd, $J = 0.6$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.81 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (brs, 8H), 2.28 (s, 3H).

[1145] 实施例209. 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 呋唑-4-甲酰胺 (235)

[1146] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以41%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1147] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 3.58 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1148] 实施例210. 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 呋唑-4-甲酰胺 (236)

[1149] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.29 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68-7.62 (m,

[1150] 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[1151] 实施例211. 2- (3,5-二氟苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋唑-

唑-4-甲酰胺(237)

[1152] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以60%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.18 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.8 Hz

[1153]

和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1154] 实施例212. 2-(3,5-二氟苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)唑-4-甲酰胺(238)

[1155] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.2 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (brs, 8H), 2.82 (s, 3H).

[1156] [1157] 实施例213. 4-(2-(3,5-二氟苯基)-5-(2-硝基苯基)唑-4-甲酰胺基)乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(239)

[1158] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, *J* = 0.6 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (brs, 4H), 1.46 (brs, 9H).

[1159] [1160] 实施例214. 2-(3-氯苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-苯基唑-4-甲酰胺(240)

[1161] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以26%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 3.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1162] [1163] 实施例215. 2-(3-氯苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基唑-4-甲酰胺(241)

[1164] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以

定量产率获得作为白色固体的该化合物。

[1165] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.27-8.25 (m, 2H), 8.08-8.07 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 5H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1166] 实施例216. 2-(3-氯苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-甲酰胺(242)

[1167] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以48%产率获得作为白色固体的该化合物。

[1168] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.15 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

[1169] 实施例217. 2-(3-氯苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)噁唑-4-甲酰胺(243)

[1170] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以77%产率获得作为白色固体的该化合物。

[1171] ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.16 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.4 Hz 和 J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.2 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1172] 实施例218. 2-(4-氯苯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(244)

[1173] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以38%产率获得作为白色固体的该化合物。

[1174] ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 3.59 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1175] 实施例219. 2-(4-氯苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(245)

[1176] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以75%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1177] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.30 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 3H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (brs, 8H), 2.32 (s, 3H).

[1178] 实施例220. 2- (4-氯苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (246)

[1179] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

[1180] ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H).

[1181] 实施例221. 2- (4-氯苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺 (247)

[1182] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以86%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1183] NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.54 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1184] 实施例222. (2- (4-氯苯基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4- 基) (4- (2- (二甲基氨基) 乙基) 哌嗪-1- 基) 甲酮 (248)

[1185] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以38%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

[1186] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.88 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H), 2.60-2.51 (m, 8H), 2.41 (s, 6H).

[1187] 实施例223. 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 噻唑-4- 甲酰胺 (249)

[1188] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82

[1189] (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 3.59 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1190] 实施例224. 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基 噻唑-4-

甲酰胺(250)

[1191] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以22%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.36 (m, 2H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J =

[1192] 9.0 Hz, 2H), 7.77 (brt, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 3.60 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64-2.45 (brs, 8H), 2.33 (s, 3H).

[1193] 实施例225. 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋唑-4-甲酰胺(251)

[1194] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以50%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8

[1195] Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (brt, J = 4.8 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H).

[1196] 实施例226. 2- (4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋唑-4-甲酰胺(252)

[1197] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以68%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8

[1198] Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.8 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (brt, J = 4.8 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61-2.45 (brs, 8H), 2.34 (s, 3H).

[1199] 实施例227. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 呋唑-4-甲酰胺(253)

[1200] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以12%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d,

[1201] J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 2H), 3.61 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[1202] 实施例228. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基) -N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 呋唑-4-甲酰胺(254)

[1203] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以64%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.24 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4

- [1204] Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 5H), 7.37-7.34 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51(brs, 8H), 2.27 (s, 3H).

[1205] 实施例229. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(2-硝基苯基)恶唑-4-甲酰胺(255)

[1206] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.15 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2

- [1207] Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1208] 实施例230. 2- ([1,1'-联苯基]-4-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)恶唑-4-甲酰胺(256)

[1209] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以46%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.51-2.30 (brs, 8H), 2.27 (s, 3H).

- [1211] [1210] 实施例231.N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(萘-2-基)-5-苯基恶唑-4-甲酰胺(257)

[1212] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以44%产率获得作为白色固体的该化合物。

¹H

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.21 (dd, *J* = 1.8 Hz

- [1213] 和 *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.76 (brt, *J* = 4.8 H, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 3.61 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

[1214] 实施例232.N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-(萘-2-基)-5-苯基恶唑-4-甲酰胺(258)

[1215] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1216] MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.32-8.31 (m, 2H), 8.17 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.92-7.91 (m 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (brs, 8H), 2.30 (s, 3H).

[1217] 实施例233.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺(259)

[1218] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以55%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1219] MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 3.53 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1220] 实施例234.N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (萘-2-基) -5- (2- 硝基苯基) 噻唑-4-甲酰胺(260)

[1221] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以29%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1222] MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.45 (brs, 8H), 2.35 (s, 3H).

[1223] 实施例235.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- 苯基 噻唑-4-甲酰胺(261)

[1224] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以59%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1225] MHz, MeOD) δ 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H).

[1226] 实施例236. 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- 苯基 噻唑-4-甲酰胺(262)

[1227] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以37%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1228] MHz, MeOD) δ 8.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.76-2.47 (m, 8H), 2.30 (s, 3H).

[1229] 实施例237.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 呋 呋-4-甲酰胺 (263)

[1230] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以72%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1231] MHz, MeOD) δ 8.13 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.80 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

[1232] 实施例238. 2- (4- (二甲基氨基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 呋 呋-4-甲酰胺 (264)

[1233] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以67%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1234] MHz, MeOD) δ 8.13 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91-7.90 (m, 3H), 7.81 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (brs, 8H), 2.31 (s, 3H).

[1235] 实施例239. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- 苯基 呋 呋-4- 甲酰胺 (265)

[1236] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以49%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1237] MHz, MeOD) δ 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.36 (s, 9H).

[1238] 实施例240. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1- 基) 乙基) -5- 苯基 呋 呋-4- 甲酰胺 (266)

[1239] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1240] MHz, MeOD) δ 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93-2.39 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[1241] 实施例241. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺 (267)

[1242] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以60%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz,

[1243] 2H), 7.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 14.1$ Hz, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

[1244] 实施例242. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噁唑-4-甲酰胺 (268)

[1245] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以76%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.18 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

[1246] 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 8.4$ Hz 和 $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 8.4$ Hz 和 $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H).

[1247] 实施例243. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (4- 甲基哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺 (269)

[1248] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以86%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 7.8$ Hz,

[1249] 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1250] 实施例244. 2- (4- (叔丁基) 苯基) -N- (2- (二乙基氨基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺 (270)

[1251] 按照针对合成化合物114所述的相同程序, 用水解和酰胺偶联反应的典型程序, 以70%产率获得该化合物。¹H NMR (600

MHz, MeOD) δ 8.18 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

7.93 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H),

[1252] 7.76-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

[1253] 实施例245.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺 (271)

[1254] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以58%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1255] MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).

