

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00802685.8

C07D211/78

C07D211/72

A61K 31/33

A61K 31/54

A61K 31/535

A61K 31/17

C07C275/20

[45] 授权公告日 2005 年 9 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1219764C

[22] 申请日 2000.1.12 [21] 申请号 00802685.8

[30] 优先权

[32] 1999.1.13 [33] US [31] 60/115,877

[32] 1999.2.25 [33] US [31] 09/257,266

[32] 1999.10.22 [33] US [31] 09/425,228

[86] 国际申请 PCT/US2000/000648 2000.1.12

[87] 国际公布 WO2000/042012 英 2000.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.11

[71] 专利权人 拜尔有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 B·里德 J·迪马 U·基海尔

T·B·洛因格 W·J·斯科特

R·A·史密斯 J·E·伍德

M-K·莫纳汉 R·纳特罗

J·雷尼克 R·N·西布利

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余 颖

C07C275/22 C07C275/24 C07C275/28 A61P 35/00

权利要求书 6 页 说明书 68 页

[54] 发明名称 用 ω -羧基芳基取代的二苯脲作为 raf 激酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及一组芳基脲在治疗 raf 所介导疾病中的用途, 以及用于上述治疗的药物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中的M是-O-。
7. 根据权利要求2所述的化合物, 其中的M是-O--。
8. 根据权利要求3所述的化合物, 其中的M是-O-。
9. 根据权利要求4所述的化合物, 其中的M是-O-。
- 5 10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是H或 C_{1-10} 烷基。
11. 根据权利要求3所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是氢或 C_{1-10} 烷基。
12. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是氢或 C_{1-10} 烷基。
13. 根据权利要求7所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是氢或 C_{1-10} 烷基。
14. 根据权利要求8所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是氢或 C_{1-10} 烷基。
- 10 15. 根据权利要求9所述的化合物, 其中, R_a 和 R_b 各自是氢或 C_{1-10} 烷基。
16. 根据权利要求1所述的化合物, 具有以下通式:



其中, D是-NH-C(O)-NH-,

A的通式为-L-M-L¹, 其中,

- 15 L是非取代或1-3取代的苯基, 取代基选自甲基或卤素,

L¹是-C(O)NR_aR_b取代的吡啶基,

M选自-O-, -S-,

其中, R_a 和 R_b 各自是: 氢, C_{1-10} 烷基或羟基取代的 C_{1-10} 烷基,

B是非取代或取代的苯基, 取代基选自卤素, W_n, n=0-3, W选自: C_{1-10} 烷基,

- 20 C_{1-10} 烷氧基, 卤代或 C_{1-10} 烷基。

17. 根据权利要求1所述的化合物, 具有以下通式:



其中, D是-NH-C(O)-NH-,

A的通式是-L-M-L¹, 其中,

- 25 L是苯基,

M是-O-,

L¹是-C(O)NR_aR_b取代的吡啶基,

R_a 和 R_b 各自是: 氢或 C_{1-10} 烷基,

B是取代苯基, 取代基选自: 卤素, C_{1-10} 烷基, C_{1-10} 烷氧基或 C_{1-10} 卤代烷基。

- 30 18. 根据权利要求16所述的化合物, 其中的 R_a 和 R_b 各自是H或 C_{1-10} 烷基。
19. 根据权利要求17所述的化合物, 其中的 R_a 和 R_b 各自是H或 C_{1-10} 烷基。
20. 根据权利要求1所述通式I化合物及其药学上认可的盐, 所述盐选自:

a) 无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸, 对甲苯磺酸, 1-萘磺酸, 2-萘磺酸, 乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸, 马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸;

5 b) 有机和无机碱的酸式盐, 所述阳离子选自: 碱金属阳离子, 碱土金属阳离子, 铵阳离子, 脂族基取代的铵阳离子, 和芳香基取代的铵阳离子。

21. 根据权利要求 16 所述通式 I 化合物及其药学上认可的盐, 所述盐选自:

10 a) 无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸, 对甲苯磺酸, 1-萘磺酸, 2-萘磺酸, 乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸, 马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸;

 b) 有机和无机碱的酸式盐, 所述阳离子选自: 碱金属阳离子, 碱土金属阳离子, 铵阳离子, 脂族基取代的铵阳离子, 和芳香基取代的铵阳离子。

22. 根据权利要求 17 所述的通式 I 化合物及其药学上认可的盐, 所述盐选自:

15 a) 无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸, 对甲苯磺酸, 1-萘磺酸, 2-萘磺酸, 乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸, 马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸;

20 b) 有机和无机碱阳离子的酸式盐, 所述阳离子选自: 碱金属阳离子, 碱土金属阳离子, 铵阳离子, 脂族基取代的铵阳离子, 和芳香基取代的铵阳离子。

23. 一种治疗癌症的药物组合物, 包含权利要求 1 所述通式 I 所示的化合物或其药学上认可的盐, 以及生理学上认可的载体。

24. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 包含权利要求 3 所述的通式 I 所示化合物。

25 25. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 包含权利要求 16 所述的通式 I 所示的化合物。

26. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 包含权利要求 17 所述的通式 I 所示的化合物。

27. 根据权利要求 1 所述的化合物, 选自:

30 以下 2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基脲:

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

- N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基硫)苯基)脲,
 N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,
 5 N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲;

以下 4-氯-3-(三氟甲基)苯基脲:

- N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 10 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲;

以下 4-溴-3-(三氟甲基)苯基脲:

- N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基硫)苯基)脲,
 15 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,
 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲;

以下 2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基脲:

- N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 20 N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,
 N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,
 N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲。
 25

28. 根据权利要求 27 所述的通式 I 化合物及其药学上认可的盐,所述盐选自:

- a) 无机酸和有机酸的碱式盐,所述酸选自:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸,对甲苯磺酸,1-萘磺酸,2-萘磺酸,乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸,马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸;
 30

b) 有机和无机碱阳离子的酸式盐,所述阳离子选自:碱金属阳离子,碱土金属阳离子,铵阳离子,脂族基取代的铵阳离子,和芳香基取代的铵阳离子。

29. 权利要求 1 所述通式 I 所示的化合物用于制造抑制 raf 激酶所介导癌细胞生长的药物的用途。

30. 权利要求 3 所述通式 I 所示的化合物用于制造抑制 raf 激酶所介导癌细胞生长的药物的用途。

5 31. 权利要求 16 所述通式 I 所示的化合物 raf 激酶所介导癌细胞生长的药物的用途。

32. 权利要求 17 所述通式 I 所示的化合物用于制造抑制 raf 激酶所介导癌细胞生长的药物的用途。

33. 根据权利要求 29 所述的用途, 所述化合物选自:

10 以下 2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基脲:

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

15 N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基硫)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,

N-(2-甲氧基-(5-三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲;

以下 4-氯-3-(三氟甲基)苯基脲:

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,

20 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲;

以下 4-溴-3-(三氟甲基)苯基脲:

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

25 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基硫)苯基)脲,

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,

N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲;

以下 2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基脲:

30 N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲,

N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲;

基)脲,

N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲,

5 N-(2-甲氧基-4-氯-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-氯-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))苯基)脲。

34. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 B 上的可选项代基选自: 甲基, 三氟甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 正戊基, 异丙基, 叔丁基, 异丁基, 甲氧基, Cl, F。

35. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 所述化合物为 N-(4-氯-3-(三氟甲基)10 苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧基)苯基)脲或其药学上认可的盐。

36. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 所述化合物为 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧基)苯基)脲或其药学上认可的盐。

37. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 所述化合物的药学上认可的盐选自:

15 a) 无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸选自: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸, 对甲苯磺酸, 1-萘磺酸, 2-萘磺酸, 乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸, 马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸;

b) 有机和无机碱阳离子的酸式盐, 所述阳离子选自: 碱金属阳离子, 碱土金属阳离子, 铵阳离子, 脂族基取代的铵阳离子, 和芳香基取代的铵阳离子。

20 38. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 所述化合物的药学上认可的盐是 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧基)苯基)脲的对苯磺酸盐。

39. 根据权利要求 23 所述的药物组合物, 所述化合物的药学上认可的盐是 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧基)苯基)脲的对苯磺酸盐。

25 40. 根据权利要求 1 所述的化合物, 它是 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧基)苯基)脲或其药学上认可的盐。

41. 根据权利要求 40 所述的化合物, 它是 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧基)苯基)脲的药学上认可的盐。

30 42. 根据权利要求 41 所述的化合物, 它是 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧基)苯基)脲的对苯磺酸盐。

用 ω -羧基芳基取代的二苯脲作为 raf 激酶抑制剂

5

相关申请的说明

本申请是 1999 年 2 月 25 日 09/257,266 和 1999 年 1 月 13 日 60/115,877 的部分继续申请。

发明领域

10 本发明涉及一组芳基脲在治疗 raf 所介导疾病中的用途，以及用于上述治疗的药物组合物。

发明背景

p21^{ras} 癌基因是人实质癌发生与发展的主要原因之一，30%癌症患者的该基因
15 发生了突变(Bolton 等, Ann. Rep. Med. Chem. 1994, 29, 165-74; Bos. Cancer. Res. 1989, 49, 4682-9)。非突变正常形式的 ras 蛋白是几乎所有组织内由生长因子受体指向的信号传导级联中的关键元素(Avruch 等, Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 279-83)。生物化学上, ras 是一种结合鸟嘌呤核苷酸的蛋白质, GTP 结合活性态与 GDP 结合静息态之间的循环受到 ras 内源性 GTP 酶活性和其他调节蛋白的严格控制。
20 癌细胞内的突变 ras 的内源性 GTP 酶活性提高, 于是, 该蛋白质下游效应物, 例如 raf 激酶, 发出组成性生长信号。因此造成带有这些突变体的细胞癌性生长(Magnuson 等, Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 247-53)。已知, 通过抑制 raf 激酶信号通路来抑制活性 ras 的效应, 例如通过给予 raf 激酶的去活化抗体或共表达显性失活 raf 激酶或作为 raf 激酶底物的显性失活 MEK, 可使转化细胞回复到
25 正常的生长表型(参见: Daum 等, Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 474-80; Fridman 等, J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8)。Kolch 等, (自然, 1991, 349, 426-28)进一步指出, 在膜相关癌基因中, 以反义 RNA 抑制 raf 表达可抑制细胞增殖。与此类似, 在体外和体内都发现 raf 激酶抑制(用反义寡脱氧核苷酸)与多种人肿瘤生长抑制相关(Monia 等, Nat. Med. 1996, 2, 668-75)。

30

发明概述

本发明提供作为 raf 激酶抑制剂的化合物。由于该酶是 p21^{ras} 的下游效应物，本发明抑制剂可用于药物组合物，按指示用于人或兽的 raf 激酶路径抑制，例如，用于治疗由 raf 激酶介导的肿瘤或细胞癌性生长。具体地说，这些化合物可用于治疗人或动物的癌症，例如鼠，实质癌，因为这些癌症的发展都依赖于 ras 蛋白信号传导级联，因而易于通过中断级联(例如通过抑制 raf 激酶)得到治疗。所以，本发明化合物可用于治疗诸如恶性肿瘤(例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)，骨髓病(例如髓性白血病)或腺瘤(例如结肠绒毛腺瘤)等实质癌。

所以，本发明提供统称芳基脲的化合物，包括芳基和杂芳基类似物，它们可抑制 raf 路径。本发明还提供治疗人或动物 raf 介导的疾病的方法。因此，本发明涉及抑制 raf 激酶的化合物，乙基用于治疗 raf 激酶介导的癌细胞升高的化合物、组合物和非法，其中包括给予通式 I 化合物或其药学上认可的盐：



其中，D 是 -NH-C(O)-NH-

A 是通式为 -L-(M-L¹)_q 的 40 碳以下含取代基团，其中 L 是一个 5-6 元环，直接与 D 相连，L¹ 是一个至少 5 元的含取代环，M 是至少一个原子的桥连基，q 是整数 1-3；环 L 和 L¹ 各含有 0-4 个氮、氧或硫，

B 是取代或非取代，至多三环的 30 碳以下芳基或杂芳基，其中至少一个 6 元环与 D 直接相连并含有 0-4 个氮、氧或硫，

其中 L¹ 被至少一个选自 -SO₂R_x， -C(O)R_x 和 -C(NR_y)R_z 的取代基取代，

R_y 是氢，或 24 碳以下的碳骨架基团，可含选自 N，S 和 O 的杂原子，可卤代或至全卤代，

R_z 是氢，或 30 碳以下的碳骨架基团，可含选自 N，S 和 O 的杂原子，可被卤素、羟基或另外的 24 碳以下的碳骨架基团取代，该取代基可含选自 N，S 和 O 的杂原子，并可卤代；

R_x 是 R_z 或 NR_aR_b，其中的 R_a 和 R_b 是

a) 各自为氢，

30 碳以下的碳骨架基团，可含选自 N，S 和 O 的杂原子，可被卤素、羟基和另外的 24 碳以下的碳骨架基团取代，该取代基可含选自 N，S 和 O 的杂原子并可被卤代；或

-OSi(R_f)₃，R_f 是氢或 24 碳以下的碳骨架基团取代，可含选自 N，S 和 O 的杂原子，可被卤素、羟基和另外的 24 碳以下的碳骨架基团取代，该取代基可含选自 N，S 和 O 的杂原子并可被卤代；或

b) R_a 和 R_b 共同形成一个 5-7 元的杂环, 含 1-3 个选自 N, S 和 O 的杂原子, 或是一个 5-7 元的取代杂环, 含 1-3 个选自 N, S 和 O 的杂原子, 并被卤素、羟基或另外的 24 碳以下的碳骨架基团取代, 该取代基可含选自 N, S 和 O 的杂原子并可被卤代; 或

- 5 c) R_a 和 R_b 其中之一是 $-C(O)-$, C_{1-5} 二价亚烷基或 C_{1-5} 二价取代亚烷基, 它与 L 连接成一个至少 5 元的环, C_{1-5} 二价取代亚烷基的取代基选自卤素、羟基和 24 碳以下的碳骨架基团, 该取代基可含选自 N, S 和 O 的杂原子并可被卤代;

其中的 B 被取代, L 被取代, 或 L^1 被进一步取代, 取代基选自卤素, 全卤代, 和 W_n , n 是 0-3;

- 10 W 各选自 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, Q-Ar 和 24 碳以下的碳骨架基团, 该基团可含 N, S 和 O 的杂原子并可被一取代或多取代, 取代基选自 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)-R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, 和卤代或至全卤代; 每个 R^7 各选自 H 或 24 碳以下的碳骨架基团, 可含 N, S 和 O 的杂原子并可被卤代,
- 15

Q 是 $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-S-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a-$, $-CX^a_2-$, $-S-(CH_2)_m-$, 和 $-N(R^7)(CH_2)_m-$, $m=1$ 至 3, X^a 是卤素;

- Ar 是 5 或 6 元的芳香结构, 含 0-2 个选自氮、氧和硫的杂原子, 可被卤代或至全卤代, 或被 Z_{n1} 取代, $n1$ 是 0 至 3, 每个 Z 各自选自 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, 和 24 碳以下的碳骨架基团, 可含 N, S 和 O 的杂原子并可被卤一取代或多取代, 取代基选自 $-CN$, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$ 和 $-NR^7C(O)OR^7$, R^7 如前所述。
- 20

- 25 通式 I 中, 合适的杂芳基 B 包括但不限于 5-12 个碳原子的芳香环或一至三环的环系统, 其中至少一个是芳香性的, 其中一个或多个环内的一个或多个, 例如 1-4 个碳原子可被氧、氮或硫原子取代。每个环一般含 3-7 个原子。例如, B 可以是 2-或 3-咪唑基, 2-或 3-噻吩基, 2-或 4-三嗪基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 1-、3-、4-或 5-吡啶基, 2-、4-或 5- 唑基, 3-、4-或 5-异 唑基,
- 30 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 2-、3-或 4 吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或 5-四唑基, 1,2,3-二唑-4-或-5-基, 1,2,4- 二唑-3-或-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或-5-基, 1,3,4-噻二唑

-3-或-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 2-、3-、4-、5-或 6-2H-硫代吡喃基, 2-、3-或 4-4H-硫代吡喃基, 3-或 4-哒嗪基、吡嗪基, 2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并咪喃基, 2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并噻吩基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吡啶基, 1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并 唑基, 3-、4-、5-、6-或 7-苯并异 唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并-1,3- 二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基, 1-、2-、3-、4-或 9-咪唑基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-吡啶基, 或 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基, 或者, 可以被进一步取代的苯基, 2-或 3-噻吩基, 10 1,3,4-噻二唑基, 3-吡咯基、3-吡唑基、2-噻唑基或 5-噻唑基等。例如, B 可以是 4-甲基-苯基, 5-甲基-2-噻吩基, 4-甲基-2-噻吩基, 1-甲基-3-吡咯基, 1-甲基-3-吡唑基, 5-甲基-2-噻唑基或 5-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基。

合适的烷基或烷氧基等基团的烷基部分在本文中包括甲基, 乙基, 丙基, 丁基等, 包括所有直链和支链异构体, 例如异丙基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基等。
15 合适的无杂原子芳基例如苯基和 1-和 2-萘基。

“环烷基”在此指带或不带烷基取代基的环结构, 例如“C₄环烷基”包括甲基取代的环丙基和环丁基。“环烷基”还包括饱和杂环基团。

合适的卤素包括 F, Cl, Br 和/或 I, 如果烷基被卤素取代, 则可能是一取代至全取代(即, 所有 H 原子被卤原子所取代), 还可能是不同种卤原子的混取代。
20 本发明还涉及通式 I 所示的化合物。

