

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480036199.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 3 日

[11] 公开号 CN 1889951A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004. 10. 15

[21] 申请号 200480036199.8

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 16 [33] US [31] 60/511,966

[86] 国际申请 PCT/US2004/034179 2004. 10. 15

[87] 国际公布 WO2005/037273 英 2005. 4. 28

[85] 进入国家阶段日期 2006. 6. 5

[71] 申请人 希龙公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·拉姆西 S·萨布拉马尼安

J·费尔哈亨 D·J·珀恩

T·汉森 C·谢弗

C·麦克布莱德 B·H·莱文

A·科斯泰尔思 P·A·任豪

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

权利要求书 14 页 说明书 142 页

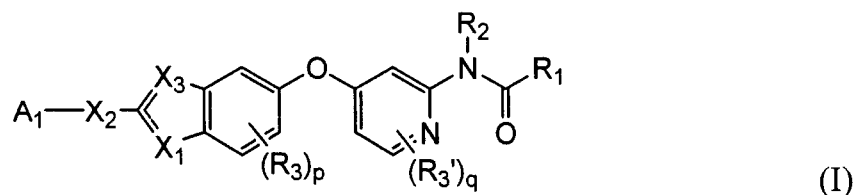
[54] 发明名称

取代的苯并唑及其用作 RAF 激酶抑制剂的应用

[57] 摘要

本发明提供了抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性的新的取代苯并唑化合物、组合物和方法。该新的化合物组合物可单独使用或与至少一种用于治疗 Raf 激酶介导病症，例如癌症的其它剂联用。

1.一种如式(I)所示的化合物,或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体:



式中, X_1 和 X_3 独立地选自 N、 $-NR_4$ 、 $-O$ -或 $-S$ -, 其中 R_4 是氢或低级烷基, 前提是 X_1 和 X_3 中的至少一个必须是 N 或 $-NR_4$;

X_2 是 $-NH$ -或 $-(CH_2)_m$ -, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基;

R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 和 R_3' 各自独立选自氢、卤素、羟基、氰基、低级烷基或低级烷氧基;

和

p 和 q 独立地是 0、1、2 或 3。

2.如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述 X_1 是 $-NR_4$ -。

3.如权利要求 2 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是氢。

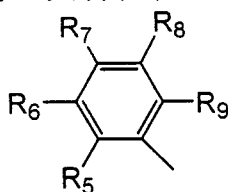
4.如权利要求 2 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是甲基。

5.如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述 X_2 是 $-NH$ -。

6.如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,所述 A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环基烷基、杂环基苯基、杂环基烷基苯基、氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、

三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴苯基、烷基氯苯基、烷基氟苯基、三氟甲基氯苯基、三氟甲基溴苯基、茛基、2,3-二氢茛基、四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吲哚基、2,3-二氢吲哚基、1-乙酰基-2,3-二氢吲哚基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吲唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

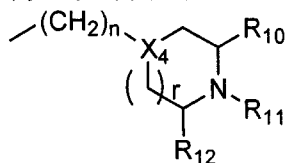
7.如权利要求1所述的化合物，其特征在于， A_1 具有以下结构：



其中 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

8.如权利要求7所述的化合物，其特征在于，所述 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 可独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

9.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述 R₁ 具有以下结构：



其中 n 是 0、1、2、3 或 4；

r 是 1 或 2;

X_4 是 $-\text{CH}-$ 或 N ;

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 和

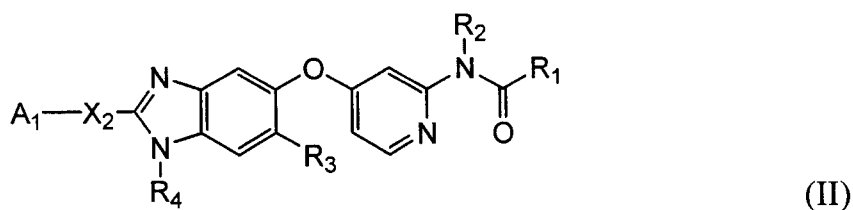
R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于, 所述 n 是 1。