[1256] 实施例246.N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- 苯基恶唑-4- 甲酰胺(272)

[1257] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以69%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1258] MHz, MeOD) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[1259] 实施例247.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4- 甲酰胺(273)

[1260] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以35%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1261] MHz, MeOD) δ 8.16 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.2$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

[1262] 实施例248.N- (2- (4- 甲基哌嗪- 1- 基) 乙基) -2- (4- (甲基硫基) 苯基) -5- (2- 硝基苯基) 恶唑-4- 甲酰胺(274)

[1263] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以76%产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1264] MHz, MeOD) δ 8.13 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.8$ Hz 和 $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.74-2.32 (m, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1265] 实施例249.N- (2- (二甲基氨基) 乙基) -2- (4- 硝基苯基) -5- 苯基恶唑-4- 甲酰胺(275)

[1266] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1267] MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).

[1268] 实施例250.N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -2- (4-硝基苯基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(276)

[1269] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1270] MHz, MeOD) δ 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.25 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 3.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (brs, 8H), 2.29 (s, 3H).

[1271] 实施例251.N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4-硝基苯基) 噁唑-4-甲酰胺(277)

[1272] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (dd, *J* = 1.2

[1273] Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

[1274] 实施例252.N- (2- (4-甲基哌嗪-1-基)乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4-硝基苯基) 噎唑-4-甲酰胺(278)

[1275] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (dd, *J* = 1.2

[1276] Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.8 Hz 和 *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (brs, 8H), 2.12 (s, 6H).

[1277] 实施例253. 2- (4-环丙基苯基) -N- (2- (二甲基氨基)乙基) -5- 苯基噁唑-4-甲酰胺(279)

[1278] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1279] MHz, MeOD) δ 8.23 (dd, *J* = 1.2 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.8, Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.8, Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (brs, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H).

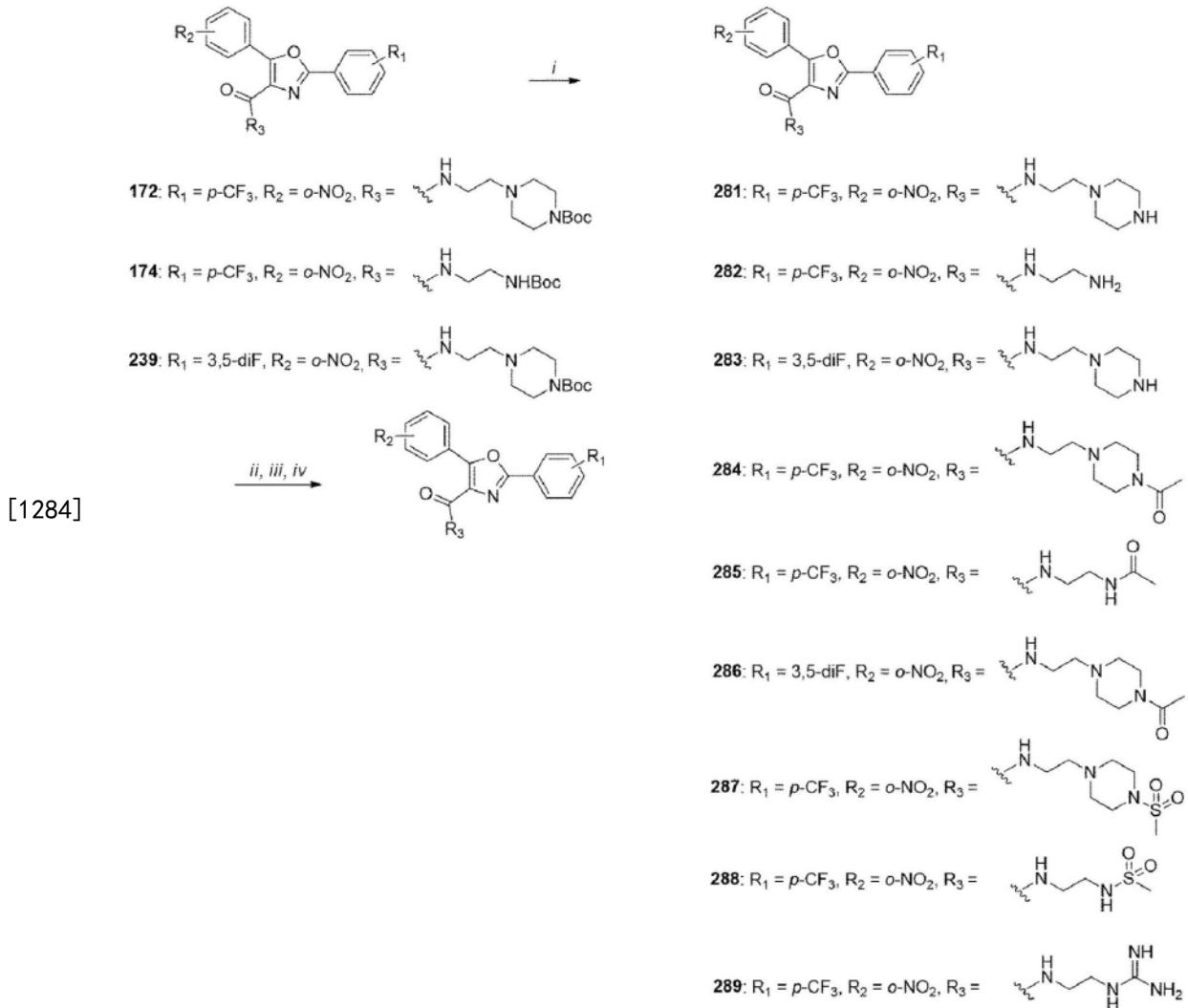
[1280] 实施例254. 2-(4-环丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(280)

[1281] 按照针对合成化合物114所述的相同程序,用水解和酰胺偶联反应的典型程序,以定量产率获得该化合物。

¹H NMR (600

[1282] MHz, MeOD) δ 8.24 (dd, *J* = 1.8 Hz 和 *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.76-0.74 (m, 2H).

[1283] <方案4>



[1285] [试剂和条件:i) 无水CH₂Cl₂中的25% TFA, 0℃至室温, 1小时至4小时, 化合物281

的产率为定量,化合物282的产率为45%,化合物283的产率为定量;ii)乙酰氯,DIPEA,无水CH₂Cl₂,0℃至室温,12小时,化合物284的产率为53%,化合物285的产率为49%,化合物286的产率为41%;iii)甲磺酰氯,DIPEA,无水CH₂Cl₂,0℃至室温,1小时,化合物287的产率为45%,化合物288的产率为62%;iv)1-[N,N'-(-Boc)脒基]吡唑,Et₃N,MeOH,室温,20小时,化合物289的产率为50%。]

[1286] 实施例255.用于合成:5-(2-硝基苯基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-4-甲酰胺(281)的Boc脱保护的典型程序

[1287] 在0℃下,向N-Boc保护的胺(217mg,0.37mmol)在无水CH₂Cl₂(6mL)的溶液添加三氟乙酸(2mL)。然后将反应混合物在25℃下搅拌4小时。将挥发性组分蒸发并用无水甲苯替代,然后将无水甲苯蒸发以共沸过量的三氟乙酸。将该操作重复三次,以产生油状物,将其在真空中干燥。将剩余物通过柱色谱在硅胶(用CH₂Cl₂:MeOH=20:1至10:1,v/v洗脱)上纯化,以得到作为黄色固体的化合物281(230mg,定量产率)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[1288] 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 2.80 (s, 2H).