本发明还涉及通式 I 的药学上认可的盐。合适的药学上认可的盐是本领域技术人员所熟悉的, 包括无机酸和有机酸的碱式盐, 所述酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯基乙酸和杏仁酸。此外, 药学上认可的盐还包括无机碱的酸式盐, 例如含有碱金属阳离子(例如 Li⁺, Na⁺或 K⁺)、碱土金属阳离子(例如 Mg⁺², Ca⁺²或 Ba⁺²)和铵阳离子的盐, 以及有机碱的酸式盐, 所述有机碱包括被脂肪族或芳香族取代的铵和季铵阳离子, 所述季铵阳离子来自三乙胺、N,N-二乙基胺、N,N-二环己基胺、赖氨酸、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP), 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO), 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)。
25
30

许多通式 I 化合物具有不对称碳原子,因而能够以消旋或光学活性形式存在。对映体和非对映体混合物的方法是本领域技术人员所熟悉的。本发明包括任何具有 raf 激酶抑制活性的、分离的消旋或光学活性形式的通式 I 化合物。

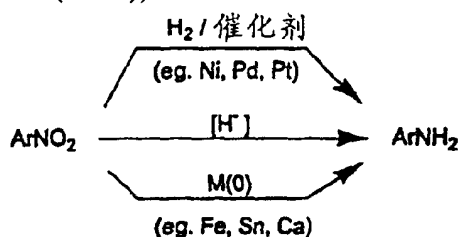
5

一般制备方法

通式 I 化合物可用已知化学反应或过程,由市售原料制备而成。但是,仍提供以下一般制备方法,并在描述工作实例的实施例部分给出详细的实施例,以帮助本领域技术人员合成所述抑制剂。

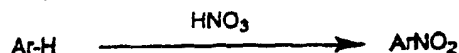
用标准方法产生取代苯胺(March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd版; John Wiley: New York(1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York(1989))。如方案 I 所示,按常规方法,用 Ni、Pd 或 Pt 等金属催化剂,以 H₂ 或甲酸盐、环己二烯或硼氢化物等氢负离子转移剂还原硝基芳烃来合成芳基苯胺(Rylander, *Hydrogenation Methods*; Academic Press: London, UK(1985))。也可以用例如 LiAlH₄ 的强氢负离子源(Seyden-Penne, *Reductions by the*
15 *Alumono- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH Publishers: New York(1991)), 或用例如 Fe、Sn 或 Ca 等零价金属,通常在酸性介质中,直接还原硝基芳烃。有许多合成硝基芳烃的方法(March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd版; John Wiley: New York(1985). Larock, *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers: New York(1989))。

20



方案 I: 硝基芳烃还原成芳基苯胺

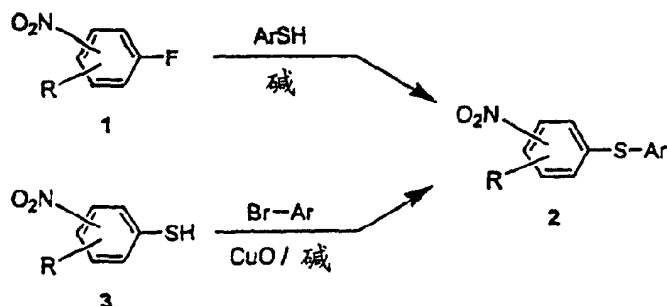
按常规方法,用 HNO₃ 或其他 NO²⁺源的芳香族亲电硝化形成硝基芳烃。



25

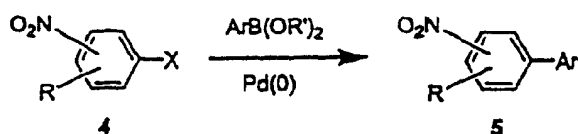
还原前,可进一步修饰硝基芳烃。因此,被潜在离去基团(例如 F, Cl, Br 等)取代的硝基芳烃可与硫醇盐(例如方案 II)或酚盐等亲核试剂发生取代反应。硝

基芳烃也可以进行 Ullman 型偶联反应(方案 II)。

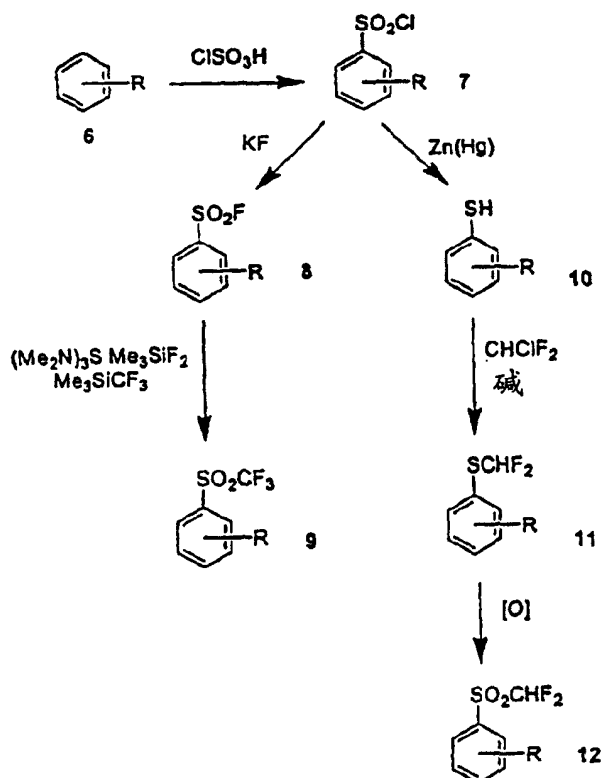


方案 II: 用硝基芳烃进行的亲核芳香族取代

- 5 硝基芳烃还可以进行由过渡金属介导的交联偶联反应。例如，硝基芳烃的溴化物、碘化物或三氟甲磺酸化物等硝基芳烃亲电试剂与芳基硼酸(Suzuki 反应，例如后文)、芳基锡(Stille 反应)或芳基锌(Negishi 反应)等芳基亲核试剂发生钯介导的交联偶联反应，得到联芳烃(5)。

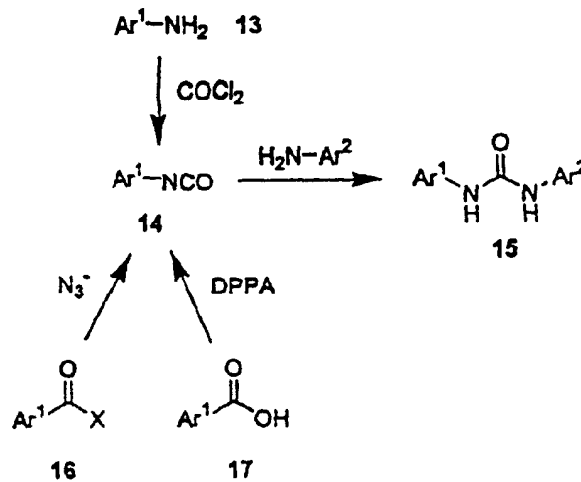


- 10 硝基芳烃或苯胺都可以通过氯磺酸处理转变成相应的芳基磺酰氯(7)。然后，磺酰氯与氟源，例如 KF，反应生成磺酰氟(8)。磺酰氟(8)与三甲基甲硅烷基三氟甲烷在氟源，例如二氟三甲基硅酸三(二甲基氨基)铈(TASF)，存在下反应产生相应的三氟甲基砜(9)。或者，可用例如锌汞齐将磺酰氯 7 还原成芳基硫醇(10)。硫醇 10 与 CHCl₂F 在碱存在下反应生成三氟甲基硫醇(11)，后者可用包括 CrO₃-乙酸酐在内的多种氧化剂氧化成砜(12)(Sedova 等, Zh. Org. Khim. 1970, 6, (568).)。
- 15



方案 III: 所选合成氟化芳基砒的方法

如图 IV 所示, 异氰酸芳酯(14)与芳基胺(13)反应形成不对称脲。异氰酸杂芳酯可通过杂芳胺与光气或其对应物例如氯甲酸三氯甲酯(二光气), 碳酸二(三氯甲基碳酸酯(三光气)或 N,N'-羰基二咪唑(CDI)反应合成。该异氰酸酯还可以由杂环羧酸衍生物, 例如酯、酰基卤或酸酐, 通过 Curtius 重排产生。因此, 酸衍生物 16 与叠氮源反应, 然后重排, 生成异氰酸酯。相应的羧酸(17)还可以用二苯基磷酰基叠氮(DPPA)或类似试剂进行 Curtius 重排。



方案 IV：所选形成不对称脲的方法

最后，可用本领域技术人员熟悉的方法进一步处理所得的脲。

5 本发明还包括包含通式 I 化合物和生理学上认可的载体的药物组合物。

本发明化合物可通过注射、吸入或喷洒或直肠，经口、皮肤、胃肠外给予，或以单位制剂剂型给予。“注射给予”包括静脉、肌内、皮下和胃肠外注射，以及应用输液技术。皮肤给药包括外用或透皮给予。一种或多种化合物可与一种或多种药学上认可的无毒载体，以及视需要而定的其他活性成分共存。

10 口服组合物可按照任何药物组合物制造领域已知的合适方法制备。为了改善制剂口感，所述组合物可含一种或多种以下试剂：稀释剂，甜味剂，香料，着色剂和防腐剂。片剂含有活性成分，它们与药学上认可的、适合片剂生产的无毒赋形剂混合。所述赋形剂例如惰性稀释剂，例如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；粒化剂和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；黏合剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可以没有包衣，也可以用已知技术进行包裹，以延迟其在胃肠道内的崩解与吸收，提供长期的持续作用。例如，可采用诸如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之类延时物质。所述化合物也可以制成固体，快释形式。

口服制剂还可以是硬明胶胶囊，其中的活性成分与例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土等惰性固体稀释剂相混合，或者是软明胶胶囊，其中的活性成分与水或例如花生油、液体石蜡或橄榄油等油混合。

20 也可使用含有活性物质与适合制造水性悬浮液的赋形剂混合的水性悬浮液。所述赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基-甲基纤维素，

藻酸钠，聚乙烯基吡咯烷酮，西黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然磷脂，例如卵磷脂，或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物，例如硬脂酸聚氧乙烯酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七氧乙烯十六烷醇，或环氧乙烷与脂肪酸与己糖醇所成偏酯的缩合产物，例如单油酸聚氧乙烯山梨醇酯。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种香料，和一种或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

5 适合加水成为水性悬浮液的可分散粉末或颗粒中，活性成分与分散剂或润湿剂，悬浮剂和一种或多种防腐剂混合。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂可以上文所述为例。还可以含其他赋形剂，例如甜味剂，香料和着色剂。

10 化合物的形式还可以是非水性液体制剂，例如油性悬浮液，这可以通过将活性成分悬浮在花生油、橄榄油、芝麻油或花生油等植物油或诸如液体石蜡等矿物油中来配制。该油性悬浮液可含增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。为了改善口感，可加入上述甜味剂和香料。所述组合物可通过添加诸如抗坏血酸等抗氧化剂来保质。

15 本发明药物组合物的形式还可以是水包油乳液。油相可以是诸如橄榄油或花生油等植物油或例如液体蜂蜡等矿物油，或它们的混合物。合适的乳化剂可以是西黄蓍胶和阿拉伯树胶等天然树胶，或天然磷脂，例如大豆卵磷脂或卵磷脂；脂肪酸与脱水己糖醇形成的偏酯，例如单油酸脱水山梨醇酯；所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如单油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯。所述乳液还可含有甜味剂和香料。

20 也可用例如甘油、聚丙二醇、山梨醇或蔗糖等甜味剂配制糖浆和酏剂。这类制剂还可含有润药，防腐剂和香料及着色剂。

所述化合物还可以栓剂的形式用于直肠或阴道给药。这类组合物可通过将药物与合适的无刺激赋形剂混合来制备，所述赋形剂常温下是固态，但在直肠温度或阴道温度是液态，因此，它会在直肠或阴道内融化而释放出药物。这样的材料包括可可脂和聚乙二醇。

30 在本文中所有使用通式 I 化合物的治疗方案中，每日口服剂量以 0.01-200mg/kg 体重为佳。注射，包括静脉、肌内、皮下和胃肠外注射和应用输入技术，的每日剂量以 0.01-200mg/kg 体重为佳。直肠给药的日剂量以 0.01-200mg/kg 体重为佳。外用的每日剂量以每日 1 至 4 次，每次 0.1-200mg 为佳。吸入的每日剂量以 0.01-10mg/kg 体重为佳。

本领域技术人员将看出，具体的给药方式取决于多种因素，这些都是在常规给药时常考虑的。然而，还可以看出，特定患者的具体剂量取决于包括所用具体化合物的活性、患者年龄、患者体重、患者总体健康状况、患者性别、患者饮食、给药时间、给药途径、排出速度、药物组合和当前所治病情的严重程度等多种因素。本领域技术人员还将发现，最佳治疗程式，即一定天数内的治疗方式和通式 I 化合物或其药学上认可的盐的日给药次数，本领域技术人员可用常规治疗试验来确定。

显然，具体患者的具体记录水平取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性、患者年龄、患者体重、患者总体健康状况、患者性别、患者饮食、给药时间、给药途径、排出速度、药物组合和当前所治病情的严重程度。

本位全面参考了文中引用的所有专利申请、专利和出版物，包括 1999 年 1 月 13 日提交的临时申请 60/115,877 和 1999 年 2 月 25 日的非临时申请 09/257,266。

本发明化合物可由已知化合物(或以可由已知化合物制得的原料作为起始物)，通过例如后文所述的一般方法来制备。可以后文所述的常用方法测定各化合物已知 raf 激酶的活性。以下实施例仅作说明，而非限定。

实施例

除非另作说明，所有反应均在经火焰干燥或烘箱干燥的玻璃器皿中，在干燥氩气或干燥氮气正压下进行，并进行磁力搅拌。敏感液体或溶液用针筒或导管转移，并经橡胶隔片引入反应容器。除非另作说明，“减压浓缩”指用 Buchi 旋转蒸发器在约 15mmHg 进行浓缩。除非另作说明，“高真空下”表示 0.4-1.0mmHg 真空度。

在此报道的所有温度都是未校正过的 °C。除非另作说明，所有份数和百分比都按重量计算。

直接使用商品级的试剂，不再进一步纯化。N-环己基-N'-(甲基聚苯乙烯)碳二亚胺购自 Calbiochem-Novabiochem Corp.。3-叔丁基苯胺，5-叔丁基-2-甲氧基苯胺，4-溴-3-(三氟甲基)苯胺，4-氯-3-(三氟甲基)苯胺，2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺，4-叔丁基-2-硝基苯胺，3-氨基-2-萘酚，4-异氰酸基苯甲酸乙酯，N-乙酰基-4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯是够买的，没有进一步纯化。3-氨基-2-甲氧基喹啉(E, Cho 等，WO98/00402; A.Cordi 等，EP542,609;

IBID 生物化学医学及化学 3, 1995, 129), 4-(3-氨基甲酰基苯氧基)-1-硝基苯(K, Ikawa, 药学杂志 79, 1959, 760; 化学文摘 53, 1959, 12761b), 异氰酸 3-叔丁基苯酯(O.Rohr 等, DE2436108), 异氰酸和 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯酯(K, Inukai 等, JP42,025,067; IBID Kogyo 化学杂志 70, 1967, 491)的合成方法都是已知的。

5 用 Whatman®预涂玻璃衬硅胶 60A F-254 μ m 板进行薄层层析 (TLC)。用一种或多种以下技术观察薄板: (a) 紫外发光, (b) 暴露于碘蒸汽, (c) 将薄板浸在 10%磷钼酸乙醇溶液中, 然后加热, (d) 将薄板浸在硫酸铈溶液中, 然后加热, 和/或 (e) 将薄板浸在 2,4-二硝基苯基肼的酸性乙醇溶液中, 然后加热。用 230-400 目的 EM Science®硅胶进行柱层析 (快速层析)。

10 用 Thomas-Hoover 熔点仪或 Mettler FP66 自动熔点仪测定熔点, 不进行校正。用 Mattson 4020 Galaxy Series 分光光度计获取傅立叶 (Fourier) 变换红外光谱。用 General Electric GN-Omega 300(300MHz)分光计, 以 Me₄Si (d0.00) 或残余质子化溶剂 (CHCl₃, δ 7.26; MeOH, δ 3.30; DMSO, δ 2.49) 作为标准, 测定质子 (H¹) 核磁共振 (NMR) 谱。用 General Electric GN-Omega 300(75MHz)分光计, 15 以溶剂 (CDCl₃, δ 77.0; MeOD-d₃; δ 49.0; MeOD-d₃; δ 39.5) 作为标准, 测定碳 (¹³C) NMR 谱。用电子冲击 (EI) 质谱或快速原子轰击质谱 (FAB), 测定低分辨率质谱 (MS) 和高分辨率质谱 (HRMS)。用 Hewlett Packard 5989A 质谱仪获得电子冲击质谱 (EI-MS), 该装置配有一个 Vaccumetics 解吸化学离子化探针用于引入样品。离子源维持于 250°C。用 70eV 电子能, 300 μ A 捕捉电流进行电
20 子冲击离子化。用 Kratos Concept 1-H 分光计获得快速原子轰击的升级型版, 即液体-铯次级离子质谱 (FAB-MS)。用 Hewlett Packard MS-Engine(5989A), 以甲烷或氨气作为反应气体 (1×10^{-4} 至 2.5×10^{-4} torr), 获得化学离子化质谱 (CI-MS)。直接插入解吸离子化 (DCI) 探针 (Vaccumetics, Inc.) 从 0 安培在 10 秒内升至 1.5 安培, 在 10 安培保持至所有微量样品都消失 (约 1-2 分钟)。2 秒/幅, 从
25 120-800amu 进行质谱扫描。用配有四级泵, 可变波长检测器, C-18 柱的 Hewlett Packard 1100 HPLC 和具有电子喷射离子化的 Finnigan LCQ 离子捕捉质量分光计获得 HPLC-电子喷射质谱 (HPLC ES-MS)。根据离子源中的离子数量, 用相应的可变离子时间从 120-800amu 扫描质谱。用配有 HP-1 甲基硅胶柱 (0.33 μ m 涂
30 层; 25m \times 0.2mm) 的 Hewlett Packard 5890 层析仪和 Hewlett Packard 5971 质量选择检测器 (70eV 离子化能量) 获得气象层析-离子选择质谱 (GC-MS)。由 Roberston Microlit Labs, Madison NJ 进行元素分析。