11. 如权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_{10} 和 R_{12} 是氢或低级烷基。

12. 如权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_{11} 是低级烷基。

13. 一种如式(II)所示的化合物, 或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体:



式中, X_2 是 $-\text{NH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基;

R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基; 和

R_4 是氢或低级烷基。

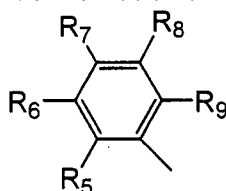
14.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是氢。

15.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是甲基。

16.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,所述 X_2 是-NH-。

17.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,所述 A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环基羰基苯基、杂环基苯基、杂环基烷基苯基、氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴苯基、烷基氯苯基、烷基氟苯基、三氟甲基氯苯基、三氟甲基溴苯基 茛基、2,3-二氢茛基、四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

18.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于, A_1 具有以下结构:

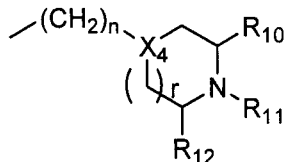


其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

19.如权利要求 18 所述的化合物,其特征在于,所述 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和

R₉ 可独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

20.如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁ 具有以下结构:



其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

r 是 1 或 2;

X₄ 是-CH-或 N;

R₁₀ 和 R₁₂ 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 和

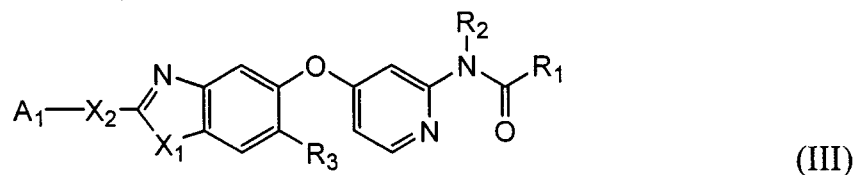
R₁₁ 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

21.如权利要求 20 所述的化合物,其特征在于,所述 n 是 1。

22.如权利要求 20 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁₀ 和 R₁₂ 是氢或低级烷基。

26.如权利要求 20 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁₁ 是低级烷基。

27.一种如式(III)所示的化合物,或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体:



式中, X₁ 是-NR₄-、-O-或-S-, 其中 R₄ 是氢或低级烷基;

X₂ 是-NH-或-(CH₂)_m-, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

A₁ 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环

芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基；

R₁ 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基；

R₂ 是氢或低级烷基；

R₃ 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基。

28.如权利要求 27 所述的化合物，其特征在于，所述 X₁ 是-NR₄-。

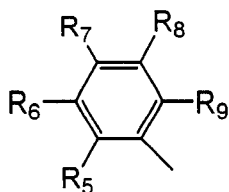
29.如权利要求 28 所述的化合物，其特征在于，所述 R₄ 是氢。

30.如权利要求 28 所述的化合物，其特征在于，所述 R₄ 是甲基。

31.如权利要求 27 所述的化合物，其特征在于，所述 X₂ 是-NH-。

32.如权利要求 27 所述的化合物，其特征在于，所述 A₁ 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环基羰基苯基、杂环基苯基、杂环基烷基苯基、氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴苯基、烷基氯苯基、烷基氟苯基、三氟甲基氯苯基、三氟甲基溴苯基 茚基、2,3-二氢茚基、四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯酮、苯胺基、苯甲酰基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

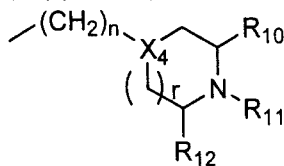
33.如权利要求 30 所述的化合物,其特征在于,A₁具有以下结构:



其中 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

34.如权利要求 33 所述的化合物,其特征在于,所述 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

34.如权利要求 27 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁ 具有以下结构:



其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

r 是 1 或 2;

X₄ 是-CH-或 N;