[1289] 化合物282和283使用类似于针对化合物281所述的方法制备。

[1290] 实施例256.N-(2-氨基乙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-4-甲酰胺(282)

[1291] 按照针对合成化合物281所述的相同程序以45%产率获得该化合物,所述程序为Boc脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[1292] 8.18 (brs, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (brs, 2H), 3.08 (brs, 2H).

[1293] 实施例257.2-(3,5-二氟苯基)-5-(2-硝基苯基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)吡唑-4-甲酰胺(283)

[1294] 按照针对合成化合物281所述的相同程序以定量产率获得该化合物,所述程序为Boc脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

[1295] δ 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 6.96 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.32 (brs,

3H), 3.01 (brs, 3H), 2.85 (brs, 2H).

[1296] 实施例258.N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-(2-硝基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-4-甲酰胺(284)

[1297] 在氩气气氛下,向化合物281(70mg,0.14mmol)在无水CH₂Cl₂(5.0mL)的溶液添加

DIPEA (50 μ L, 0.29mmol)。在0℃下向混合物中缓慢逐滴添加乙酰氯 (20 μ L, 0.29mmol)之后, 将反应混合物在室温下搅拌12小时。将挥发性组分蒸发, 并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用CH₂Cl₂:MeOH=20:1至10:1, v/v洗脱)上纯化, 以得到作为黄色固体的化合物284 (41mg, 53%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.15

[1298] (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57 (brs, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.57-3.53 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).

[1299] 将化合物285和286使用类似于针对化合物284所述的方法制备。

[1300] 实施例259.N- (2-乙酰氨基乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (285)

[1301] 按照针对合成化合物284所述的相同程序以49%产率获得该化合物, 所述程序为典型的乙酰化反应程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

[1302] 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 0.6 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 3.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.97(s, 3H).

[1303] 实施例260.N- (2- (4-乙酰氨基哌嗪-1-基) 乙基) -2- (3,5-二氟苯基) -5- (2-硝基苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (286)

[1304] 按照针对合成化合物284所述的相同程序以41%产率获得该化合物, 所述程序为典型的乙酰化反应程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ

8.18 (dd, J = 0.6 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.2 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.4 Hz 和 J = 1.2 Hz, 1H),

[1305] 7.61-7.54 (m, 2H), 7.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H),

3.57-3.49 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

[1306] 实施例261. 用于合成:N- (2- (4- (甲基磺酰基) 哌嗪-1-基) 乙基) -5- (2-硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (287) 的磺酰化典型程序

[1307] 向化合物281 (70mg, 0.14mmol) 在无水CH₂Cl₂ (5.0mL) 的溶液添加DIPEA (50 μ L, 0.29mmol), 并将该溶液冷却至0℃, 逐滴添加甲磺酰氯 (22 μ L, 0.29mmol)。将反应混合物搅拌5分钟, 并随后在室温下搅拌1小时。将挥发性组分蒸发, 并将剩余物通过柱色谱在硅胶(用CH₂Cl₂:MeOH=20:1至10:1, v/v洗脱)上纯化, 以得到作为黄色固体化合物的287 (37mg, 45%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.15

[1308] (m, 3H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.68-2.65 (m, 6H).

[1309] 化合物288使用与针对化合物287所述类似的方法制备。

[1310] 实施例262.N- (2- (甲基磺酰胺基) 乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (288)

[1311] 按照针对合成化合物287所述的相同程序以62%产率获得作为蓬松白色固体的该化合物,所述程序为典型的磺酰化反应程序。

¹H

[1312] NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.81-7.79 (m, 1H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

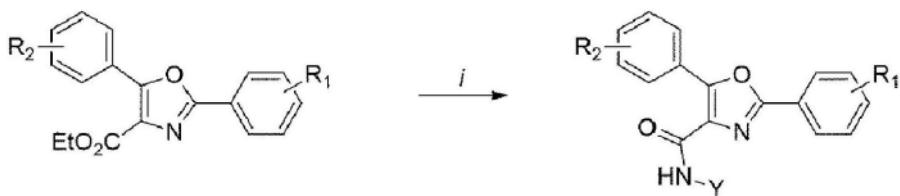
[1313] 实施例263.N- (2-胍基乙基) -5- (2- 硝基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (289)

[1314] 在氩气氛下,向化合物282 (200mg, 0.48mmol) 在无水MeOH (5.0mL) 的溶液添加N, N' - 双(叔丁氧基羰基) -1H- 吡唑-1-甲脒 (243mg, 0.78mmol) 和Et₃N (0.3mL, 1.6mmol) ,并在室温下搅拌20小时。将挥发性组分蒸发。将反应混合物溶解在无水CH₂Cl₂ (3mL) 中。然后向溶液添加三氟乙酸 (1mL) 并冷却至0℃。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将CH₂Cl₂ 蒸发并用无水甲苯替代,然后蒸发无水甲苯以共沸过量的三氟乙酸。将该操作重复三次。将剩余物通过柱色谱在硅胶 (用CH₂Cl₂:MeOH=20:1至10:1, v/v洗脱) 上纯化以得到化合物289 (111mg, 50%) 。

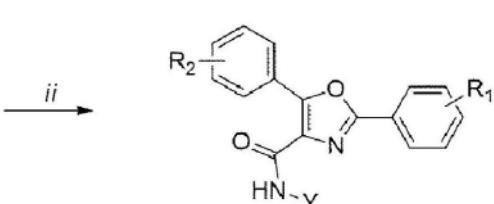
¹H NMR (600

[1315] MHz, DMSO-d₆) δ 10.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.9 Hz 和 J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 1.3 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

[1316] <方案5>

31: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = H40: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-SCH₃44: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCH₃45: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-OCH₃46: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *p*-OCH₃47: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4-diOCH₃48: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,5-diOCH₃49: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4,5-triOCH₃50: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCF₃42: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3-吡啶43: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 4-吡啶55: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-CN62: R₁ = *p*-OCH₃, R₂ = H70: R₁ = 3,5-diF, R₂ = H75: R₁ = *m*-Cl, R₂ = H79: R₁ = *p*-CN, R₂ = H87: R₁ = *p*-SCH₃, R₂ = H

[1317]

290: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-SCH₃, Y = CH₃291: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-SCH₃, Y = CH₂CH₃292: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-SCH₃, Y = (CH₂)₂CH₃293: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-SCH₃, Y = (CH₂)₂OCH₃294: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = H, Y = CH₂CH₃295: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = H, Y = (CH₂)₂CH₃296: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCH₃, Y = CH₂CH₃297: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCH₃, Y = (CH₂)₂CH₃298: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-OCH₃, Y = CH₂CH₃299: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-OCH₃, Y = (CH₂)₂CH₃300: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *p*-OCH₃, Y = CH₂CH₃301: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *p*-OCH₃, Y = (CH₂)₂CH₃302: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4-diOCH₃, Y = CH₂CH₃303: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,5-diOCH₃, Y = CH₂CH₃304: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4,5-triOCH₃, Y = CH₂CH₃305: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCF₃, Y = CH₂CH₃306: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *o*-OCF₃, Y = (CH₂)₂CH₃307: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3-吡啶, Y = CH₂CH₃308: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3-吡啶, Y = (CH₂)₂CH₃309: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 4-吡啶, Y = CH₂CH₃310: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 4-吡啶, Y = (CH₂)₂CH₃311: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-CN, Y = CH₂CH₃312: R₁ = *p*-OCH₃, R₂ = H, Y = CH₂CH₃313: R₁ = 3,5-diF, R₂ = H, Y = CH₂CH₃314: R₁ = *m*-Cl, R₂ = H, Y = CH₂CH₃315: R₁ = *p*-CN, R₂ = H, Y = CH₂CH₃316: R₁ = *p*-SCH₃, R₂ = H, Y = CH₂CH₃318: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-OH, Y = CH₂CH₃319: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *m*-OH, Y = (CH₂)₂CH₃320: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = *p*-OH, Y = CH₂CH₃321: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4-diOH, Y = CH₂CH₃322: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,5-diOH, Y = CH₂CH₃323: R₁ = *p*-CF₃, R₂ = 3,4,5-triOH, Y = CH₂CH₃324: R₁ = *p*-OH, R₂ = H, Y = CH₂CH₃