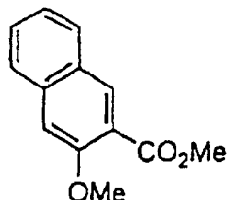
所有化合物的 NMR, LRMS 和元素分析或 HRMS 都表现为与要求的结构一致。

简写和首字母缩写列表

AcOH	乙酸
anh	无水
atm	大气压
BOC	叔丁氧基羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
conc	浓缩, 浓的
d	天
dec	分解
DMAC	N,N-二甲基乙酰胺
DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	二苯基磷酰基叠氮
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇 (100%)
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
h	小时
HOBT	1-羟基苯并三唑
m-CPBA	3-氯过氧化苯甲酸
MeOH	甲醇
pet. 醚	石油醚 (沸点在 30-60°C 之间)
temp.	温度
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸
Tf	三氟甲烷磺酰基

A. 合成取代苯胺的一般方法

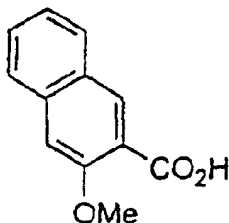
A1. 合成芳基胺的一般方法：先形成醚，然后皂化酯，Curtius 重排，并氨基甲酸酯去保护。2-氨基-3-甲氧基萘的合成



5

第 1 步：3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯

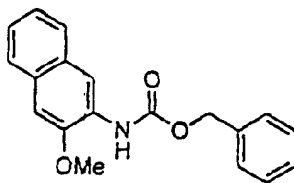
3-羟基-2-萘甲酸甲酯(10.1g, 50.1mmol)和 K_2CO_3 (7.96g, 57.6mmol)在 DMF(200ml)中所成的浆料室温下搅拌 15 分钟，然后与甲基碘(3.43ml, 55.1mmol)反应。混合物室温下搅拌过夜，然后加入水(200ml)。用 EtOAc 萃取所得的混合物(2×200ml)。合并有机层，用饱和 NaCl 溶液洗涤(100ml)，干燥($MgSO_4$)，减压浓缩(约 0.4mmHg, 过夜)，得到琥珀色油状 3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(10.30g): 1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.70(s, 3H), 2.85(s, 3H), 7.38(app t, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.53 (app t, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.84(d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 8.21(s, 1H)。



15

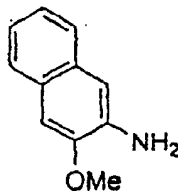
第 2 步：3-甲氧基-2-萘甲酸

3-甲氧基-2-萘甲酸甲酯(6.28g, 29.10mmol)和水(10ml)在 MeOH(100ml)的溶液室温下搅拌，并与 1N NaOH 溶液(33.4ml, 33.4mmol)反应。将混合物加热回流 3 小时，冷却至室温，用 10% 柠檬酸溶液酸化。用 EtOAc 萃取所得的混合物(2×100ml)。合并有机层，用饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥($MgSO_4$)，减压浓缩。用己烷研制残留物，然后用己烷洗涤数次，得到 3-甲氧基-2-萘甲酸白色固体(5.40g, 92%): 1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.88(s, 3H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.49-7.54(m, 1H), 7.38(d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 12.83(br s, 1H)。



步骤 3: 2-(N-(苄酯基)氨基-3-甲氧基萘

3-甲氧基-2-萘甲酸(3.36g, 16.6mmol)和 Et₃N(2.59ml, 18.6mmol)以无水甲苯
 5 (70ml)配制的溶液室温下搅拌 15 分钟, 然后滴入 DPPA(5.12g, 18.6mmol)的甲苯
 (10ml)溶液。所得混合物在 80℃加热 2 小时。冷却至室温后, 用注射器注入苄醇
 (2.06ml, 20mmol)。然后将混合物 80℃保温过夜。将所得混合物冷却至室温, 用
 10% 柠檬酸溶液终止反应, 用 EtOAc 萃取(2×100ml)。合并有机层, 用饱和 NaCl
 溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。以柱层析(14% EtOAc/86% 己烷)纯化残留物,
 10 得到 2-(N-(苄酯基)胺)-3-甲氧基萘(5.1g, 100%): ¹H NMR(DMSO-d₆)δ3.89(s, 3H),
 5.17(s, 2H), 7.27-7.44(m, 8H), 7.72-7.75(m, 2H), 8.20(s, 1H), 8.76(s, 1H)。

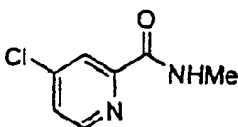


步骤 4: 2-氨基-3-甲氧基萘

2-(N-(苄酯基)氨基-3-甲氧基萘(5.0g, 16.3mmol)和 10% Pd/C(0.5g)在
 15 EtOAc(70ml)中所成的浆料室温下在 H₂ 气氛(气球)下过夜。用 Celite®过滤所得混
 合物, 减压浓缩, 得 2-氨基-3-甲氧基萘浅粉红色粉末(2.40g, 85%): ¹H
 NMR(DMSO-d₆)δ3.86(s, 3H), 6.86(s, 2H), 7.04-7.16(m, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H),
 7.56(d, J=8.0Hz, 1H); EI-MS m/z 173(M⁺)。

20

A2. ω-氨基甲酰基苯胺的合成: 先形成氨基甲酰基吡啶, 然后与芳基胺亲
 核偶联。4-(2-N-甲基氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺的合成

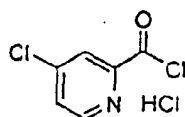


步骤 1a: 通过 Menisci 反应合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺

注意：这是一个高危险性，有爆炸可能的反应。4-氯吡啶(10.0g)的 N-甲基甲酰胺(250ml)溶液在室温下边搅拌便向其中加入浓 H_2SO_4 (3.55ml)，产生放热。向该混合物中加入 H_2O_2 (30wt%的水溶液，17ml)，然后加入 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.56g)，

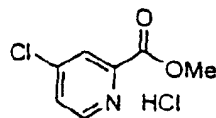
5 再次放热。所得混合物室温下避光搅拌 1 小时，然后用 4 小时缓慢升至 $45^\circ C$ 。当鼓泡停息后，反应在 $60^\circ C$ 进行 16 小时。用水(700ml)稀释所得的混浊棕色溶液，然后加入 10% NaOH 溶液(250ml)。用 EtOAc 萃取所得混合物($3 \times 500ml$)。有机层分别用饱和 NaCl 溶液洗涤($3 \times 150ml$)，合并洗液，干燥($MgSO_4$)，借助于 EtOAc 用硅胶过滤。所得棕色油状物以柱层析(50% EtOAc/50% 己烷至 80% EtOAc/20%

10 己烷的梯度)纯化残留物。所得残留物在 $0^\circ C$ 重结晶 72 小时后得到得到 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺： 1H NMR($CDCl_3$) δ 3.04(d, $J=5.1Hz$, 3H), 7.43(dd, $J=5.4$, 2.4Hz, 1H), 7.96(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.44(d, $J=5.1Hz$, 1H); CI-MS m/z 171($(M+H)^+$)。

**15 步骤 1b: 由吡啶甲酸形成 4-氯吡啶-2-碳酰氯的盐酸盐**

在 $40^\circ C$ - $50^\circ C$ 之间，将 DMF(6.0ml)缓慢加入 $SOCl_2$ (180ml)。溶液在该温度范围内搅拌 10 分钟，然后在 30 分钟内分批加入吡啶甲酸(60.0g, 487mmol)。所得溶液在 $72^\circ C$ 加热 16 小时(剧烈释放 SO_2)，产生黄色固体沉淀。将所得混合物冷却至室温，用甲苯(500ml)稀释，浓缩至 200ml。将以上加甲苯/浓缩的过程重复 2 次。

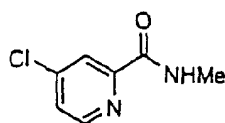
20 过滤所得接近干燥的残留物，固体用甲苯($2 \times 200ml$)洗涤，高度真空下干燥 4 小时，得到 4-氯吡啶-2-碳酰氯的盐酸盐，呈黄-橙色固体(92.0g, 89%)。

**步骤 2: 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐的合成**

25 在 $40^\circ C$ - $48^\circ C$ 之间，将 DMF(10.0ml)缓慢加入 $SOCl_2$ (300ml)。溶液在该温度范围内搅拌 10 分钟，然后用 30 分钟加入吡啶甲酸(100g, 812mmol)。所得溶液在 $72^\circ C$ 加热 16 小时(剧烈释放 SO_2)，产生黄色固体沉淀。将所得混合物冷却至室温，

用甲苯(500ml)稀释，浓缩至 200ml。将以上加甲苯/浓缩的过程重复 2 次。过滤所得接近干燥的残留物，固体用甲苯(50ml)洗涤，高度真空下干燥 4 小时，得到 4-氯吡啶-2-羧酰氯盐酸盐，呈米色固体(27.2g, 16%)。将该物质暂存。

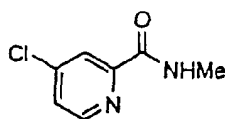
将红色的滤液加入 MeOH(200ml)，控制速度，保持内部温度低于 55℃。室温下搅拌 45 分钟，冷却至 5℃，滴加 Et₂O(200ml)。过滤所得固体，用 Et₂O(200ml)洗涤，35℃减压干燥，得 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐白色固体(110g, 65%)：
mp.108-112℃；¹H NMR(DMSO-d₆)δ3.88(s,3H)，7.82(dd,J=5.5,2.2Hz, 1H)；8.08(d, J=2.2Hz, 1H)；8.68(d, J=5.5Hz, 1H)；10.68(br s, 1H)；HPLC ES-MS m/z 172((M+H)⁺)。



10

步骤 3a：由 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺

向 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐(89.0g,428mmol)的 0℃MeOH(75ml)悬浮液中加入 2.0M 的甲基胺 THF 溶液(1L)，控制速度，保持内部温度低于 5℃。所得混合物在 3℃放置 5 小时，然后减压浓缩。将所得固体悬浮于 EtOAc(1L)，过滤。滤液以饱和 NaCl 溶液(500ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩，得 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺黄色晶体(71.2g, 97%)：mp.41-43℃；¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.81(s,3H)，7.74(dd,J=5.1, 2.2Hz, 1H)；8.00(d, J=2.2Hz, 1H)；8.61(d, J=5.5Hz, 1H)；8.85(br s, 1H)；CS-MS m/z 171((M+H)⁺)。

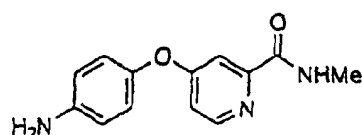


20

步骤 3b：由 4-氯吡啶-2-碳酰氯合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺

在 0℃，将 4-氯吡啶-2-碳酰氯盐酸盐(7.0g, 32.95mmol)分批加入 2.0M 的甲基胺 THF(100ml)溶液和 MeOH(20ml)混合物。所得混合物在 3℃放置 4 小时，然后减压浓缩。将所得的近干燥固体悬浮于 EtOAc(100ml)，过滤。滤液以饱和 NaCl 溶液(2×100ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩，4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺黄色晶体(4.95g, 88%)：mp.37-40℃；

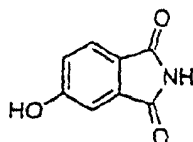
25



步骤 4: 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺

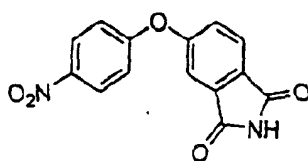
向 4-氨基苯酚(9.60g, 88.0mmol)的无水 DMF(150ml)溶液中加入叔丁醇钾
 5 (10.29g, 91.7mmol), 所得红棕色混合物室温下搅拌 2 小时。向其中加入 4-氯-N-
 甲基-2-吡啶甲酰胺(15.0g, 87.9mmol)和 K_2CO_3 (6.50g, 47.0mmol), 然后在 80°C 加
 热 8 小时。将混合物冷却至室温, 分配在 EtOAc(500ml)和饱和 NaCl(500ml)之间。
 用 EtOAc(300ml)回萃水相。合并有机层, 以饱和 NaCl 溶液(4×1000ml)洗涤, 干
 燥(Na_2SO_4), 减压浓缩。所得固体在 35°C 减压干燥 3 小时, 得 4-(2-(N-甲基氨基
 10 甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺浅棕色固体(17.9g, 84%): 1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.77(d,
 $J=4.8Hz$, 3H), 5.17(br s, 2H), 6.64, 6.86(AA'BB', 四峰, $J=8.4Hz$, 4H); 7.06(dd, $J=5.5$,
 $2.5Hz$, 1H); 7.33(d, $J=2.5Hz$, 1H); 8.44(d, $J=5.5Hz$, 1H); 8.73(br d, 1H); HPLC
 ES-MS m/z 244((M+H) $^+$)。

15 A3: 合成苯胺的一般方法: 亲核芳香族加成反应, 然后硝基芳烃还原。5-(4-
 氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮的合成



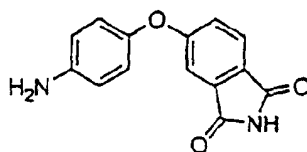
步骤 1: 5-羟基异吲哚-1,3-二酮的合成

20 向碳酸铵(5.28g, 54.9mmol)与浓 AcOH(25ml)的混合物中缓慢加入 4-羟基邻
 苯二甲酸(5.0g, 27.45mmol)。所得混合物在 120°C 加热 45 分钟, 然后将形成的澄
 清, 亮黄色混合物在 160°C 加热 2 小时。将所得混合物保温于 160°C, 浓缩至约
 15ml, 然后冷却至室温, 用 1N NaOH 溶液调节 pH 至 10。将此混合物冷却至 0
 °C, 用 1N HCl 缓慢酸化至 pH5。过滤收集形成的沉淀, 减压干燥, 得 5-羟基异
 25 吲哚-1,3-二酮浅黄色粉末(3.24g, 72%): 1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.00-7.03(m, 2H),
 7.55(d, $J=9.3Hz$, 1H)。



步骤 2: 5-(4-硝基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮的合成

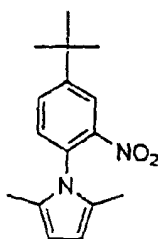
向 NaH(1.1g, 44.9mmol)的 DMF(40ml)0℃浆料中边搅拌边滴加 5-羟基异吲哚-1,3-二酮(3.2g, 19.6mmol)的 DMF(40ml)溶液。让此亮黄绿色混合物恢复至室温，搅拌 1 小时，然后用注射器分 3-4 批加入 1-氟-4-硝基苯(2.67g, 18.7mmol)。形成的混合物在 70℃加热过夜，然后冷却至室温，缓慢加入水(150ml)稀释，并用 EtOAc(2×100ml)萃取。合并有机层，干燥(MgSO₄)，减压浓缩，得到 5-(4-硝基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮黄色固体(3.3g, 62%)：TLC(30%EtOA/70%己烷)*R_f* 0.28；¹H NMR(DMSO-*d*₆)δ7.32(d, *J*=12Hz, 2H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.89(d, *J*=7.8Hz, 1H), 8.29(d, *J*=9Hz, 2H), 11.43(br s, 1H)；CI-MS *m/z* 285((*M*+*H*)⁺, 100%)。



步骤 3: 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮的合成

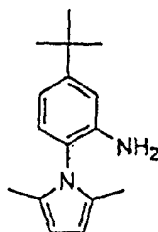
氩气流下搅拌 5-(4-硝基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮(0.6g, 2.11mmol)在浓 AcOH(12ml)和水(0.1ml)中所成的溶液，同时缓慢加入铁粉(0.59g, 55.9mmol)。混合物在室温下搅拌 72 小时，然后用水(25ml)稀释，用 EtOAc(3×50ml)萃取。合并有机层，干燥(MgSO₄)，减压浓缩，得到 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮棕色固体(0.4g, 75%)：TLC(50%EtOA/50%己烷)*R_f* 0.27；¹H NMR(DMSO-*d*₆)δ5.14(br, s, 2H), 6.62(d, *J*=8.7Hz, 2H), 6.84(d, *J*=8.7Hz, 2H), 7.03(d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.75(d, *J*=8.4Hz, 1H), 11.02(s, 1H)；HPLC EI-MS *m/z* 255((*M*+*H*)⁺, 100%)。

A4: 合成吡咯基苯胺的一般方法。5-叔丁基-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺的合成



步骤 1: 1-(4-叔丁基-2-硝基苯基)-2,5-二甲基吡咯的合成

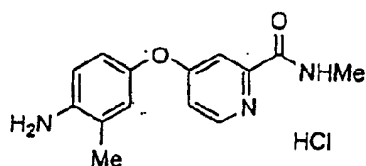
5 搅拌 2-硝基-4-叔丁基苯胺(0.5g, 2.57mmol)的环己烷(10ml)溶液, 同时用注射器向其中加入 AcOH(0.1ml)和丙酮基丙酮(0.299g, 2.63mmol)。反应混合物在 120 °C 加热 72 小时, 共沸去除挥发性成分。将反应混合物冷却至室温, 用 CH₂Cl₂(10ml) 稀释, 依次用 1N HCl(15ml), 1N NaOH(15ml)和饱和 NaCl(15ml)洗涤, 干燥 ((MgSO₄), 减压浓缩。所得橙-棕色固体经柱层析(60g SiO₂; 6% EtOAc/94% 己烷至 25% EtOAc/75% 己烷梯度), 得 1-(4-叔丁基-2-硝基苯基)-2,5-二甲基吡咯橙-棕色固体(0.34g, 49%): TLC(15% EtOAc/85% 己烷)*R_f* 0.67; ¹H NMR(CDCl₃)δ 1.34(s, 9H), 1.89(s, 6H), 5.84(s, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.88(d, J=2.4Hz, 1H); CI-MS *m/z* 273((M+H)⁺, 50%)。