[1318] [试剂和条件: i) CH₃NH₂ • HCl、CH₃CH₂NH₂ • HCl或CH₃(CH₂)₂NH₂ • HBr、EDC HC1、HOt、DIPEA, DMF, 室温, 15小时, 化合物290的产率为61%, 化合物291的产率为74%, 化合物292的产率为79%, 化合物293的产率为38%, 化合物294的产率为67%, 化合物295的产率为70%, 化合物296的产率为85%, 化合物297的产率为85%, 化合物298的产率为71%, 化合物299的产率为78%, 化合物300的产率为80%, 化合物301的产率为72%, 化合物302的产率为

定量,化合物303的产率为82%,化合物304的产率为40%,化合物305的产率为73%,化合物306的产率为77%,化合物307的产率为35%,化合物308的产率为18%,化合物309的产率为39%,化合物310的产率为12%,化合物311的产率为61%,化合物312的产率为100%,化合物313的产率为85%,化合物314的产率为85%,化合物315的产率为68%,化合物316的产率为65%,化合物317产率为69%,ii) BBr_3 在DCM中的1M溶液,DCM,0℃至室温,15小时,化合物318的产率为58%,化合物319的产率为85%,化合物320的产率为87%,化合物321的产率为43%,化合物322的产率为84%,化合物323的产率为62%,化合物324的产率为54%。]

[1319] 实施例264. 用于合成:N-甲基-5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑**-4-甲酰胺(290)的水解和酰胺偶联反应的典型程序

[1320] 向5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑**-4-羧酸乙酯40(900mg,2.21mmol)在THF和EtOH的混合物(20mL,1:1)中的溶液添加3N NaOH(3.70mL,11.1mmol),并在室温下搅拌1小时。将反应混合物在减压下蒸发,并用3N HCl酸化,用EtOAc萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将获得的羧酸化合物无需进一步纯化即用于下一步骤。

[1321] 将羧酸化合物(190mg,0.50mmol)、盐酸甲胺(66mg,0.75mmol)、EDC HCl(144mg,0.75mmol)、HOt(101mg,0.75mmol)、DIPEA(435 μ L,2.50mmol)溶解在DMF(5mL)中。将反应混合物在室温下搅拌15小时。将反应混合物在减压下蒸发,用水稀释,并用EtOAc萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷:Et₂OAc=4:1,v/v洗脱)上纯化,以得到纯化合物290(119mg,61%)。

[1322] ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (brs, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H).

[1323] 将化合物291至317使用与针对化合物290所述类似的方法制备。

[1324] 实施例265.N-乙基-5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑**-4-甲酰胺(291)

[1325] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物40的反应以74%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为典型的水解和酰胺偶联反应程序。

[1326] ¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1327] 实施例266.5-(3-(甲基硫基)苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)**噁唑**-4-甲酰胺(292)

[1328] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物40的反应以79%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为典型的水解和酰胺偶联反应程序。

- [1329] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [1330] 实施例267.N-(2-甲氧基乙基)-5-(3-(甲基硫基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)
噁唑-4-甲酰胺(293)
- [1331] 按照针对合成化合物293所述的相同程序,用化合物40的反应以38%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为典型的水解和酰胺偶联反应程序。
- [1332] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
- [1333] 实施例268.N-乙基-5-苯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(294)
- [1334] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物31的反应以67%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。
- [1335] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (brs, 1H), 3.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
- [1336] 实施例269.5-苯基-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(295)
- [1337] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物31的反应以70%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。
- [1338] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (brs, 1H), 3.56 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
- [1339] 实施例270.N-乙基-5-(2-甲氧基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(296)
- [1340] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物44的反应以85%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。
- [1341] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [1342] 实施例271.5-(2-甲氧基苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(297)
- [1343] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物44的反应以85%产率获得作

为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1344] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (q, $J =$

6.6 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1345] 实施例272.N-乙基-5- (3-甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (298)

[1346] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物45的反应以71%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1347] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1348] 实施例273.5- (3-甲氧基苯基) -N-丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (299)

[1349] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物45的反应以78%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1350] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1351] 实施例274.N-乙基-5- (4-甲氧基苯基) -2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (300)

[1352] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物46的反应以80%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1353] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1354] 实施例275.5- (4-甲氧基苯基) -N-丙基-2- (4- (三氟甲基) 苯基) 呋唑-4-甲酰胺 (301)

[1355] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物46的反应以72%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1356] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1357] 实施例276.5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(302)

[1358] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物47的反应以79%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1359] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (brs, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[1360] 实施例277.5-(3,5-二甲氧基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(303)

[1361] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物48的反应以82%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1362] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.42 (brs, 1H), 6.58 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1363] 实施例278.N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)噁唑-4-甲酰胺(304)

[1364] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物49的反应以40%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1365] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (brt, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1366] 实施例279.N-乙基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(305)

[1367] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物50的反应以73%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1368] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (td, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (brs, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1369] 实施例280.N-丙基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(306)

[1370] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物50的反应以77%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 7.8 Hz,

2H), 8.07 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, J = 2H), 7.54 (td, J

[1371] = 1.8 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 1.2 Hz 和 J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 3.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1372] 实施例281.N-乙基-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(307)

[1373] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物42的反应以76%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.8 Hz,

[1374] 1H), 9.00 (td, J = 1.8 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (brs, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1375] 实施例282.N-丙基-5-(吡啶-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(308)

[1376] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物42的反应以18%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 1.8 Hz,

[1377] 1H), 9.00 (td, J = 1.8 Hz 和 J = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.2 Hz 和 J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.47 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1378] 实施例283.N-乙基-5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(309)

[1379] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物43的反应以39%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 6.0 Hz,

[1380] 2H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (brs, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1381] 实施例284.N-丙基-5-(吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(310)

[1382] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物43的反应以12%产率获得该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 6.6 Hz, 2H), 8.36

[1383] (dd, J = 1.8 Hz 和 J = 6.0 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

[1384] 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (brs, 1H), 3.48 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1385] 实施例285. 5-(3-氰基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(311)

[1386] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物55的反应以61%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.82-8.80 (m, 1H),

[1387] 8.68 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (dt, $J = 1.8$ Hz 和 $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1388] 实施例286. N-乙基-2-(4-甲氧基苯基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(312)

[1389] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物62的反应以73%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, $J = 7.2$ Hz,