15 步骤 2: 5-叔丁基-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺的合成

1-(4-叔丁基-2-硝基苯基)-2,5-二甲基吡咯(0.341g, 1.25mmol) 10% Pd/C(0.056g) 和 EtOAc(50ml)形成的浆料在 H₂ 气氛下搅拌 72 小时, 然后用 Celite® 过滤。滤液经减压浓缩得 5-叔丁基-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺黄色固体(0.30g, 99%): TLC(10% EtOAc/90% 己烷)*R_f* 0.43; ¹H NMR(CDCl₃)δ 1.28(s, 9H), 1.87-1.91(m, 8H), 5.85(br s, 2H), 6.73-6.96(m, 3H), 7.28(br s, 1H)。

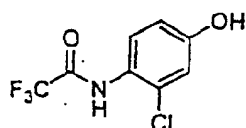
A5: 通过亲核芳族取代由苯胺合成苯胺的一般方法。4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-甲基苯胺 HCl 盐的合成。



向 4-氨基-3-甲基苯酚(5.45g, 44.25mmol)的无水二甲基乙酰胺(75ml)溶液中加入叔丁醇钾(10.86g, 96.77mmol), 室温下搅拌该黑色混合物, 直至烧杯达到室温。向其中加入 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺(方法 A2 的步骤 3b; 7.52g, 44.2mmol), 110℃加热 8 小时。将混合物冷却至室温, 用水(75ml)稀释。用 EtOAc(5×100ml)萃取有机层。合并有机层, 用饱和 NaCl 溶液(200ml)洗涤, 干燥((MgSO₄), 减压浓缩。在留下的黑色油状物中加入 Et₂O(50ml), 进行超声波处理。该溶液然后与 HCl(1M 的 Et₂O 溶液; 100ml)反应, 室温下搅拌 5 分钟。过滤出形成的暗粉红色固体(7.04g, 24.1mmol), 使用前保存于 0℃ 的无氧环境中: ¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.41(s, 3H), 2.78(d, J=4.4Hz, 3H), 4.93(br s, 2H), 7.19(dd, J=8.5,2.6Hz, 1H), 7.23(dd, J=5.5,2.6Hz, 1H), 7.26(d, J=2.6Hz, 1H), 7.55(d, J=2.6Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 8.55(d, J=5.9Hz, 1H), 8.99(q, J=4.8Hz, 1H)。

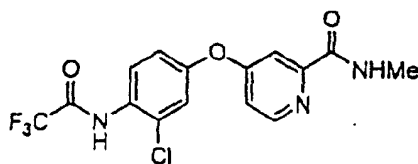
A6: 通过 N-保护、亲核芳族取代和去保护由羟基苯胺制备苯胺的一般方法。

15 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺的合成。



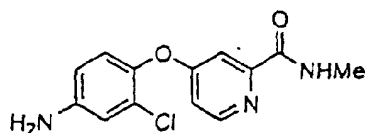
步骤 1: 3-氯-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯酚的合成

边搅拌边将铁(3.24g, 58.00mmol)加入 TFA(200ml)。向该浆料中加入 2-氯-4-硝基苯酚(10.0g, 58.0mmol)和三氟乙酸酐(20ml)。该灰色浆料在室温下搅拌 6 天。过滤去除铁粉, 减压浓缩溶液。将所得的灰色固体溶于水(20ml)。向所得黄色溶液中加入饱和 NaHCO₃ 溶液(50ml)。去除溶液中的沉淀。在滤液中缓慢加入碳酸氢钠溶液终止反应, 直至可以看到产物与溶液分离(用一支小型预备试管确定)。用 EtOAc(3×125ml)萃取略微混浊的黄色溶液。合并有机层, 用饱和 NaCl 溶液(125ml)洗涤, 干燥((MgSO₄), 减压浓缩。¹H NMR 显示, 硝基苯酚起始物与所需产物 3-氯-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯酚的比例为 1:1。不纯化, 以此粗产物直接用于以后的反应。



步骤 2: 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯基(2,2,2-三氟)乙酰胺

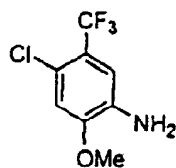
向粗制 3-氯-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯酚(5.62g, 23.46mmol)的无水二甲基乙酰胺(50ml)溶液中加入叔丁醇钾(5.16g, 45.98mmol), 室温下搅拌该棕色混合物, 直至该烧瓶冷却至室温。向其中加入 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺(方法 A2 的步骤 3b; 1.99g, 11.7mmol), 110℃氩气氛下加热 4 天。将黑色混合物冷却至室温, 倒入冷水(100ml)中。用 EtOAc(3×75ml)萃取混合物。合并有机层, 减压浓缩。通过柱层析(20% EtOAc/%石油醚至 40% EtOAc/%石油醚的梯度)纯化留下的棕色油状物, 得到 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯基(2,2,2-三氟)乙酰胺黄色固体(8.59g, 23.0mmol)。



步骤 3: 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺的合成

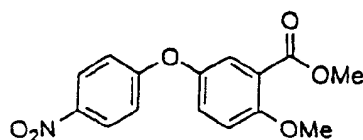
向粗制 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯基(2,2,2-三氟)乙酰胺(8.59g, 23.0mmol)的无水 4-二 烷(20ml)溶液中加入 1N NaOH 溶液(20ml)。将该棕色溶液搅拌 8 小时。向该溶液中加入 EtOAc(40ml)。用 EtOAc(3×40ml)萃取绿色有机层, 浓缩去除溶剂, 静置后得到 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺绿色油状物(2.86g, 10.30mmol): ¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 5.51(s, 2H), 6.60(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.76(d, J=2.6Hz, 1H), 7.03(d, J=8.5Hz, 1H), 7.07(dd, J=5.5, 2.6Hz, 1H), 7.27(d, J=2.6Hz, 1H), 8.64(d, J=5.5Hz, 1H), 8.75(q, J=4.8Hz, 1H)。

A7: 酰化苯胺去保护的一般方法。4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺的合成



将3-氯-6-(N-乙酰基)-4-(三氟甲基)茴香醚(4.00g, 14.95mmol)的6M HCl(24ml)悬浮液回流1小时。让形成的溶液冷却至室温,期间略有沉淀。用水(20ml)稀释形成的混合物,然后加入NaOH固体和饱和碳酸氢钠溶液,直至溶液呈碱性。用CH₂Cl₂(3×50ml)萃取有机层。合并有机层,干燥(MgSO₄),经减压浓缩得4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺棕色油状物(3.20g, 14.2mmol): ¹H NMR(DMSO-d₆)δ3.84(s, 3H), 5.30(s, 2H), 7.01(s, 2H)。

A8: 合成ω-烷氧基-ω-羧基苯基苯胺的一般方法。4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)苯胺的合成。

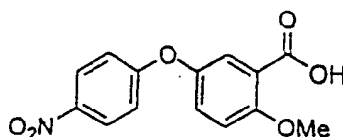


10

步骤 1: 4-(3-甲氧基羰基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯:

向4-(3-羧基-4-羟基苯氧基)-1-硝基苯(12mmol, 按照方法A13, 步骤1由2,5-二羟基苯甲酸制得)的丙酮溶液中加入K₂CO₃(5g)和硫酸二甲酯(3.5ml)。形成的混合物回流过夜,然后冷却至室温,用Celite®过滤。减压浓缩得到的溶液,用SiO₂吸收,通过柱层析(50% EtOAc/50% 己烷)纯化,得到4-(3-甲氧基羰基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯黄色粉末(3g): mp.115-118°C。

15

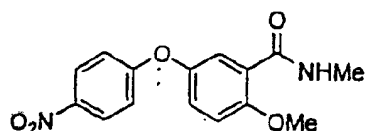


20

步骤 2: 4-(3-羧基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯:

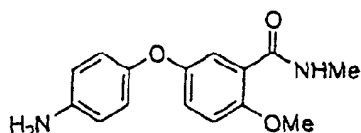
4-(3-甲氧基羰基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯(1.2g), KOH(0.33g)和水(5ml)在MeOH(45ml)中形成混合物,室温搅拌过夜,然后回流4小时。将形成的混合物冷却至室温,减压浓缩。将残留物溶于水(50ml),用1N HCl溶液调成酸性。用EtOAc(50ml)萃取形成的混合物。干燥(MgSO₄)有机层,减压浓缩,得4-(3-羧基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯(1.04g)

25



步骤 3: 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯:

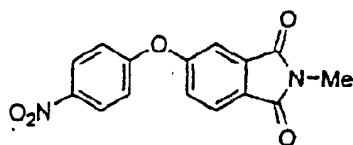
向 4-(3-羧基-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯(0.50g, 1.75mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中
 5 分批加入 SOCl_2 (0.64ml, 8.77mmol)。将形成的溶液回流 18 小时, 然后冷却至室
 温, 减压浓缩。将形成的黄色固体溶于 CH_2Cl_2 (3ml), 在形成的溶液中分批加入
 甲胺溶液(2.0M 的 THF 溶液, 3.5ml, 7.02mmol)(注意: 有气体产生), 室温下搅
 拌 4 小时。在形成的混合物中加入 1N NaOH 溶液, 然后用 CH_2Cl_2 (25ml)萃取。
 有机层经干燥(Na_2SO_4)减压浓缩后得 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)-
 10 1-硝基苯(0.50g, 95%)。



步骤 4: 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)苯胺

4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)-1-硝基苯(0.78g, 2.60mmol)和 10
 15 %Pd/C(0.20g)在 EtOH(55ml)中形成的浆料在 1atm 的氢气氛(气球)下搅拌 2.5 天,
 然后用 Celite®过滤。减压浓缩所得的溶液, 得到 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲
 氧基苯氧基)苯胺米色固体(0.68g, 96%): TLC(0.1%Et₃N/99.9%EtOAc) R_f 0.36。

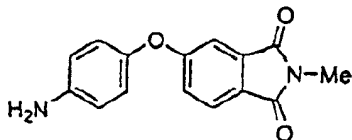
A9: 制备含 ω -烷基邻苯二甲酰亚胺的苯胺的一般方法。5-(4-氨基苯氧基)-2-
 20 甲基异吲哚-1,3-二酮的合成。



步骤 1: 5-(4-硝基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮的合成

5-(4-硝基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮(A3 步骤 2; 1.0g, 3.52mmol)和 NaH(0.13g,
 25 5.27mmol)在 DMF(15ml)中所成的浆料在室温下搅拌 1 小时, 然后加入甲基碘

(0.3ml, 4.57mmol)。形成的混合物室温下搅拌过夜，然后冷却至 0℃，并加入水 (10ml)。收集形成的固体，减压干燥得 5-(4-硝基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮亮黄色固体(0.87g, 83%)：TLC(35% EtAc/65%己烷) R_f 0.61。

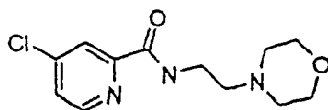


5

步骤 2：5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮的合成

5-(4-硝基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮(0.87g, 2.78mmol)和 10% Pd/C(0.10g)在 MeOH(55ml 中形成的浆料在 1atm 的氢气氛(气球)下搅拌过夜。然后用 Celite® 过滤，减压浓缩所得的溶液。将得到的黄色固体溶于 EtOAc (3ml)，用 SiO₂ 过滤 (60%EtOAc/40%己烷)，得 5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮黄色固体 (0.67g, 86%)：TLC(40% EtOAc/60%己烷) R_f 0.27。

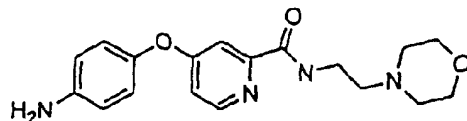
A10：通过 ω -烷氧基羰基芳基前体与胺反应合成 ω -氨基甲酰基苯胺的一般方法。4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺的合成



15

步骤 1：4-氯-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶)的合成

向 4-氯吡啶-2-羧酸甲酯 HCl 盐(方法 A2 步骤 2; 1.01g, 4.86mmol)的 THF(20ml) 溶液中滴加 4-(2-氨基乙基)吗啉(2.55ml, 19.4mmol)，形成的溶液回流 20 小时，冷却至室温，加入水(50ml)。用 EtOAc(50ml)萃取形成的混合物。干燥(MgSO₄) 有机层，减压浓缩，得 4-氯-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶)黄色油状物 (1.25g, 95%)：TLC(10% MeOH/90% EtOAc) R_f 0.50。



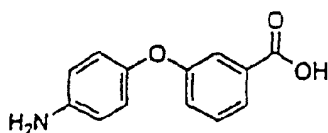
25

步骤 2：4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺的合成

4-氨基苯酚(0.49g, 4.52mmol)和叔丁醇钾(0.53g, 4.75mmol)的 DMF(8ml)溶液

室温下搅拌 2 小时,依次加入 4-氯-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶(1.22g, 4.52mmol)和 K_2CO_3 (0.31g, 2.26mmol)。形成的混合物在 75℃过夜,冷却至室温,分配在 EtOAc(25ml)和饱和 NaCl 溶液(25ml)之间。用 EtOAc(25ml)回萃水相。合并有机层,用饱和 NaCl 溶液(3×25ml)洗涤,减压浓缩。通过柱层析纯化形成的棕色固体(58g, 梯度为 100%EtOAc 至 25%MeOH/75%EtOAc),得 4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺(1.0g, 65%): TLC(10% MeOH/90%EtOAc) R_f 0.32。

A11: 将硝基芳烃还原成芳基胺的一般方法。4-(3-羧基苯氧基)苯胺的合成

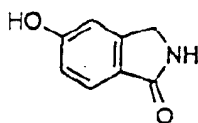


10

4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯(5.38g, 20.7mmol)和 10% Pd/C(0.50g)的 MeOH(120ml)浆料在氢气氛(气球)下搅拌 2 天。用 Celite®过滤形成的混合物,减压浓缩,得 4-(3-羧基苯氧基)苯胺棕色固体(2.26g, 48%): TLC(10% MeOH/90%CH₂Cl₂) R_f 0.44。

15

A12: 合成含异吲哚酮的苯胺的一般方法。4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺的合成

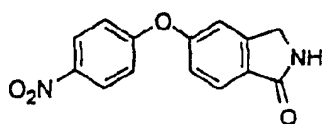


20

步骤 1: 5-羟基异吲哚-1-酮的合成

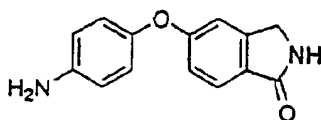
向 5-羟基邻苯二甲酰亚胺(19.8g, 121mmol)的 AcOH(500ml)溶液中缓慢分批加入锌粉(47.6g, 729mmol),然后回流 40 分钟,趁热过滤,减压浓缩。以同样规模重复以上反应,合并油状残留物,用柱层析纯化(1.1kg, SiO₂; 梯度: 60% AcOH/40%己烷),得 5-羟基异吲哚-1-酮(3.77g): TLC(100%EtOAc) R_f 0.17; HPLC ES-MS m/z 150(M+H)⁺。

25



步骤 2: 4-(1-异吲哚酮-5-基氧)-1-硝基苯的合成

向 NaH(0.39g, 16.1mmol)的 DMF 0°C 浆料中分批加入 5-羟基异吲哚-1-酮(2.0g, 13.4mmol)。让形成的浆料升至室温, 搅拌 45 分钟, 然后加入 4-氟-1-硝基苯, 混合物在 72°C 加热 3 小时。将混合物冷却至 0°C, 滴加水, 直至形成沉淀。收集形成的固体, 得 4-(1-异吲哚酮-5-基氧)-1-硝基苯暗黄色固体(3.23g, 89%): TLC(100%EtOAc) R_f 0.35。



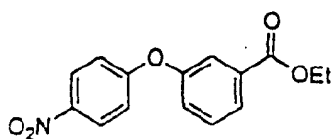
10

步骤 3: 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺的合成

4-(1-异吲哚酮-5-基氧)-1-硝基苯(2.12g, 7.8mmol)和 10% Pd/C(0.20g)的 EtOH(50ml)浆料在氢气氛(气球)下搅拌 4 小时。用 Celite® 过滤。减压浓缩滤液, 得 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺暗黄色固体: TLC(100%EtOAc) R_f 0.15。

15

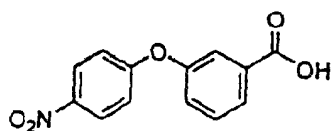
A13: 合成 ω -氨基甲酰基苯胺的一般方法: 通过 EDCI-介导的酰胺形成反应, 然后还原硝基芳烃。4-(3-N-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺的合成



步骤 1: 4-(3-乙氧基羰基苯氧基)-1-硝基苯的合成

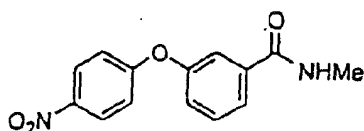
4-氟-1-硝基苯(16ml, 150mmol), 3-羟基苯甲酸乙酯(25g, 150mmol)和 K_2CO_3 (41g, 300mmol)在 DMF(125ml)中的混合物回流过夜, 冷却至室温, 加入水(250ml)。用 EtOAc(3×150ml)萃取形成的混合物。合并有机相, 依次用水(3×100ml)和饱和 NaCl 溶液(2×100ml)细瓷, 干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩。通过柱层析(10% EtOAc/90% 己烷)纯化, 得 4-(3-乙氧基羰基苯氧基)-1-硝基苯油状物(38g)。

25



步骤 2: 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯的合成

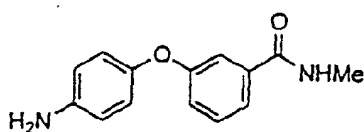
5 剧烈搅拌 4-(3-乙氧基羰基苯氧基)-1-硝基苯(5.14g, 17.9mmol)以 3:1THF/水 (75ml)配制的溶液,同时加入 LiOH·H₂O(1.50g, 35.8mmol)的水(36ml)溶液。形成的混合物 50℃加热过夜,然后冷却至室温,减压浓缩,用 1M 的 HCl 溶液调至 pH2。过滤出形成的亮黄色固体,用己烷洗涤,得 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯(4.40g, 95%)。



10

步骤 3: 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯的合成

4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯(3.72g, 14.4mmol), EDCI·HCl(3.63g, 18.6mmol), N-甲基吗啉(1.6ml, 14.5mmol)和甲基胺(2.0M 的 TMF 溶液, 8ml, 16mmol)在 CH₂Cl₂(45ml)中形成混合物,室温下搅拌 3 天,然后减压浓缩。将残留物溶于
15 EtOAc(50ml),用 1M 的 HCl 溶液(50ml)萃取。用 EtOAc(2×50ml)回萃水相合并液。合并有机相,用饱和 NaCl 溶液(50ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),减压浓缩,得 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯油状物(1.89g)。

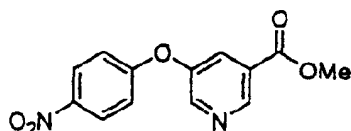


20

步骤 4: 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯胺的合成

4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯(1.89g, 6.95mmol)和 5% Pd/C(0.24g)在 EtOAc(20ml)中形成浆料,在氢气氛(气球)下搅拌过夜。用 Celite® 过滤形成的混合物,然后减压浓缩。用柱层析纯化残留物(5% MeOH/95%CH₂Cl₂)。形成的油状物真空下过夜固化,得 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯胺黄色固体
25 (0.95g, 56%)。

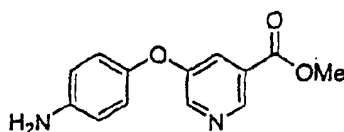
A14: 合成 ω -氨基甲酰基苯胺的一般方法: 通过 EDCI-介导的酰胺形成反应, 然后还原硝基芳烃。4-3-(5-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺的合成



5

步骤 1: 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯的合成

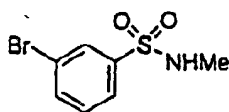
向 NaH(0.63g, 26.1mmol)的 DMF(20ml)浆料中加入 5-羟基烟酸甲酯(2.0g, 13.1mmol)的 DMF(10ml)溶液。将形成的混合物加入 4-氟硝基苯(1.4ml, 13.1mmol)的 DMF(10ml)溶液中, 形成的混合物 70°C加热过夜, 然后冷却至室温, 先加入 MeOH(5ml), 然后加入水(50ml)。用 EtOAc(100ml)萃取形成的混合物。减压浓缩有机相。通过柱层析(30%EtOAc/70%己烷)纯化残留物, 得 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯(0.60g)。



15 步骤 2: 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺的合成

4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯(0.60g, 2.20mmol)和 10% Pd/C 在 MeOH/EtOAc 中形成混合物, 在氢气氛(气球)下搅拌 72 小时。过滤形成的混合物, 减压浓缩滤液。通过柱层析(梯度: 10% EtOAc/90% 己烷至 30% EtOAc/70% 己烷)纯化残留物, 得 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺(0.28g, 60%): ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.92(s, 3H), 6.71(d, 2H), 6.89(d, 2H), 7.73(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.87(d, 1H)。

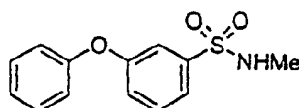
A15: 通过亲电硝化, 然后还原合成苯胺。4-(3-氨基磺酰基苯氧基)苯胺的合成。



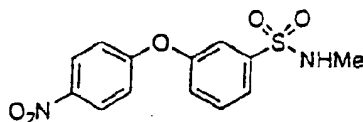
25

步骤 1: N-甲基-3-溴苯磺酰胺的合成

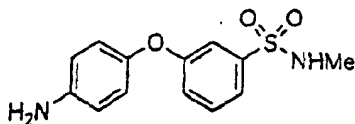
向 3-溴苯磺酰氯(2.5g, 11.2mmol)的 THF(15ml)0°C 溶液中加入甲基胺(2.0M 的 THF 溶液, 28ml, 56mmol)。让形成的溶液升至室温, 室温下搅拌过夜。将形成的混合物分配在 EtOAc(25ml)和 1M HCl 溶液(25ml)之间。用 EtOAc(2×25ml)回萃水相。合并有机相, 用水(2×25ml)和饱和 NaCl 溶液(25ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩, 得 N-甲基-3-溴苯磺酰胺白色固体(2.8g, 99%)。

**10 步骤 2: 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)苯的合成**

苯酚(1.9g, 20mmol), K₂CO₃(6.0g, 40mmol)和 CuI(4g, 20mmol)在 DMF(25ml)中形成浆料, 向其中加入 N-甲基-3-溴苯磺酰胺(2.5g, 10mmol), 形成的混合物回流搅拌过夜, 冷却至室温, 分配在 EtOAc(50ml)和 1N HCl 溶液(50ml)之间。用 EtOAc(2×50ml)回萃水相。合并有机相, 用水(2×50ml)和饱和 NaCl 溶液(50ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩, 得 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)苯(0.30g)。

**步骤 3: 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)-1-硝基苯的合成**

向 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)苯(0.30g, 1.14mmol)的 TFA(6ml)在-10°C 的溶液中 5 分钟内分批加入 NaNO₂(0.097g, 1.14mmol)。形成的引入在-10°C 搅拌 1 小时, 然后升至室温, 减压浓缩。将残留物分配在 EtOAc(10ml)和水(10ml)之间。有机相用水(10ml)和饱和 NaCl 溶液(10ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩, 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)-1-硝基苯(0.20g)。不纯化, 将此物质直接用于下一步。



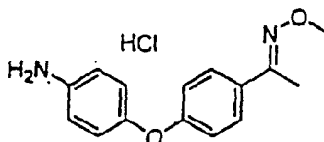
25

步骤 4: 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)苯胺的合成

4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)-1-硝基苯(0.30g)和 10% Pd/C(0.030g)在 EtOAc(20ml)中形成的混合物在氢气氛(气球)下搅拌过夜。用 Celite®过滤形成的混合物,减压浓缩滤液。通过柱层析(30% EtOAc/70% 己烷)纯化残留物,得 4-(3-(N-甲基氨磺酰基)苯基氧)苯胺(0.070g)。

5

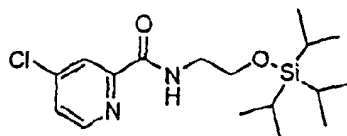
A16: ω-酮的修饰。4-(4-(1-(N-甲氧基)亚氨基乙基)苯氧基)苯胺 HCl 盐



向 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺 HCl 盐(按照 A13 步骤 4 制备, 1.0g, 3.89mmol)在 EtOH(10ml)和吡啶(1.0ml)混合物中形成的浆料中加入 O-甲基羟基胺 HCl 盐(0.65g, 7.78mmol, 2.0 当量)。形成的溶液回流 30 分钟,冷却至室温并减压浓缩。用水(10ml)研制形成的固体,经水洗涤后,得 4-(4-(1-(N-甲氧基)亚氨基乙基)苯氧基)苯胺 HCl 盐黄色固体(0.85g): TCL(50% EtOAc/50% 石油醚) R_f 0.78; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.90(s, 3H), 5.70(s, 3H); HPLC-MS m/z 257(M+H) $^+$ 。

15

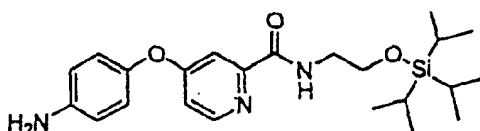
A17: N-(ω-甲硅氧基烷基)酰胺的合成。4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅氧基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺的合成。



20 步骤 1: 4-氯-N-(2-三异丙基甲硅氧基)乙基吡啶-2-甲酰胺

向 4-氯-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-甲酰胺(按照 A2 步骤 3b 制备, 1.5g, 7.4mmol)的无水 DMF(7ml)溶液中加入三异丙基甲硅烷基氯(1.59g, 8.2mmol, 1.1 当量)和咪唑(1.12g, 16.4mmol, 2.2 当量)。形成的黄色溶液室温下搅拌 3 小时,然后减压浓缩。将残留物分配在水(10ml)和 EtOAc(10ml)之间。用 EtOAc(3×10ml)萃取水相。合并有机相,干燥(MgSO₄),减压浓缩,得 4-氯-N-(2-三异丙基甲硅氧基)乙基吡啶-2-甲酰胺橙色油状物(2.32g, 88%)。不纯化,将该物质直接用于下一步。

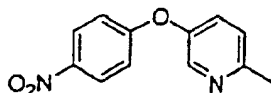
25



步骤 2: 4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅氧基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺

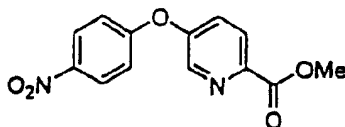
向 4-羟基苯胺(0.70g, 6.0mmol)的无水 DMF(8ml)溶液中一次加入叔丁醇钾
 5 (0.67g, 6.0mmol, 1.0 当量), 引起放热。待混合物冷却至室温后, 先加入 4-氯-N-(2-
 三异丙基甲硅氧基)乙基吡啶-2-甲酰胺橙色油状物(2.32g, 6mmol, 1 当量)的
 DMF(4ml)溶液, 然后加入 K_2CO_3 (0.42g, 3.0mmol, 0.50 当量)。形成的混合物 80
 $^{\circ}C$ 加热过夜。再次加入叔丁醇钾(0.34g, 3mmol, 0.5 当量), 混合物 80 $^{\circ}C$ 再加热 4
 10 小时。用冰浴将混合物冷却至 0 $^{\circ}C$, 然后缓慢滴加水(约 1ml)。用 EtOAc(3 \times 10ml)
 萃取有机层。合并有机层, 用饱和 NaCl 溶液(20ml)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 减压浓
 缩。通过柱层析(SiO_2 , 30% EtOAc/70% 石油醚)纯化棕色油状残留物, 得 4-(4-
 (2-(N-(2-三异丙基甲硅氧基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺澄清的亮棕色油状物
 (0.99g, 38%)。

15 **A18: 通过 2-甲基吡啶的氧化合成 2-吡啶羧酸酯。4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶
 基氧)苯胺的合成**



步骤 1: 4-(5-(2-甲基)吡啶基氧)-1-硝基苯

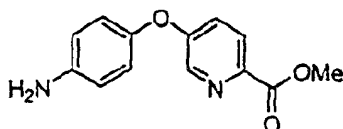
20 5-羟基-2-甲基吡啶(10.0g, 91.6mmol), 1-氟-4-硝基苯(9.8ml, 91.6mmol, 1.0 当
 量), K_2CO_3 (25g, 183mmol, 2.0 当量)在 DMF(100ml)中形成的混合物回流过夜。将
 形成的混合物冷却至室温, 加入水(200ml), 用 EtOAc(3 \times 100ml)萃取。合并有机
 相, 用水(2 \times 100ml)和饱和 NaCl 溶液(100ml)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 减压浓缩, 得
 4-(5-(2-甲基)吡啶基氧)-1-硝基苯棕色固体(12.3g)。



25

步骤 2: 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯的合成

4-(5-(2-甲氧基)吡啶基氧)-1-硝基苯(1.70g, 7.39mmol)和二氧化硒(2.50g, 22.2mmol, 3.0 当量)在吡啶(20ml)的混合物回流 5 小时, 然后冷却至室温。过滤形成的浆料, 减压浓缩。将残留物溶于 MeOH(100ml)。在溶液中加入浓盐酸(7ml), 回流 3 小时, 冷却至室温并减压浓缩。将残留物分配在 EtOAc(50ml)和 1N NaOH(50ml)之间。用 EtOAc(2×50ml)萃取水层。合并有机相, 用水(2×50ml)和饱和 NaCl 溶液(50ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。柱层析(SiO₂, 50% EtOAc/50% 己烷)纯化残留物, 得 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯(0.70g)。

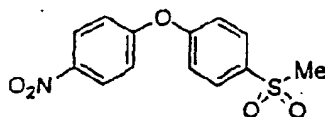


10

步骤 3: 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺的合成

4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯(0.50g)和 10% Pd/C(0.050g)在 EtOAc(20ml)中形成的混合物在氢气氛(气球)下过夜。用 Celite®过滤形成的混合物, 减压浓缩滤液。通过柱层析((SiO₂, 70% EtOAc/30% 己烷)纯化残留物, 得 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺(0.40g)。

15

A19: ω-磺酰基苯基苯胺的合成。4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯胺的合成**步骤 1: 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯:**

向 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯(2.0g, 7.7mmol)的 CH₂Cl₂(75ml)0°C 溶液中缓慢加入 m-CPBA(57-86%, 4.0g), 室温下搅拌反应 5 小时。在反应混合物中加入 1N NaOH 溶液(25ml)。有机相依次用 1N NaOH 溶液(25ml), 水(25ml)和饱和 NaCl 溶液(25ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩, 得 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯固体(2.1g)。

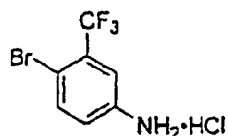
25

步骤 2: 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-苯胺:

按照 A18 步骤 3 的方法将 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯还原成苯胺。

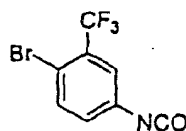
B. 脲前体的合成

B1: 用 CDI 由苯胺合成异氰酸酯的一般方法。异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺的合成



步骤 1: 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺 HCl 盐的合成

向 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺(64g, 267mmol)的 Et₂O(500ml)溶液中滴加 HCl 溶液
10 (1M 的 Et₂O 溶液, 300ml), 形成的混合物室温下搅拌 16 小时。过滤出形成的粉红色-白色沉淀, 用 Et₂O(50ml)洗涤, 得 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺 HCl 盐(73g, 98%)。



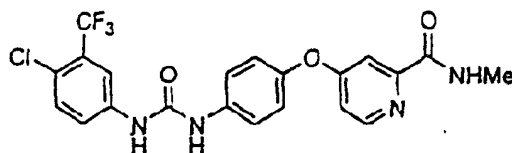
步骤 2: 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯的合成

15 向 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺 HCl 盐(36.8g, 133mmol)的甲苯(278ml)悬浮液中滴加氯甲酸三氯甲酯, 形成的混合物回流 18 小时。减压浓缩形成的混合物。在残留物中加入甲苯(500ml), 减压浓缩。在残留物中加入 CH₂Cl₂(500ml), 减压浓缩。重复 CH₂Cl₂ 处理/浓缩步骤, 得到琥珀色油状物-20℃放置 16 小时, 得到异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯褐色固体(35.1g, 86%): GC-MS m/z 265(M⁺)。

20

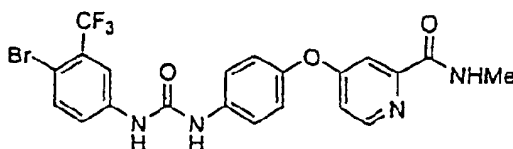
C. 形成脲的方法

C1a: 由异氰酸酯与苯胺反应合成脲的一般方法。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲的合成



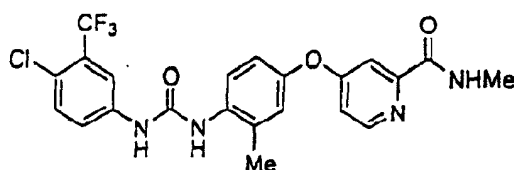
0℃, 向异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯(14.60g, 65.90mmol)的 CH₂Cl₂(35ml)溶液中滴加 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(方法 A2 步骤 4, 16.0g, 65.77mmol)的 CH₂Cl₂(35ml)悬浮液。形成的混合物室温下搅拌 72 小时。过滤出形成的黄色固体, 用 CH₂Cl₂(2×30ml)洗涤, 减压(约 1mmHg)干燥, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒米色固体(28.5g, 93%): mp.207-209℃; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 7.16(m, 3H), 7.37(d, J=2.5Hz, 1H), 7.62(m, 4H), 8.11(d, J=2.5Hz, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.77(br d, 1H), 8.99(s, 1H), 9.21(s, 1H); HPLC ES-MS m/z 465(M+H)⁺。

10 **C1b:** 由异氰酸酯与苯胺反应合成脒的一般方法。N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒的合成



0℃, 向异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯(方法 B1 步骤 2, 8.0g, 30.1mmol)的 CH₂Cl₂(80ml)溶液中滴加 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(方法 A2 步骤 4, 7.0g, 28.8mmol)的 CH₂Cl₂(40ml)悬浮液。形成的混合物室温下搅拌 16 小时。过滤出形成的黄色固体, 用 CH₂Cl₂(2×50ml)洗涤, 40℃减压(约 1mmHg)干燥, 得 N-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒浅黄色固体(13.2g, 90%): mp.203-205℃; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 7.16(m, 3H), 7.37(d, J=2.5Hz, 1H), 7.58(m, 4H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.5Hz, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.77(br d, 1H), 8.99(s, 1H), 9.21(s, 1H); HPLC ES-MS m/z 509(M+H)⁺。