[1390] 2H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (td, $J = 1.2$ Hz 和 $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1391] 实施例287. 2-(3,5-二氟苯基)-N-乙基-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(313)

[1392] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物70的反应以85%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.36 (m, 2H),

[1393] 7.66-7.62 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.79 (tt, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[1394] 实施例288. 2-(3-氯苯基)-N-乙基-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(314)

[1395] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物75的反应以85%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.38 (m, 2H),

[1396] 8.11 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (td, $J = 1.5$ Hz 和 $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H),

7.47-7.43 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1397] 实施例289. 2-(4-氰基苯基)-N-乙基-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(315)

[1398] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物79的反应以68%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1399] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.42-8.37 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36 (brs, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1400] 实施例290.N-乙基-2-(4-(甲基硫基)苯基)-5-苯基噁唑-4-甲酰胺(316)

[1401] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物87的反应以65%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1402] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[1403] 实施例291.2-(4-(甲基硫基)苯基)-5-苯基-N-丙基噁唑-4-甲酰胺(317)

[1404] 按照针对合成化合物290所述的相同程序,用化合物87的反应以69%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为水解和酰胺偶联反应的典型程序。

[1405] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.46 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1406] 实施例292.用于合成:N-乙基-5-(3-羟基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(318)的甲氧基脱保护的典型程序

[1407] 在0℃下,向化合物298(310mg,0.79mmol)在无水 CH_2Cl_2 (10mL)的溶液添加三溴化硼溶液(2.37mL,1.0M,在 CH_2Cl_2 中),并在室温下搅拌15小时。将反应混合物添加至水,并用 CH_2Cl_2 萃取三次。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下蒸发。将剩余物通过柱色谱在硅胶(用己烷: $\text{Et}_2\text{OAc} = 3:1$,v/v洗脱)上纯化,以得到作为白色固体的化合物318(172mg,58%)。

[1408] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (brs, 1H), 8.53. (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 0.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz 和 $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1409] 将化合物319至324用与针对化合物318所述类似的方法制备。

[1410] 实施例293.5-(3-羟基苯基)-N-丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-甲酰胺(319)

[1411] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以85%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600

[1412] MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (brs, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 0.6 Hz, *J* = 2.4 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[1413] 实施例294.N-乙基-5-(4-羟基苯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)^{噁唑-4-甲酰胺}(320)

[1414] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以87%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600

[1415] MHz, MeOD) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1416] 实施例295.5-(3,4-二羟基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)^{噁唑-4-甲酰胺}(321)

[1417] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以43%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600

[1418] MHz, MeOD) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.4 Hz 和 *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1419] 实施例296.5-(3,5-二羟基苯基)-N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)^{噁唑-4-甲酰胺}(322)

[1420] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以84%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600

[1421] MHz, MeOD) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.39 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1422] 实施例297.N-乙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(3,4,5-三羟基苯基)^{噁唑-4-甲酰胺}(323)

[1423] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以62%产率获得作为白色固体的该化合物,所述程序为甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600

[1424] MHz, MeOD) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1425] 实施例298.N-乙基-2-(4-羟基苯基)-5-苯基^{噁唑-4-甲酰胺}(324)

[1426] 按照针对合成化合物318所述的相同程序以54%产率获得该化合物,所述程序为

甲氧基脱保护反应的典型程序。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ

[1427] 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.44 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1428] 实验例1.ELISA测定

[1429] 1.1.包被

[1430] 将100nM Flag标记的IL-33人重组蛋白在1×包被缓冲液(Biolegend)中制备,并使用多通道移液器(Gilson)将其置于96孔微孔板(Corning)中,并在4℃下包被至少12小时。

[1431] 1.2.封闭

[1432] 在用PBST(1×PBS(Welgene),1%吐温20(sigma))洗涤三次之后,将其在室温下与1% BSA(Bovogen)封闭缓冲液反应1小时。

[1433] 1.3.结合

[1434] 制备包含200nM His标记的ST2人重组蛋白和60μM或200μM实施例合成化合物的样品,以等体积添加,并在室温下反应至少2小时。

[1435] 1.4.检测

[1436] 在用PBST(1×PBS(Welgene),1%吐温20(sigma))洗涤三次之后,将抗His HRP(BioLegend)抗体以5000:1稀释,并在室温下反应至少1小时。

[1437] 1.5.反应

[1438] 在用PBST(1×PBS(Welgene),1%吐温20(sigma))洗涤三次之后,添加TMB底物溶液(Thermo)并反应超过5分钟。通过添加1N HCl(Samchun)来终止反应,并且在用微板读取仪(Tecan, Spark®)轨道振荡5秒之后,在450nm下获得吸光度值。

[1439] 1.6.分析

[1440] 使用Excel程序分析来源于与微板读取仪连接的程序的结果。IL33-ST2结合率(结合%)通过对一式三份获得的三个值进行平均,减去阳性对照值,并将阴性对照值转换为100%来计算。通过从100%中减去IL33-ST2结合%来获得每种化合物的抑制%值,并且还获得一式三份的误差范围并反映在化合物的抑制图中。

[1441] 1.7.结果

[1442] IL33和ST2结合的抑制%结果在下表1至表8中示出。

[1443] 表1

[1444]

实施例	化合物编号	ELISA(抑制 %)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
合成 例5	6	-	110	-
合成 例21	22	1	45	-
1	27	34	84	-
2	28	30	53	-
3	29	19	33	-
4	30	42	102	-
5	31	110	109	0.78
6	32	107	108	-
7	33	107	108	1.71
8	34	108	108	0.91
14	40	108	115	-
18	44	100	-	1.26
21	47	-57	-	-
22	48	87	-	-
23	49	-65	-	-
26	52	115	115	7.99
29	55	115	116	-
30	56	40	93	-
32	58	44	105	-
34	60	27	68	-
36	62	33	65	-
37	63	26	57	-

[1445] 表2

实施例	化合物编号	ELISA(抑制 %)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
38	64	13	35	-
39	65	35	32	-
40	66	49	71	-
41	67	9	15	-
42	68	55	105	-
43	69	32	48	-
44	70	18	41	-
45	71	29	49	-
47	73	12	22	-
[1446]	75	93	108	11.73
51	77	95	110	-
52	78	23	68	-
53	79	41	107	-
54	80	37	89	-
55	81	59	109	-
57	83	22	42	-
58	84	20	54	-
64	90	108	107	0.28
72	98	110	110	5.21
74	100	8	5	-
75	101	1	-24	-

[1447] 表3

[1448]

实施例	化合物编号	ELISA(抑制 %)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
80	106	-20	-2	-
81	107	-15	-9	-
82	108	-14	-21	-
83	109	19	-2	-
84	110	19	26	-
85	111	10	12	-
88	114	10	9	-
89	115	-22	-17	-
90	116	13	26	-
91	117	4	10	-
92	118	24	36	-
93	119	-6	-14	-
94	120	7	40	-
95	121	-20	-18	-
96	122	-18	0	-
97	123	-22	39	-
98	124	50	31	-
99	125	20	24	-
100	126	-14	6	-
101	127	-24	-5	-
102	128	-28		-
103	129	45	79	-
104	130	11	37	-
105	131	91	92	-
112	138	6	11	-
113	139	4	13	-
114	140	10	15	-
115	141	-11	-3	-

116	142	6	8	-
117	143	9	8	-
118	144	-19	-34	-

[1449] 表4

[1450]

实施例	化合物编号	ELISA(抑制%)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
119	145	3	11	-
120	146	-35	-57	-
121	147	1	4	-
122	148	12	19	-
123	149	20	19	-
124	150	-18	7	-
125	151	-33	-16	-
126	152	36	48	-
127	153	92	95	-
128	154	0	-25	-
129	155	-31	-18	-
130	156	-1	41	-
131	157	22	15	-
132	158	31	26	-
133	159	2	-1	-
134	160	18	29	-
135	161	-16	-11	-
136	162	3	5	-
137	163	-30	-19	-
138	164	9	4	-
139	165	10	13	-
140	166	14	5	-
141	167	-24	-9	-
142	168	12	-12	-
143	169	-4	7	-
144	170	3	2	-
146	172	51	50	-
147	173	54	60	-
149	175	27	53	-
150	176	27	36	-

[1451] 表5

实施例	化合物编号	ELISA(抑制 %)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
168	194	41	-	-
171	197	99	-	-
172	198	5	-	-
173	199	7	2	-
174	200	5	0	-
175	201	-7	-5	-
176	202	7	32	-
177	203	-9	14	-
178	204	1	36	-
179	205	-11	4	-
180	206	23	49	-
182	208	19	55	-
184	210	-11	-19	-
185	211	13	20	-
186	212	-26	-22	-
187	213	-34`	-9	-
188	214	-28	-49	-
189	215	-12	33	-
190	216	46	84	-
191	217	-38	-51	-
192	218	32	39	-
193	219	11	44	-
194	220	-2	-14	-
195	221	-34	-21	-
196	222	-28	-16	-
197	223	29	38	-
198	224	-13	-18	-
199	225	-6	7	-

[1452]

表6

实施例	化合物编号	ELISA(抑制 %)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
200	226	-25	-8	-
201	227	-22	-28	-
202	228	24	43	-
203	229	-54	-98	-
204	230	15	0	-
205	231	-8	5	-
206	232	-9	3	-
207	233	-27	-27	-
208	234	13	19	-
209	235	3	36	-
210	236	-8	-7	-
211	237	-34	-16	-
212	238	40	103	-
214	240	7	70	-
215	241	31	38	-
216	242	-14	-12	-
217	243	14	-6	-
218	244	0	38	-
219	245	15	26	-
220	246	110	112	4.78
221	247	8	32	-
222	248	33	63	-
223	249	81	97	6.46
224	250	14	9	-
225	251	-6	-21	-
226	252	28	19	-
227	253	11	60	-
228	254	-20	11	-

[1454]

[1455]

229	255	-10	1	-
230	256	3	49	-
231	257	6	1	-
232	258	35	49	-
233	259	6	1	-
234	260	9	23	-
235	261	3	8	-
236	262	14	33	-
237	263	-35	-10	-
238	264	29	35	-
239	265	5	14	-
240	266	-29	10	-

[1456] 表7

实施例	化合物编号	ELISA(抑制%)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
241	267	23	29	-
242	268	-15	-6	-
243	269	33	44	-
244	270	20	37	-
245	271	31	105	-
246	272	97	97	4.17
247	273	-25	-18	-
248	274	18	20	-
249	275	-16	-28	-
250	276	2	-23	-
251	277	60	111	14.4
252	278	46	47	-
253	279	16	4	-
254	280	2	0	-
255	281	73	71	-
257	283	31	49	-
258	284	101	104	3.15
259	285	73	72	-
260	286	18	33	-
261	287	41	46	-
262	288	43	50	-
264	290	112	112	4.51
265	291	112	111	0.64
266	292	110	112	1.13
267	293	40	107	-
268	294	95	-	-
272	298	87	-	-
279	305	-17	-	-
280	306	38	-	-
281	307	106	-	-

[1457]

[1458] 表8

实施例	化合物编号	ELISA(抑制%)		ELISA IC ₅₀ (μM)
		30 μM	100 μM	
[1459]	285 311	-5	-	-
	286 312	-47	-	-
	287 313	-29	-	-
	288 314	-18	-	-
	289 315	-4	-	-
	290 316	47	-	-

[1460] 实验例2. IL-6产生抑制测定方法

[1461] 2.1. 细胞培养

[1462] 将人肥大细胞系HMC 1.1细胞在补充有10%胎牛血清(FBS, HyClone)和1%抗生素的培养基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium, IMDM, HyClone)中培养,并在含5% CO₂的情况下保持在37℃下。

[1463] 2.2. 实施例化合物的处理

[1464] 在将培养瓶中的HMC 1.1细胞(其为非贴壁细胞)离心至填充80%容量之后,将细胞在包含200nM IL-33野生型人重组蛋白的0.5mL培养基中培养,并与5μM、10μM、25μM、30μM或50μM的实施例化合物一起孵育24小时。

[1465] 2.3. 细胞培养恢复

[1466] 通过离心(2,000×g,5分钟)收获培养基,并储存在-80℃下直到ELISA测定。

[1467] 2.4. IL-6ELISA测定

[1468] 根据使用人IL-6ELISA试剂盒(abCam)的方案进行实验。

[1469] 2.5. 分析方法

[1470] 使用Excel程序分析与微板读取仪连接的程序的结果。计算一式三份获得的三个值的平均值,并使用标准曲线测量IL-6分泌的量。基于载剂处理样品值,将测得的IL-6分泌针对100%进行转化以获得载剂%。通过从100%中减去载剂%获得每种化合物的抑制%值,并且当得到化合物抑制率的图时,还获得并反映了一式三份的误差范围。

[1471] 2.6. 结果

[1472] 人肥大细胞系HMC 1.1中IL-6分泌的抑制%的结果在下表9至表11中示出。

[1473] 表9

实施例	化合物编号	hIL-6产生的抑制 (%)			EC ₅₀ (μM)	
		0.1 μM	1 μM	10 μM		
[1474]	5	31	46	56	69	0.23
	7	33	-	30	32	-
	18	44	-	38	77	2.56
	21	47	-	36	26	-
	22	48	-	22	39	-
	23	49	-	-2	16	-
	26	52	-	22	48	2.26
	29	55	-	45	52	0.09
	49	75	-	5	26	-
	64	90	33	54	55	0.49
	72	98	-	-12	30	-
	102	128	-	66	80	-
	168	194	-	44	68	-
	171	197	-	62	70	-
	172	198	-	62	77	-

[1475] 表10

实施例	化合物编号	hIL-6产生的抑制 (%)			EC ₅₀ (μM)
		0.1 μM	1 μM	10 μM	
212	238	-	14	45	6.3
214	240	-	6	44	3.7
220	246	-	20	45	6.15
223	249	-	8	35	-
245	271	-	14	69	0.86
246	272	-	52	79	0.42
251	277	-	27	31	-
258	284	-	27	39	-
264	290	28	49	59	
[1476]	265	291	25	40	0.49
	266	292	29	39	0.09
	268	294	50	88	0.13
	269	295	-	53	-
	270	296	-	0	-
	271	297	-	3	-
	272	298	12	70	0.64
	273	299	-	40	-
	274	300	-	37	-
	275	301	-	21	-
	276	302	-	-34	-
	277	303	-	26	-