25 **C1c:** 由异氰酸酯与苯胺反应合成脒的一般方法。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-甲基-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)苯基)脒的合成

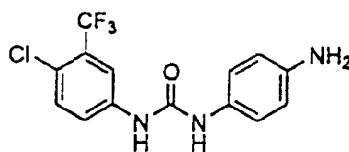


向 2-甲基-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)苯胺(方法 A5; 0.11g, 0.45mmol)的 CH_2Cl_2 (1ml)溶液中加入 Et_3N (0.16ml)和异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯(0.10g, 0.45mmol)。形成的棕色溶液室温下搅拌 6 小时, 然后加入水(5ml)。用

5 EtOAc($3 \times 5\text{ml}$)回萃水相。合并有机相, 干燥(MgSO_4), 减压浓缩, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-甲基-4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)苯基)脲棕色油状物(0.11g, 0.22mmol): $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$ 2.27(s, 3H), 2.77(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 7.03(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=5.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.62(app d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.12(s, 1H), 7.37(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.58(m, 4H), 7.77(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.50(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.78(q, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.52(s, 1H); HPLC ES-MS m/z 479($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

10

C1d: 由异氰酸酯与苯胺反应合成脲的一般方法。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲的合成

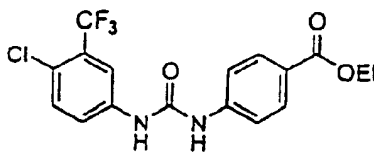


15

向异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯(2.27g, 10.3mmol)的 CH_2Cl_2 (308ml)溶液中一次加对苯二胺(3.32g, 30.7mmol)。形成的混合物室温下搅拌 1 小时, 加入 CH_2Cl_2 (100ml), 减压浓缩。将形成的粉红色固体溶于 EtOAc(110ml)和 MeOH(15ml)

20 的混合物中, 澄清的溶液以 0.05N HCl 洗涤。减压浓缩有机层, 得到不纯的 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲(3.3g): TLC(100%EtOAc) R_f 0.72。

C1e: 由异氰酸酯与苯胺反应合成脲的一般方法。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-乙氧基羰基苯基)脲的合成

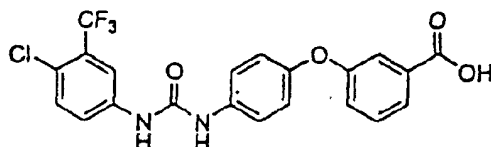


25

向 4-异氰酸基苯甲酸乙酯(3.14g, 16.4mmol)的 CH_2Cl_2 (30ml)溶液中加入 4-氯

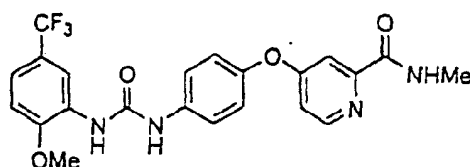
-3-(三氟甲基)苯胺(3.21g, 16.4mmol), 溶液在室温下搅拌过夜。形成的浆料以 CH_2Cl_2 (50ml)稀释, 过滤得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-乙氧基羰基苯基)脲白色固体(5.93g, 97%): TLC(40%EtOAc/60%己烷) R_f 0.44。

- 5 C1f: 由异氰酸酯与苯胺反应合成脲的一般方法。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲的合成



- 10 向异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯(1.21g, 5.46mmol)的 8ml)溶液中加入 4-(3-羧基苯氧基)苯胺(方法 A11, 0.81g, 5.76mmol), 形成的混合物室温搅拌过夜, 然后加入 MeOH(8ml), 再搅拌 2 小时。减压浓缩形成的混合物。用 1:1 的 EtOAc/己烷溶液研制形成的棕色固体, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲米色固体(1.21g, 76%)。

- 15 C2a: 通过苯胺与 N,N'-碳酰二咪唑反应, 然后加入第二种苯胺来合成脲的一般方法。N-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲的合成

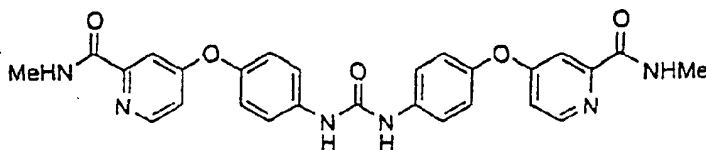


- 20 向 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺(0.15g)的 CH_2Cl_2 (15ml)0 °C 溶液中加入 CDI(0.13g)。1 小时内让形成的溶液升至室温, 室温下搅拌 16 小时, 然后加入 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(0.18g)。形成的黄色溶液室温下搅拌 72 小时, 然后加入水(125ml)。用 EtOAc(2×150ml)萃取水相混合物。合并有机相, 用饱和 NaCl 溶液(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 减压浓缩。研制(90%EtOAc/10%
25 己烷)残留物。过滤收集形成的白色固体, 用 EtOAc 洗涤。减压浓缩滤液, 柱层析(梯度: 33%EtOAc/67%己烷至 50%EtOAc/50%己烷)纯化留下的油状物, 得

N-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒浅褐色固体(0.098g, 30%): TLC(100%EtOAc) R_f 0.62; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.96(s, 3H), 7.1-7.6 和 8.4-8.6(m, 11H), 8.75(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 9.55(s, 1H); FAB-MS m/z 461((M+H) $^+$).

5

C2b: 通过苯胺与 N,N'-碳酰二咪唑反应, 然后加入第二种苯胺来合成脒的一般方法。作为 N,N'-碳酰二咪唑反应副产物的对称脒。二(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒的合成

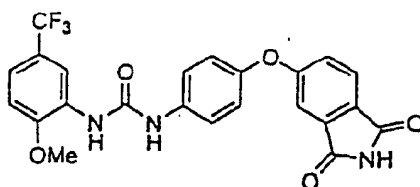


10

0 $^{\circ}\text{C}$, 边搅拌 3-氨基-2-甲氧基喹啉(0.14g)的无水 CH_2Cl_2 (15ml)溶液, 边向其中加入 CDI(0.13g)。1 小时内, 让形成的溶液升至室温, 室温下搅拌 16 小时。形成的混合物与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(0.18g)反应。形成的溶液室温下搅拌 72 小时, 然后加入水(125ml)。用 EtOAc(2 \times 150ml)萃取水相混合物。合并有机相, 用饱和 NaCl 溶液(100ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 减压浓缩。研制(90%EtOAc/10%己烷)残留物。过滤收集形成的白色固体, 用 EtOAc 洗涤, 得二(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脒(0.081g, 44%): TLC(100%EtOAc) R_f 0.50; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.76 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 6H), 7.1-7.6(m, 12H), 8.48(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.75(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 8.86(s, 2H); HPLC ES-MS m/z 513((M+H) $^+$).

20

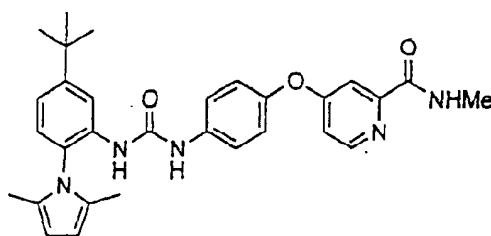
C2c: 通过苯胺与异氰酸酯反应来合成脒的一般方法。N-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(1,3-二氧代异吲哚-5-基氧)苯基)脒的合成



25 向异氰酸 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯酯(0.10g, 0.47mmol)的 CH_2Cl_2 (1.5ml)溶液中一次加入 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮(方法 A3 步骤 3; 0.12g, 0.47mmol)。

形成的混合物搅拌 12 小时, 然后加入 CH_2Cl_2 (10ml)和 MeOH (5ml)。形成的混合物依次用 1N HCl 溶液(15ml)和饱和 NaCl 溶液(15ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 减压浓缩, 得 N -(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)- N' -(4-(1,3-二氧代异吲哚-5-基氧)苯基)脲白色固体(0.2g, 96%): TLC(70% EtOAc /30% 己烷) R_f 0.50; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.95(s, 3H), 7.31-7.10(m, 6H), 7.57(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.53(br s, 2H), 9.57(s, 1H), 11.27(br s, 1H); HPLC 472.0(($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%)。

C2d: 通过苯胺与 N,N' -碳酰二咪唑反应, 然后加入第二种苯胺来合成脲的一般方法。 N -(5-叔丁基)-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯基)- N' -(4-(2-(N -甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲的合成



搅拌 CDI (0.21g, 1.30mmol)的 CH_2Cl_2 (2ml)溶液, 同时一次加入 5-(叔丁基)-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺(方法 A4, 步骤 2; 0.30g, 1.24mmol)。形成的溶液室温搅拌 4 小时, 然后一次加入 4-(2-(N -甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(0.065g, 0.267mmol)。形成的混合物 36°C 加热过夜, 然后冷却至室温, 用 EtOAc (5ml)稀释。形成的混合物依次用水(15ml)和 1N HCl 溶液(15ml)洗涤, 硅胶(50g)过滤, 得 N -(5-叔丁基)-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯基)- N' -(4-(2-(N -甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲黄色固体(0.033g, 24%): TLC(40% EtOAc /60% 己烷) R_f 0.24; $^1\text{H-NMR}$ (丙酮- d_6) δ 1.37(s, 9H), 1.89(s, 6H), 2.89(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 5.83(s, 2H), 6.87-7.20(m, 6H), 7.17(dd, 1H), 7.51-7.58(m, 3H), 8.43(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.80(br s, 2H; HPLC ES-MS 512(($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%)。

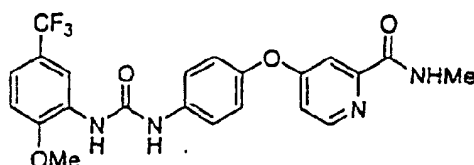
C3: 用三光气合成二苯基脲的组合方法

25 将有待偶联的苯胺之一溶于二氯甲烷(0.10M)。将该溶液(0.5ml)加入 8ml 试管中的二氯甲烷(1ml)中。向其中加入碳酸二(三氯甲酯)(0.12M 的二氯甲烷溶液, 0.2ml, 0.4 当量), 然后加入二异丙基乙基胺(0.35M 的二氯甲烷溶液, 0.2ml, 1.2

当量)。该试管加盖 80℃加热 5 小时, 约 10 小时后冷却至室温。加入第二种苯胺 (0.10M, 0.5ml, 1.0 当量), 然后加入二异丙基乙基胺(0.35M 的二氯甲烷溶液, 0.2ml, 1.2 当量)。形成的混合物 80℃加热 4 小时, 冷却至室温, 加入 MeOH(0.5ml)。形成的混合物减压浓缩, 产物通过反相 HPLC 纯化。

5

C4: 通过一种苯胺先与光气反应, 然后加入第二种苯胺来合成脲的一般方法。N-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲



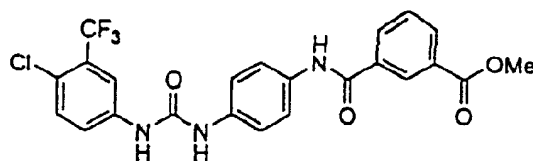
10

0℃, 搅拌光气的 CH₂Cl₂(20ml)溶液(1.9M 的甲苯溶液, 2.07ml, 0.21g, 1.30mmol), 同时加入吡啶(0.32ml), 然后加入 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺(0.75g)。让该黄色溶液升至室温, 期间形成沉淀。黄色混合物搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。形成的固体用甲苯(20ml)处理, 然后加入 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺(按照方法 A2 制备, 0.30g), 形成的悬浮液 80℃加热 20 小时, 然后冷却至室温。形成的混合物用水(100ml)稀释, 然后用碳酸氢钠(2-3ml)调成碱性。用 EtOAc(2 × 250ml)萃取该碱性溶液。有机层分别用饱和 NaCl 溶液洗涤, 然后合并, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩。将形成的粉红色-棕色残留物溶于 MeOH, 吸附到 SiO₂(100g)上。柱层析(300g, SiO₂; 梯度: 1% Et₃N/33%EtOAc/66%己烷至 1% Et₃N/99%EtOAc 至 1% Et₃N/20%MeOH/79%EtOAc), 然后 45℃减压浓缩, 得到温热的浓 EtOAc 溶液, 经己烷(10ml)处理后, 缓慢形成晶体, 即 N-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)脲(0.44g): TLC(1% Et₃N/99%EtOAc) R_f0.40。

25

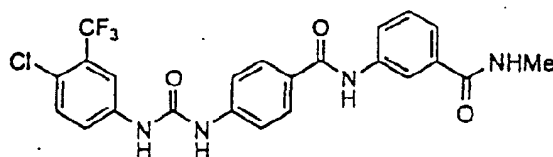
D. 脲的相互转化

D1a: ω-氨基苯基脲向ω-(芳酰基氨基)苯基脲的转化。N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲的合成



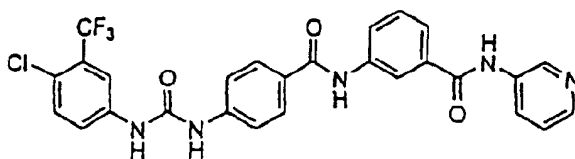
向 4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲(方法 C1d; 0.050g, 1.52mmol), 间苯二甲酸一甲酯(0.25g, 1.38mmol), HOBT·H₂O(0.41g, 3.03mmol)和 N-甲基吗啉 (0.33ml, 3.03mmol)的 DMF(8ml)溶液中加入 EDCI·HCl(0.29g, 1.52mmol)。形成的混合物室温下搅拌过夜, 用 EtOAc(25ml)稀释, 依次用水(25ml)和饱和 NaHCO₃ 溶液(25ml)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩。形成的固体经 EtOAc 溶液 (80%EtOAc/20%己烷)研制, 得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲(0.27g, 43%): mp121-122; TLC(80% EtOAc/20%己烷) R_f0.75。

D1b: ω-羧基苯基脲向ω-(芳基氨基甲酰基)苯基脲的转化。N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲的合成



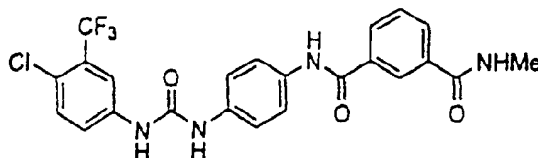
0°C, 向 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲(0.14g, 0.48mmol), 3-甲基氨基甲酰基苯胺(0.080g, 0.53mmol), HOBT·H₂O(0.14g, 1.07mmol)和 N-甲基吗啉 (0.5ml, 1.07mmol)的 DMF(3ml)溶液中加入 EDCI·HCl(0.10g, 0.53mmol)。让形成的混合物升至室温, 搅拌过夜。在形成的混合物中加入水(10ml), 用萃取。减压浓缩有机层。将形成的黄色固体溶于 EtOAc(3ml), 然后用硅胶 (17g, 梯度: 70% EtOAc/30%己烷至 10% MeOH/90%EtOAc), 得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲基氨基甲酰基苯基)氨基甲酰基苯基)脲(0.097g, 41%): mp225-229; TLC(100%EtOAc) R_f0.23。

D1c: ω-羧基苯基脲向ω-(芳基氨基甲酰基)苯基脲转化的组合方法。N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(N-(3-(N-(3-吡啶基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酰基苯基)脲的合成



N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲(方法 C1f; 0.030g, 0.067mmol) 和 N-环己基-N'-(甲基聚苯乙烯)碳二亚胺(55mg)在 1,2-二氯甲烷(1ml)中形成混合
 5 物, 加入 3-氨基吡啶的 CH₂Cl₂ 溶液(1M; 0.074ml, 0.074mmol)。 (如果不溶解或出现混浊, 可加入少量 DMSO)。 形成的混合物在 36°C 加热过夜。 然后向混浊的反应液中加入 THF(1ml), 继续加热 18 小时。 向形成的混合物中加入聚(4-(异氰酸基甲基)苯乙烯)(0.040g), 形成的混合物 36°C 搅拌 72 小时, 然后冷却至室温, 过滤。 用硅胶(1g)过滤形成的溶液。 减压浓缩得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(N-
 10 (3-(N-(3-吡啶基)氨基甲酰基苯基)氨基甲酰基)苯基)脲(0.024g, 59%); TLC(70% EtOAc/30% 己烷) R_f0.12。

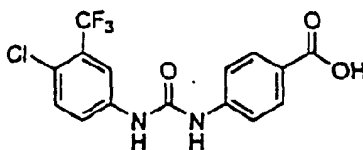
D2: ω-烷氧羰基芳基脲向ω-氨基甲酰基芳基脲的转化。 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲基氨基甲酰基苯基)羧基氨基苯基)脲的合成。



15

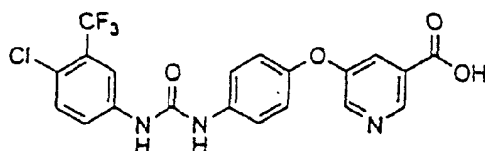
向 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧羰基苯基)羧基氨基苯基)脲样品 (0.17g, 0.34mmol) 中加入甲基胺(2M 的 THF 溶液; 1ml, 1.7mmol), 形成的混合物室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩, 得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲基氨基甲酰基苯基)羧基氨基苯基)脲白色固体: mp.247; TLC(100% EtOAc) R_f0.35。
 20

D3: ω-烷氧羰基芳基脲向ω-羧基羰基芳基脲的转化。 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-羧基苯基)脲的合成。



向 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-乙氧基羰基苯基)脲(方法 C1e; 5.93g, 15.3mmol)的 MeOH(75ml)浆料中加入 KOH 水溶液(2.5N, 10ml, 23mmol)。形成的混合物回流加热 12 小时, 冷却至室温, 减压浓缩。用水(50ml)稀释残留物, 然后用 1N HCl 溶液调至 pH2-3。收集形成的固体, 减压干燥, 得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-羧基苯基)脲白色固体(5.05g, 92%)。