[1477] 表11

实施例	化合物编号	hIL-6产生的抑制 (%)			EC ₅₀ (μM)
		0.1 μM	0.1 μM	10 μM	
278	304	-	-47	-74	-
279	305	-	-4	26	-
280	306	-	-38	45	-
281	307	61	69	79	0.11
282	308	-	56	62	-
283	309	-	56	51	-
284	310	-	49	58	-
285	311	-	64	80	-
[1478]	312	-	66	81	-
287	313	-	-7	27	-
288	314	-	10	81	-
289	315	-	47	61	-
290	316	25	69	77	0.35
291	317	-	44	43	-
292	318	-	70	79	-
293	319	-	75	80	-
295	321	-	50	72	-
296	322	-	86	73	-
297	323	-	45	84	-

[1479] 实验例3.确定细胞生存力

[1480] 3.1. 细胞培养

[1481] 将人肝癌细胞系HepG2细胞在补充有10%胎牛血清(FBS, HyClone)和1%抗生素的培养基(高葡萄糖Dulbecco改良Eagle培养基, DMEM, HyClone)中培养,所述培养基在5% CO₂, 37℃下保持在恒温箱中。

[1482] 3.2. 实施例化合物处理

[1483] 将HepG2细胞(其为贴壁细胞)在100μM含1×10⁴的培养基中培养18小时,并在存在或不存在人肝微粒体(Gibco)和NADPH再生系统的情况下用25μM、30μM或50μM的实施例化合物处理24小时。

[1484] 3.3. 细胞培养基交换

[1485] 使用100μM的培养基(高葡萄糖Dulbecco改良Eagle培养基, DMEM, HyClone)交换细胞培养物,并将其孵育24小时。

[1486] 3.4. WST-8测定

[1487] 在添加10 μ L WST-8 (abCam) 之后,在2小时之后用微板读取仪 (Tecan, Spark[®]) 在轨道振荡5秒之后在460nm下获得吸光度。

[1488] 3.5.分析

[1489] 使用Excel程序分析来源于与微板读取仪连接的程序的结果。计算一式三份获得的三个值的平均值,并将其表示为与载剂处理相比的%细胞生存力。

[1490] 3.6结果

[1491] 人和小鼠肝S9级分的稳定性结果在下表12中示出。

[1492] 表12

实施例号	化合物号	细胞生存力(%)		CC ₅₀ (μ M)	
		(-)微粒体	(+)微粒体	(-)微粒体	(+)微粒体
[1493]	合成例5 6	在45 μ M下为66	在45 μ M下为99		
	5 31	在135 μ M下为83	在135 μ M下为66	-	-
	6 32	在25 μ M下为81	在25 μ M下为95	-	-
	7 33	在100 μ M下为73	在100 μ M下为68	67	43.5
	8 34	在100 μ M下为87	在100 μ M下为85	-	-
	18 44	在100 μ M下为68	在100 μ M下为99	-	-
	26 52	在100 μ M下为117	在100 μ M下为97	-	-
	29 55	在100 μ M下为90	在100 μ M下为91	-	-
	48 74	在45 μ M下为101	在45 μ M下为96	-	-
	49 75	在100 μ M下为106	在100 μ M下为100	-	-

[1494]

64	90	在135 μM下为53	在135 μM下为74	14	40.8
72	98	在100 μM下为83	在100 μM下为90	-	-
73	99	在25 μM下为79	在25 μM下为96	-	-
127	153	在50 μM下为19	在50 μM下为36	-	-
132	158	在50 μM下为17	在50 μM下为17	-	-
177	203	在50 μM下为19	在50 μM下为30	-	-
191	217	在100 μM下为19	在100 μM下为34	-	-
205	231	在50 μM下为17	在50 μM下为29	-	-
212	238	在100 μM下为49	在100 μM下为53	19	21.3
214	240	在100 μM下为45	在100 μM下为50	5.46	6.36
220	246	在100 μM下为47	在100 μM下为52	11.8	16
222	248	在50 μM下为19	在50 μM下为31	-	-
223	249	在100 μM下为43	在100 μM下为50	19	29.1
245	271	在100 μM下为45	在100 μM下为52	3.74	6.12
246	272	在100 μM下为46	在100 μM下为49	4.73	5.6
251	277	在100 μM下为46	在100 μM下为49	25.4	46.2
258	284	在100 μM下为40	在100 μM下为49	48.6	46.5
259	285	在30 μM下为54	在30 μM下为59	-	-
264	290	在135 μM下为47	在135 μM下为60	-	-
265	291	在160 μM下为106	在160 μM下为102	-	-
266	292	在135 μM下为55	在135 μM下为58	-	-
268	294	在160 μM下为95	在160 μM下为90	-	-
281	307	在160 μM下为105	在160 μM下为108	-	-
282	308	在160 μM下为27	在160 μM下为29		

[1495]	290	316	在160 μM下为84	在160 μM下为100	-	-
	291	317	在160 μM下为47	在160 μM下为89	-	-
	296	322	在160 μM下为63	在160 μM下为90	-	-
	297	323	在160 μM下为63	在160 μM下为77	-	-

[1496] 实验例4.验证HDM和卵白蛋白诱导的哮喘动物模型中的效力

[1497] 4.1.实验动物

[1498] 动物是从Orientbio Inc. (Seongnam, Korea) 购买的6周龄无特定病原体 (specific pathogen-free, SPF) BALB/C雌性小鼠。

[1499] 4.2.测试物质

[1500] 4.2.1.名称

[1501] ①螨,粉尘螨 (DUST D.FARINAE) (XPB81D3A25, GREER)

[1502] ②螨,屋尘螨 (DUST D.PTERONYSSINUS) (XPB82D3A25, GREER)

[1503] ③来自鸡蛋蛋白的白蛋白 (A5503, SIGMA)

[1504] ④磷酸盐缓冲盐水 (SH30256.01, CYTIVA)

[1505] 4.2.2.储存条件:冷冻

[1506] 4.3.实验方法的概述

[1507] 在施用HDM和卵白蛋白之前,将 1×10^6 的D011.10 CD4 T细胞注射到尾静脉中。初始组由5至6只小鼠组成,并且HDM-OVA急性哮喘小鼠模型组由20至24只小鼠组成。将HDM(粉尘螨 (D.farinae) 50μg/小鼠,屋尘螨 (D.pteronyssinus) 50μg/小鼠) 和OVA (100μg/小鼠) 溶解在PBS中,并将40μl/只小鼠通过鼻内注射施用,持续3天。将实施例化合物 (10mg/kg在载剂中 (DMSO:labrafil=10:90(体积%)) 以5mL/kg经口施用。将初始组用40μL生理盐水替代 HDM-OVA来施用。在任何可能的情况下,测试物质和HDM应同时施用。小心确保气管内滴注和 SC施用二者均保持无菌条件。在第一次致敏之后第7天处死小鼠以获得肺泡灌洗液并收获肺。

[1508] 4.4.支气管灌洗液中嗜酸性粒细胞的分析

[1509] 通过颈椎脱臼将小鼠处死,并在气管中用0.8ml PBS (BAL流体) 冲洗肺,重复三次。用血细胞计数器计数总细胞数,并用cytospin (TXT3, Korea) 制备BAL流体细胞涂片。对于细胞分化,在用Diff-Quik溶液 (P.R. Inc. Aguada, Puerto Rico的P Dade diagnostics) 染色之后计数嗜酸性粒细胞。