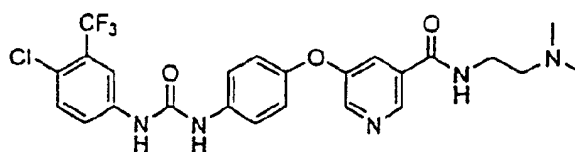
D4: ω -烷氧基酯向 ω -烷基酰胺的转化。N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)吡啶基)氧苯基)脲的合成。



10

步骤 1: N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-羧基吡啶基)氧苯基)脲)脲的合成
由异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基吡啶基)氧苯胺(方法 A14, 步骤 2), 按照方法 C1a 制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-甲氧基羰基吡啶基)氧苯基)脲)脲。N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-甲氧基羰基吡啶基)氧苯基)脲)脲(0.26g, 0.56mmol)的 MeOH(10ml)悬浮液用 KOH(0.14g, 2.5mmol)水(1ml)溶液处理, 室温下搅拌 1 小时。得到的混合物用 1N HCl 溶液调至 pH5。滤出形成的沉淀, 用水洗涤。将所得固体溶液 EtOH(10ml), 减压浓缩形成的溶液。EtOH /浓缩过程重复两次, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-羧基吡啶基)氧苯基)脲)脲(0.18g, 71%)。

20



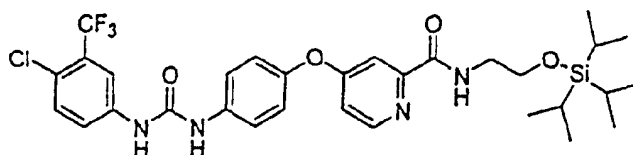
步骤 2: N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)吡啶基)氧苯基)脲)脲的合成

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-羧基吡啶基)氧苯基)脲)脲(0.050g, 0.011mmol), N,N-二甲基乙二胺(0.22mg, 0.17mmol), HOBT(0.028g, 0.17mmol), N-

25

甲基吗啉(0.035g, 0.28mmol)和 EDCI-HCl(0.032g, 0.17mmol)在 DMF(2.5ml)形成的混合物室温下搅拌过夜。将形成的溶液分配在 EtOAc(50ml)和水(50ml)之间。有机相用水(35ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。将残留物溶于少量二氯甲烷(约 2ml)。向形成的溶液中滴加 Et₂O, 得 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-((4-(3-(5-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲酰基)吡啶基)氧苯基)脒白色沉淀(0.48g, 84%: ¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.10(s, 6H), 3.26(s, H), 7.03(d,2H), 7.52(d, 2H), 7.60(m, 3H), 8.05(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.58(t, 1H), 8.69(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.14(s,1H); PHLC ES-MS m/z 522((M+H)⁺).

D5: N-(ω-甲硅烷氧基烷基)酰胺去保护的一般方法。N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-(2-(N-(2-羟基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧苯基)脒的合成



向 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅烷氧基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧苯基)脒(按方法 C1a 制备; 0.25g, 0.37mmol)的无水 THF(2ml)溶液中加入氟化四丁基铵(1.0M 的 THF 溶液; 2ml)。混合物室温下搅拌 5 分钟, 然后用水处理(10ml)。用 EtOAc(3×10ml)萃取该水性混合物。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。柱层析纯化残留物(SiO₂; 梯度: 100% 己烷至 40% EtOAc/60% 己烷), 得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基)-N'-(4-(4-(2-(N-(2-羟基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧苯基)脒白色固体(0.019g, 10%)。

20

范例化合物的合成

(化合物特性见各表)

化合物 1: 4-(3-N-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺, 按方法 A13 制备。按方法 C3, 3-叔丁基苯胺与碳酸二(三氯甲酯)反应, 再与 4-(3-N-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脒。

化合物 2: 4-氟-1-硝基苯与对羟基乙酰苯按照方法 A13 步骤 1 反应, 得 4-(4-乙酰基苯氧基)-1-硝基苯。按照方法 A13 步骤 4 还原 4-(4-乙酰基苯氧基)-1-硝基苯, 得 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺。按照方法 C3, 3-叔丁基苯胺与碳酸二(三氯甲酯)反应, 再与 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脒。

化合物 3: 按照方法 C2d, 3-叔丁基苯胺与 CDI 反应, 再与 4-(3-N-甲基氨基甲酰基-4-甲氧基苯氧基)苯胺(按照方法 A8 制得)反应, 形成脲。

化合物 4: 按照方法 B1, 将 5-叔丁基-2-甲氧基苯胺转化成异氰酸 5-叔丁基-2-甲氧基苯酯。按方法 A13 制备的 4-(3-N-甲基氨基甲酰基)苯胺与该异氰酸酯按照方法 C1a 反应, 形成脲。

化合物 5: 按照方法 C2d, 5-叔丁基-2-甲氧基苯胺与 CDI 反应, 接着与按照方法 A8 制得的 4-(3-N-甲基氨基甲酰基-4-甲氧基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 6: 按方法 A3 制备 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮。按方法 2d, 5-叔丁基-2-甲氧基苯胺与 CDI 反应, 再与 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

化合物 7: 按方法 A12 合成 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺。按方法 2d, 5-叔丁基-2-甲氧基苯胺与 CDI 反应, 再与 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 8: 按方法 A13 合成 4-(3-N-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺。按方法 C2a, 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺与 CDI 反应, 再与 4-(3-N-甲基氨基甲酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 9: 按方法 A3 步骤 2, 4-羟基乙酰苯与 2-氯-5-硝基吡啶反应, 形成 4-(4-乙酰基苯氧基)-5-硝基吡啶。按方法 A8 步骤 4, 将 4-(4-乙酰基苯氧基)-5-硝基吡啶还原成 4-(4-乙酰基苯氧基)-5-氨基吡啶。按方法 B1, 将 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1, 该异氰酸酯与 4-(4-乙酰基苯氧基)-5-氨基吡啶反应, 形成脲。

化合物 10: 按方法 A13 步骤 1, 4-氟-1-硝基苯与对羟基乙酰苯反应, 形成 4-(4-乙酰基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将 4-(4-乙酰基苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺。按方法 C3, 5-(三氟甲基)-2-甲氧基丁基苯胺与碳酸二(三氯甲酯)反应, 然后与 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 11: 按方法 A2 步骤 3a 合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺, 与 3-氨基苯酚按方法 A2 步骤 4, 用 DMAC 代替 DMF, 反应形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C4, 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺与光气反应, 再与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 12: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与氨反应, 形成 4-氯-2-吡啶甲酰胺。按照方法 A2 步骤 4, 用 DMAC 代替 DMF, 4-氯-2-吡啶甲酰胺与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C2a, 2-甲氧基-5-(三

氟甲基)苯胺与光气反应, 再与 3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

5 化合物 13: 按方法 A2 步骤 3b 合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺。按照方法 A2 步骤 4, 用 DMAC 代替 DMF, 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C2a, 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺与 CDI 反应, 然后与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 14: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与氨气反应, 形成 4-氯-2-吡啶甲酰胺。按照方法 A2 步骤 4, 用 DMAC 代替 DMF, 4-氯-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C4, 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺与光气反应, 再与 4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

10 化合物 15: 按照方法 C2d, 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺与 CDI 反应, 然后与方法 A8 制备的 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)-4-甲氧基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

15 化合物 16: 按方法 A5 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-甲基苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1c, 该异氰酸酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-甲基苯胺反应, 形成脲。

化合物 17: 按方法 A6 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺反应, 形成脲。

20 化合物 18: 按方法 A2 步骤 4, 5-氨基-2-甲基苯酚与按方法 A2 步骤 3b 合成的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺反应, 形成脲。

25 化合物 19: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与乙基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯吡啶-N-乙基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

30 化合物 20: 按方法 A2 步骤 4, 4-氨基-2-氯苯酚与按方法 A2 步骤 3b 合成的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺。

按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺反应, 形成脲。

5 化合物 21: 按方法 A19 步骤 1, 将 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯氧化成 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A19 步骤 2, 将该硝基苯还原成 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯与 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

10 化合物 22: 按方法 A15 步骤 4, 将 4-(3-氨基甲酰基苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(3-氨基甲酰基苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯与 4-(3-氨基甲酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 23: 按方法 A3 合成 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

15 化合物 24: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与二甲基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N,N-二甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

20 化合物 25: 按方法 A12 合成 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺。按方法 C2d, 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺与 CDI 反应, 然后与 4-(1-氧代异吲哚-5-基氧)苯胺反应, 形成脲。

25 化合物 26: 按方法 A13 步骤 1, 4-羟基乙酰苯与 4-氟硝基苯反应形成 4-(4-乙酰基苯氧基)硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将该硝基苯还原成 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺, 再按方法 A16 转化成 4-(4-(1-(N-甲氧基)亚氨基乙基)苯氧基)苯胺 HCl 盐。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(4-(1-(N-甲氧基)亚氨基乙基)苯氧基)苯胺 HCl 盐反应, 形成脲。

30 化合物 27: 按方法 A2 步骤 3b, 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺)。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺)反应, 形成脲。

化合物 28: 按方法 A9 合成 5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮。按方法

B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

化合物 29: 按方法 A2 步骤 3b, 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 30: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与异丙基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N-异丙基-2-吡啶甲酰胺。按方法 B1 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯, 与 4-氨基苯酚反应, 生成 4-(2-(N-异丙基氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯胺。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(2-(N-异丙基-氨基甲酰基)-4-吡啶氧基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 31: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 4D 步骤 1 皂化 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基)氧)苯基脲, 按方法 D4 步骤 2, 所得酸与 4-(2-氨基乙基)吗啉偶联, 形成酰胺。

化合物 32: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 4D 步骤 1 皂化 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基)氧)苯基脲, 按方法 D4 步骤 2, 所得酸与甲基胺偶联, 形成酰胺。

化合物 33: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1a, 该异氰酸酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 4D 步骤 1 皂化 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基)氧)苯基脲, 按方法 D4 步骤 2, 所得酸与 N,N-二甲基乙二胺偶联, 形成酰胺。

化合物 34: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 3-氨基吡啶偶联。

化合物 35: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲

基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 N-(4-氟苯基)哌嗪偶联。

5 化合物 36: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 4-氟苯胺偶联。

10 化合物 37: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 4-(二甲基氨基)苯胺偶联。

15 化合物 38: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 5-氨基-2-甲氧基吡啶偶联。

20 化合物 39: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 4-吗啉基苯胺偶联。

25 化合物 40: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 B1, 将 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯胺转化为异氰酸 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯。按方法 C1f, 该异氰酸酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应, 形成 N-(5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基)-N'-(3-羧基苯基)脲, 再按方法 D1c, 使之与 N-(2-吡啶基)哌嗪偶联。

25 化合物 41: 按方法 A13 合成 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C3, 将 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸酯, 然后与 4-(3-(N-甲基氨基甲酰基)苯氧基)苯胺反应形成脲。

化合物 42: 按方法 A2 合成 4-(2-N-甲基氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-N-甲基氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

30 化合物 43: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与氨反应, 形成 4-氯-2-吡啶甲酰胺。按照方法 A2 步骤 4, 4-氯-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形

成 4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 44: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与氨反应, 形成 4-氯-2-吡啶甲酰胺。按照方法 A2 步骤 4, 4-氯-2-吡啶甲酰胺与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 45: 按方法 A2 步骤 3a 合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺, 然后按方法 A2 步骤 4 与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺)。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基-4-吡啶基氧)苯胺)反应, 形成脲。

化合物 46: 按方法 A3 合成 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

化合物 47: 按方法 A5 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-甲基苯胺。按方法 C1c, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 5-(4-氨基苯氧基)异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

化合物 48: 按方法 A15 合成 4-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基氧)苯胺。按方法 C1c, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(N-甲基氨基磺酰基)苯基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 49: 按方法 A6 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺。按方法 C1c, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺反应, 形成脲。

化合物 50: 按方法 A2 步骤 4, 5-氨基-2-甲基苯酚与按方法 A2 步骤 3b 制得的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺。按方法 C1c, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺反应, 形成脲。

化合物 51: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与乙基胺反应。形成的 4-氯-N-乙基-2-吡啶甲酰胺按照方法 A2 步骤 4 与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 52: 按方法 A2 步骤 4, 4-氨基-2-氯苯酚与按方法 A2 步骤 3b 制得的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基

氧)-3-氯苯胺反应，形成脲。

化合物 53：按方法 A19 步骤 1，将 4-(4-甲基硫代苯氧基)-1-硝基苯氧化成 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A19 步骤 2 将该硝基苯还原成 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯胺。按方法 C1a，异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-甲基磺酰基苯氧基)苯胺反应，形成脲。

化合物 54：按方法 A15 步骤 1，4-溴苯磺酰氯与甲基胺反应，形成 N-甲基-4-溴苯磺酰胺。按方法 A15 步骤 2，N-甲基-4-溴苯磺酰胺与苯酚偶联成 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)苯。按方法 A15 步骤 3，将 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)苯转化为 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A15 步骤 4，将 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C1a，异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苯氧基)苯胺反应，形成脲。

化合物 55：按方法 A18 步骤 1，5-羟基-2-甲基吡啶与 1-氟-4-硝基苯偶联形成 4-(5-(2-甲基)吡啶基氧)-1-硝基苯。根据不同的羧酸氧化该甲基吡啶，然后按方法 A18 步骤 2，酯化成 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯。按方法 A18 步骤 3，将该硝基苯还原成 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a，该硝基苯与异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯反应，形成脲。

化合物 56：按方法 A18 步骤 1，5-羟基-2-甲基吡啶与 1-氟-4-硝基苯偶联形成 4-(5-(2-甲基)吡啶基氧)-1-硝基苯。根据不同的羧酸氧化该甲基吡啶，然后按方法 A18 步骤 2，酯化成 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)-1-硝基苯。按方法 A18 步骤 3，将该硝基苯还原成 4-(5-(2-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a，该苯胺与异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯反应，形成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-甲氧基羰基)-5-吡啶基氧)苯基)脲。按方法 D2，该甲酯与甲基胺反应，形成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-甲氧基氨基甲酰基)-5-吡啶基氧)苯基)脲。

化合物 57：按步骤 C1d 制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲。按方法 D1a，N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲与间苯二甲酸一甲酯偶联，形成脲。

化合物 58：按步骤 C1d 制备 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲。按方法 D1a，N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-氨基苯基)脲与间苯二甲酸一甲酯偶联，形成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲。按方法 D2，N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-甲氧基羰基苯基)羧基氨基苯基)脲与甲基胺反应，形成相应的甲基酰胺。

化合物 59: 按方法 A2 步骤 3, 4-氯吡啶-2-羰基氯与二甲基胺反应。形成的 4-氯-N-二甲基-2-吡啶甲酰胺按照方法 A2 步骤 4 与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

- 5 化合物 60: 按方法 A13 步骤 1, 4-羟基乙酰苯与 4-氟硝基苯反应, 形成 4-(4-乙酰基苯氧基)硝基苯。按方法 13 步骤 4, 将该硝基苯还原成 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺, 再按方法 A16 转化为 4-(4-(1-(N-甲氧基)亚氨基乙基)苯氧基)苯胺 HCl 盐。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-乙酰基苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

- 化合物 61: 按方法 A13 步骤 2 合成 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13
10 步骤 3, 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯与 4-(2-氨基乙基)吗啉偶联, 形成 4-(3-(N-(2-吗啉基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将 4-(3-(N-(2-吗啉基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(3-(N-(2-吗啉基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(N-(2-吗啉基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

- 15 化合物 62: 按方法 A13 步骤 2 合成 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 3, 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯与 1-(2-氨基乙基)吡啶偶联, 形成 4-(3-(N-(2-吡啶基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将 4-(3-(N-(2-吡啶基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(3-(N-(2-吡啶基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(N-(2-吡啶基乙基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺反应, 形成脲。
20

- 化合物 63: 按方法 A13 步骤 2 合成 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 3, 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯与四氢糠胺偶联, 形成 4-(3-(N-(2-四氢呋喃基甲基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将 4-(3-(N-(2-四氢呋喃基甲基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(3-(N-(2-四氢呋喃基甲基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(N-(2-四氢呋喃基甲基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺反应, 形成脲。
25

- 化合物 64: 按方法 A13 步骤 2 合成 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 3, 4-(3-羧基苯氧基)-1-硝基苯与 2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷偶联, 形成 4-(3-(N-((1-甲基吡咯烷基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯。按方法 A13 步骤 4, 将 4-
30 (3-(N-((1-甲基吡咯烷基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)-1-硝基苯还原成 4-(3-(N-((1-甲基吡咯烷基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯

酯与 4-(3-(N-((1-甲基吡咯烷基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)苯胺反应, 形成脲。

5 化合物 65: 按方法 A2 步骤 3b 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 4-氨基苯硫酚反应, 形成 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺反应, 形成脲。

化合物 66: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯-2-羰基氯与异丙基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N-异丙基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-异丙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-异丙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

10 化合物 67: 按方法 C1e 合成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基-N'-(4-乙氧基羰基苯基)脲。按方法 D3, 皂化 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基-N'-(4-乙氧基羰基苯基)脲, 形成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基-N'-(4-羧基苯基)脲。按方法 D1b, N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基-N'-(4-羧基苯基)脲与 3-甲基氨基甲酰基苯胺偶联, 形成 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基-N'-(4-(3-甲基氨基甲酰基苯基)氨基甲酰基苯基)脲。

15 化合物 68: 按方法 A9 合成 5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 5-(4-氨基苯氧基)-2-甲基异吲哚-1,3-二酮反应, 形成脲。