[1510] 本发明的前述描述仅仅是为了举例说明的目的,并且对于本发明所属领域的技术人员来说明显的是,在不脱离本发明的精神或本发明的本质特征的情况下,可对本文中公开的本发明进行多种替换和修改。因此,应该理解,上述实施方案仅仅是为了举例说明本发明的目的,而不是以任何方式限制本发明的范围。例如,以单一形式描述的各组分也可以以分散式的方式体现,并且类似地,描述为分散式的组分也可以以组合的形式体现。

[1511] 本发明的范围由所附专利权利要求书指出。专利权利要求书的含义和范围以及从它们的等同物得到的所有改变或变化均被认为落入本发明的范围内。

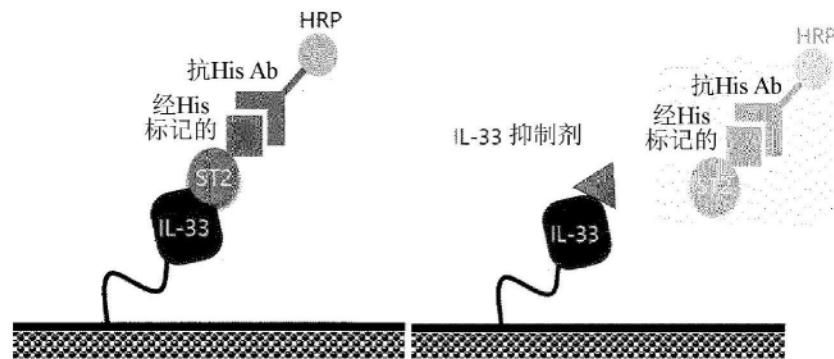


图1

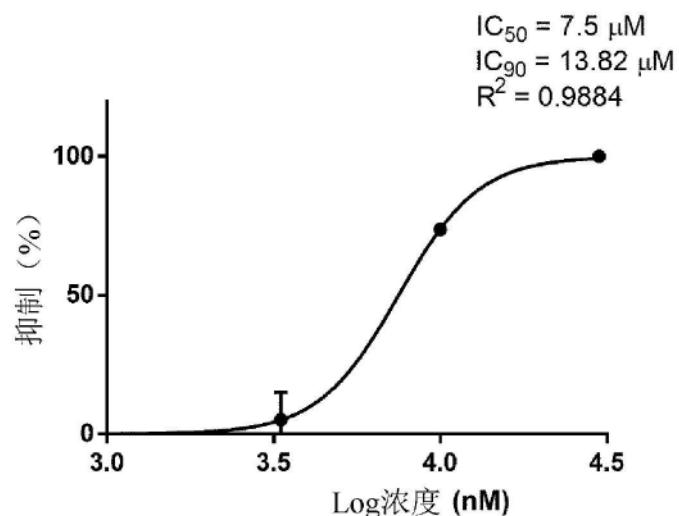


图2

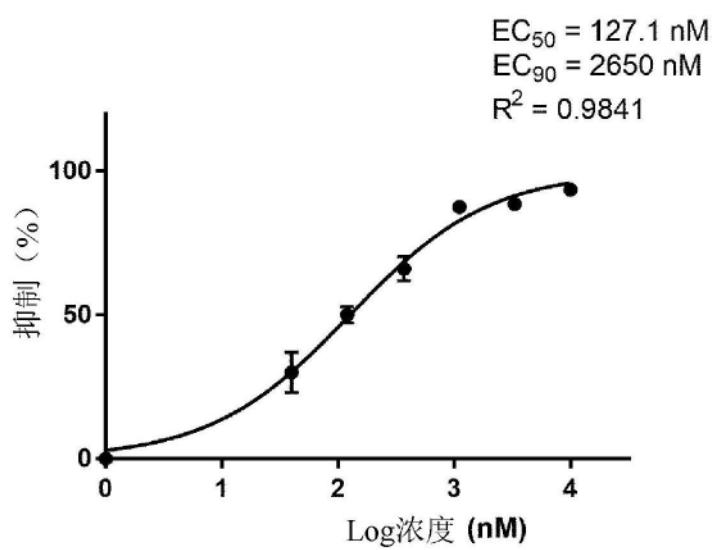


图3

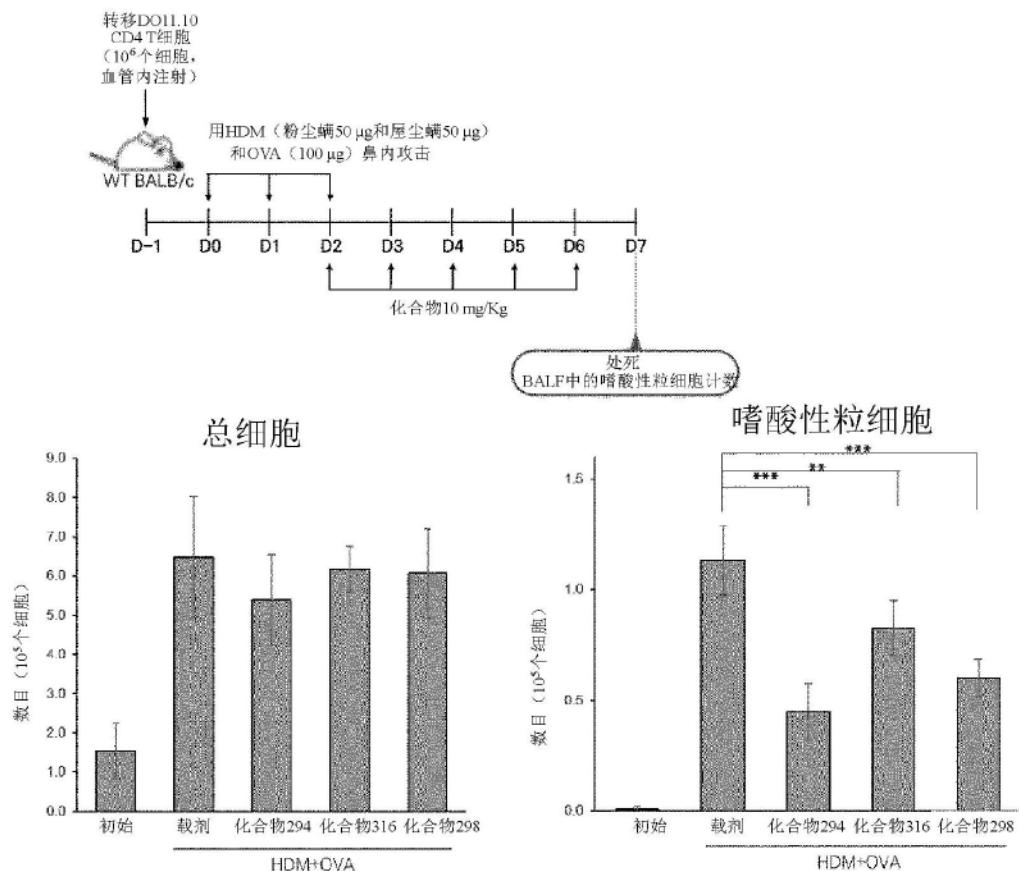


图4