化合物 69: 按方法 A2 步骤 3 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 3-氨基苯硫酚反应, 形成 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺反应, 形成脲。

20 化合物 70: 按方法 A10 合成 4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)-2-甲氧基苯酯与 4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)苯胺反应, 形成脲。

25 化合物 71: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 D4 步骤 1 皂化 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯基)脲, 相应的酸与 4-(2-氨基乙基)吗啉偶联形成酰胺。

30 化合物 72: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 D4 步骤 1 皂化 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)

苯基)脲, 按方法 D4 步骤 2, 相应的酸与甲基胺偶联形成酰胺。

- 化合物 73: 按方法 A14 合成 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-(5-甲氧基羰基)吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。按方法 D4 步骤 1 皂化 N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(3-(5-甲氧基羰基吡啶基)氧)苯基)脲, 按方法 D4 步骤 2, 相应的酸与 N,N-二甲基乙二胺偶联形成酰胺。

- 化合物 74: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与 2-羟基乙基胺反应, 形成 4-氯-N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基吡啶-2-甲酰胺。按方法 A17, 4-氯-N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基吡啶-2-甲酰胺与三异丙基甲硅烷基氯反应, 然后与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基氨基甲酰基吡啶基氧)苯基)氨基甲酰基吡啶基氧)乙基氨基甲酰基吡啶基氧)苯胺。
- 10 按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基氨基甲酰基吡啶基氧)苯基)氨基甲酰基吡啶基氧)乙基氨基甲酰基吡啶基氧)苯基)脲。

- 化合物 75: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 3-氨基吡啶偶联。

15 化合物 76: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 N-(4-乙酰基苯基)哌嗪偶联。

- 化合物 77: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 4-氟苯胺偶联。

化合物 78: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 4-(二甲基氨基)苯胺偶联。

- 25 化合物 79: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 N-苯基乙二胺偶联。

- 化合物 80: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲, 再按方法 D1c, 与 2-甲氧基乙基胺偶联。

30 化合物 81: 按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f, 异氰酸 4-氯

-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲，再按方法 D1c，与 5-氨基-2-甲氧基吡啶偶联。

化合物 82：按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f，异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲，再按方法 D1c，与 4-吗啉基 5 苯胺偶联。

化合物 83：按方法 A11 合成 4-(3-羧基苯氧基)苯胺。按方法 C1f，异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(3-羧基苯氧基)苯胺反应形成脲，再按方法 D1c，与 N-(2-吡啶基)哌嗪偶联。

化合物 84：按方法 A2 步骤 3b，4-氯吡啶-2-羰基氯 HCl 盐与 2-羟基乙基胺，
10 形成 4-氯-N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基吡啶-2-甲酰胺。按方法 A17，4-氯-N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基吡啶-2-甲酰胺与三异丙基甲硅烷基氯反应，然后与 4-氨基苯酚反应，形成 4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 C1a，异氰酸 4-氯-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲硅烷基氧)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺反应，形成 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基-N'-4-(4-(2-(N-(2-三异丙基甲
15 硅烷基氧)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯基)脲。该脲按方法 D5 去保护，得 N-(4-氯-3-((三氟甲基)苯基-N'-4-(4-(2-(N-(2-羟基)乙基氨基甲酰基)吡啶基氧)苯基)脲。

化合物 85：按方法 A2 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 B1，将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a，
20 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应，形成脲。

化合物 86：按方法 A6 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺。按方法 B1，将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a，
25 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺反应，形成脲。

化合物 87：按方法 A2 步骤 4，4-氨基-2-氯苯酚与按方法 A2 步骤 3 制得的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应，形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺。按方法 B1，将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a，
30 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺反应，形成脲。

化合物 88：按方法 A2 步骤 3b，4-氯吡啶-2-羰基氯与乙基胺反应。按方法 A2 步骤 4，形成的 4-氯-N-乙基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应，形成 4-(2-(N-乙基氨基

基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺反应, 形成脲。

5 化合物 89: 按方法 A2 步骤 3a 合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺, 然后按方法 A2 步骤 4 与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

10 化合物 90: 然后按方法 A2 步骤 4, 5-氨基-2-甲基苯酚与按方法 A2 步骤 3b 制得的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-4-甲基苯胺反应, 形成脲。

15 化合物 91: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与二甲基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N,N-二甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

20 化合物 92: 按方法 A2 步骤 3b 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 4-氨基苯硫酚反应, 形成 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺反应, 形成脲。

25 化合物 93: 按方法 A2 步骤 3b 合成 4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 该氯吡啶与 3-氨基苯硫酚反应, 形成 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 3-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)苯硫基)苯胺反应, 形成脲。

30 化合物 94: 按方法 A10 合成 4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)吡啶基氧)苯胺。按方法 B1, 将 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-溴-3-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲酰基)

吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 95: 按方法 A2 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 96: 按方法 A6 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-2-氯苯胺反应, 形成脲。

化合物 97: 按方法 A2 步骤 4, 4-氨基-2-氯苯酚与按方法 A2 步骤 3b 制得的 4-氯-2-吡啶甲酰胺反应, 形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)-3-氯苯胺反应, 形成脲。

化合物 98: 按方法 A2 步骤 3a 制得的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺与按方法 A2 步骤 4 与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 99: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与乙基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N-乙基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N-乙基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 100: 按方法 A2 步骤 3b, 4-氯吡啶-2-羰基氯与二甲基胺反应。按方法 A2 步骤 4, 形成的 4-氯-N,N-二甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A7 合成 4-氯-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺。按方法 B1, 将 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯胺转化为异氰酸 4-氯-2-甲

氧基 5-(三氟甲基)苯酯。按方法 C1a, 异氰酸 4-氯-2-甲氧基 5-(三氟甲基)苯酯与 4-(2-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 101: 按方法 A2 步骤 3a 合成的 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺, 按方法 A2 步骤 4, 与 3-氨基苯酚反应, 形成 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A1 合成 2-氨基-3-甲氧基萘。按方法 C3, 2-氨基-3-甲氧基萘与碳酸二(三氯甲酯)反应, 再与 3-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

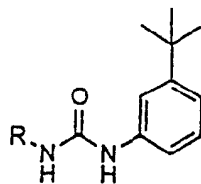
化合物 102: 按方法 A2 合成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 A4 合成 5-叔丁基-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺。按方法 C2d, 5-叔丁基-2-(2,5-二甲基吡咯基)苯胺先与 CDI 反应, 然后与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成脲。

化合物 103: 按方法 A2 步骤 3b 合成 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺。按方法 A2 步骤 4, 用 DMAC 代替 DMF, 4-氯-N-甲基-2-吡啶甲酰胺与 4-氨基苯酚反应, 形成 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺。按方法 C2d, 3-氨基-2-甲氧基喹啉先与 CDI 反应, 然后与 4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯胺反应, 形成二(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氧)苯基)脲。

以下表中所列是按照以上详细说明确定的实施例合成的化合物。

表 1-6 中的化合物是根据以上一般方法制备的, 具体过程参见上文, 特征参见表格。

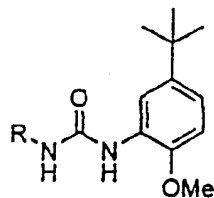
表1 3-叔丁基苯基脒



编号	R	mp(°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂 系统	质谱 [源]	合成 方法
1				0.22	50% EtOAc 50% 己烷	418(M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc 50% 己烷	403(M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A13 C3
3		133-135		0.68	100% EtOAc	448(M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A8 C2d

5

表2: 5-叔丁基-2-甲氧基苯基脒



编号	R	mp(°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂 系统	质谱 [源]	合成 方法
4			5.93			448(M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A13 B1 C1a
5		120- 122		0.67	100% EtOAc	478(M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d

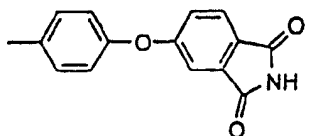
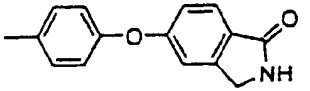
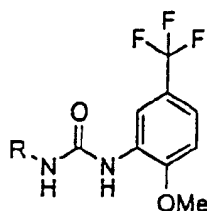
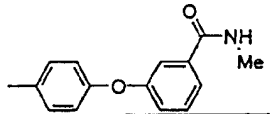
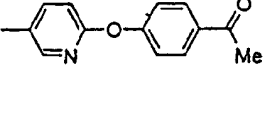
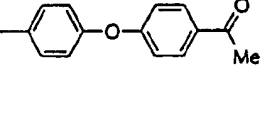
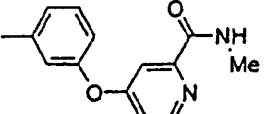
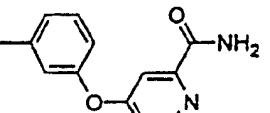
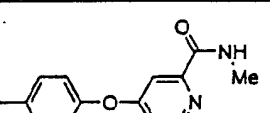
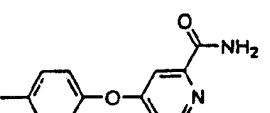
6				0.40	50% EtOAc 50% 己烷	460 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 C2d
7					50% EtOAc 50% 己烷	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d

表 3: 5-(三氟甲基)-2-甲氧基苯基脲



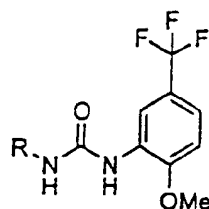
编号	R	mp (°C)	HPLC (min)	TL C R _f	TLC 溶剂系统	质谱 [源]	合成方法
8		250(dec)				460 (M+H) ⁺ (FAB)	A13 C2a
9		206-208		0.54	10% MeOH /90% CH ₂ Cl ₂	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3, 步骤 2 A8, 步骤 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc 50% 石油醚	445 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et ₃ N /98% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et ₃ N /99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2a
14		114-117		0.40	1% Et ₃ N /99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C4

15		232-235		0.54	100% EtOAc	490 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d
16		210-213		0.29	5% MeOH/ 45%EtO Ac/50% 石油醚	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A5 B1 C1c
17		187-188		0.17	50% EtOAc 50% 石油醚	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A6 B1 C1a
18				0.48	100% EtOAc	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 步骤 4, B1 C1a
19		194-196		0.31	5%MeOH /45% EtOAc/5 0%石油 醚	475 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1
20		214-216		0.25	5%MeOH /45% EtOAc/5 0%石油 醚	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
21		208-210		0.30	50% EtOAc 50% 己烷	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A19 C2a
22		188-190		0.30	70% EtOAc 50% 己烷	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A15, 步 骤 4, C1a
23				0.50	70% EtOAc 30% 己烷	472 (M+H) ⁺ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
25				0.09	75% EtOAc 25% 己烷	458 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A12 C2d
26		169-171		0.67	50% EtOAc 50% 石油醚	474 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A13, 步 骤 1, A13, 步 骤 4, A16 B1 C1a

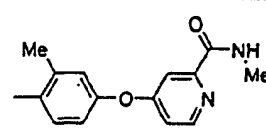
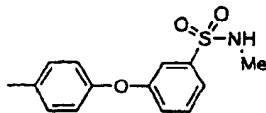
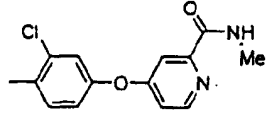
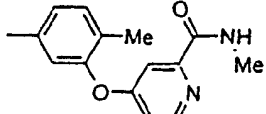
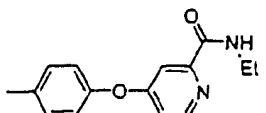
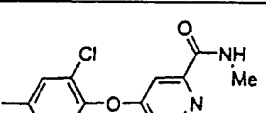
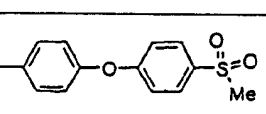
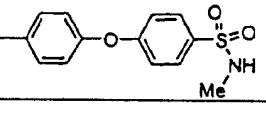
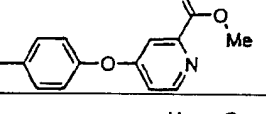
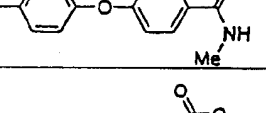
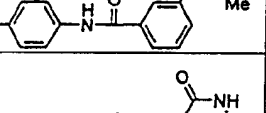
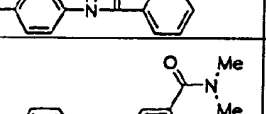
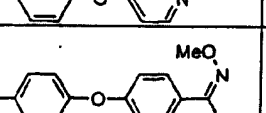

27		218-219		0.40	50% EtOAc 50% 石油醚	477(M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 步骤 3b, A2 步骤 4, B1, C1a
28		212-214		0.30	40% EtOAc 60% 己烷		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc 50% 石油醚	474(M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 步骤 3b, A2 步骤 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0.43	10% MeOH /90% CH ₂ Cl ₂		A14 B1 C1a D4
32		247-249		0.57	10% MeOH /90% CH ₂ Cl ₂		A14 B1 C1a D4
33		217-219		0.07	10% MeOH /90% CH ₂ Cl ₂		A14 B1 C1a D4
34				0.11	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c

38				0.58	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc 30% 己烷		A11 B1 C1f D1c

表 4: 3-(三氟甲基)-4-氯苯基脲



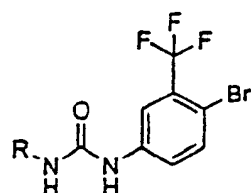
编号	R	mp (°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂 系统	质谱 [源]	合成 方法
41		163-165		0.08	50% EtOAc 50% 石油醚	464 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc 50% 石油醚	465 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc 50% 石油醚	451 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc 70% 石油醚	451 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc 70% 石油醚	465 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
46		176-179		0.23	30% EtOAc 70% 石油醚	476 (M+H) ⁺ (FAB)	A3 C1a

47				0.29	5% MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	478 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A5 C1a
48		206-209					A15 C1a
49		147-151		0.22	50% EtOAc 50% 石油醚	499 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
51		187-189		0.33	5% MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	499 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
53		246-248		0.30	50% EtOAc 50%己烷	485 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A19 C1a
54		196-200		0.30	70% EtOAc 30%己烷	502 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A15 C1a
55		228-230		0.30	30% MeOH /70% CH2Cl2	466 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	
56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc 20%己烷	466 (M+H) ⁺ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc 50% 石油醚		

61		195-197		0.39	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A13 C1a
62		170-172		0.52	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A13 C1a
63		168-171		0.39	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A13 C1a
64		176-177		0.35	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A13 C1a
65		130-133				487 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
66		155					A2 C1a
67		225-229		0.23	100% EtOAc		C1e D3 D1b
68		234-236		0.29	40% EtOAc 60% 己烷		A9 C1a
69				0.48	50% EtOAc 50% pet 醚	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	
70				0.46	5% MeOH /95% CH ₂ Cl ₂	564 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A10 C1a
71		199-201		0.50	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH /CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
74		145-148					

75				0.12	70% EtOAc 30% 己烷	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc 30% 己烷		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc 30% 己烷		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc 30% 己烷		A11 C1f D1c
79				0.47	70% EtOAc 30% 己烷	569 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc 30% 己烷	508 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc 30% 己烷	557 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0.37	70% EtOAc 30% 己烷	611 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc 30% 己烷		A11 C1f D1c
84		179-183			5% MeOH /95% CH ₂ Cl ₂		A10 B1 C1a

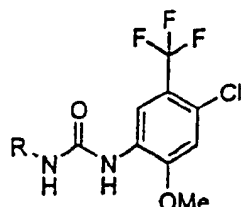
表 5: 3-(三氟甲基)-4-溴苯基脲



编号	R	mp(°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂系统	质谱 [源]	合成方法
85		186-187		0.13	50% EtOAc 50% 石油醚	509 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
86		150-152		0.31	50% EtOAc 50% 石油醚	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
87		217-219		0.16	50% EtOAc 50% 石油醚	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
88		183-184		0.31	50% EtOAc 50% 石油醚	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc 50% 石油醚	511 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc 50% 石油醚	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
91		214-216		0.28	50% EtOAc 50% 石油醚	522 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc 50% 石油醚	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 步骤 3b, A2 步骤 4, B1 C1a
93				0.46	50% EtOAc 50% 石油醚	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 步骤 3b, A2 步骤 4, B1 C1a

94		145-150		0.41			
----	--	---------	--	------	--	--	--

表 6: 5-(三氟甲基)-4-氯-2-甲氧基苯基脒

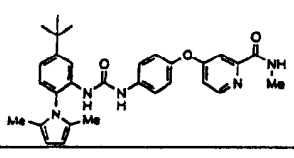
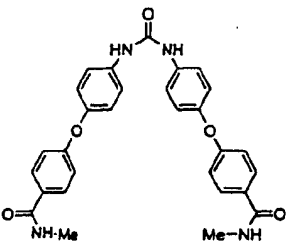


编号	R	mp(°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂 系统	质谱 [源]	合成 方法
95		140-144		0.29	5%MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0.39	5%MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	529 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A7 B1 C1a
97		220-221		0.25	5%MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	529 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5%MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	495 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0.52	5%MeOH /45% EtOAc/50 %石油醚	509 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a

5

表 7: 其他脒

编号	R	mp (°C)	HPLC (min)	TLC R _f	TLC 溶剂 系统	质谱 [源]	合成 方法
101		162- 165					A1 A2 C3

102				0.10	50% EtOAc 50%己烷	442 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 A4 C2d
103		125- 130		0.24	40% EtOAc 60%己烷	512 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 C2b

如果用概括或具体所述的反应试剂和/或反应条件替换以上实施例所用的那些，可同样成功获得类似的结果。

根据以上所述，本领域熟练技术人员不能发现本发明的实质性特定，并可在
5 本发明精神和范围内进行各种修改，从而适应不同的用途和情况。