R₁₀ 和 R₁₂ 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 和

R₁₁ 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

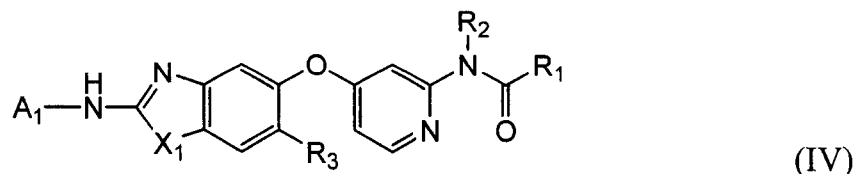
35.如权利要求 34 所述的化合物,其特征在于,所述 n 是 1。

36.如权利要求 34 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁₀ 和 R₁₂ 是氢或低级烷基。

37.如权利要求 34 所述的化合物,其特征在于,所述 R₁₁ 是低级烷基。

38.一种如式(IV)所示的化合物,或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前

体:



式中, X_1 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中 R_4 是氢或低级烷基;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基;

R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基。

39.如权利要求 38 所述的化合物, 其特征在于, 所述 X_1 是 $-NR_4-$ 。

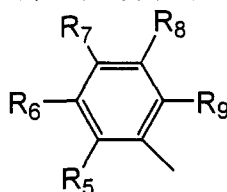
40.如权利要求 39 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_4 是氢。

41.如权利要求 39 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_4 是甲基。

42.如权利要求 38 所述的化合物, 其特征在于, 所述 A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环基羰基苯基、杂环基苯基、杂环基烷基苯基、氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴苯基、烷基氯苯基、烷基氟苯基、三氟甲基氯苯基、三氟甲基溴苯基 茛基、2,3-二氢茛基、四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎

宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

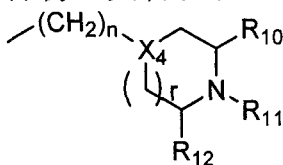
43.如权利要求 38 所述的化合物,其特征在于, A_1 具有以下结构:



其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

44.如权利要求 38 所述的化合物,其特征在于,所述 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

45.如权利要求 38 所述的化合物,其特征在于,所述 R_1 具有以下结构:



其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

r 是 1 或 2;

X_4 是 $-CH-$ 或 N ;

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 和

R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基

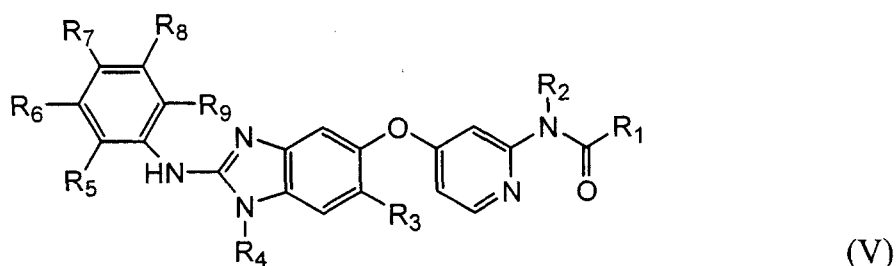
或杂芳基。

46.如权利要求 45 所述的化合物,其特征在于,所述 n 是 1。

47.如权利要求 45 所述的化合物,其特征在于,所述 R_{10} 和 R_{12} 是氢或低级烷基。

48.如权利要求 45 所述的化合物,其特征在于,所述 R_{11} 是低级烷基。

49.一种如式(V)所示的化合物,或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体:



式中, R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢或低级烷基;

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

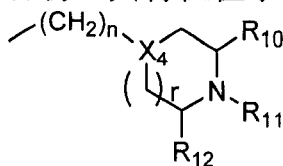
50.如权利要求 49 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是氢。

51.如权利要求 49 所述的化合物,其特征在于,所述 R_4 是甲基。

52.如权利要求 49 所述的化合物,其特征在于,所述 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶

基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

53.如权利要求 49 所述的化合物,其特征在于,所述 R_1 具有以下结构:



其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

r 是 1 或 2;

X_4 是 $-CH-$ 或 N ;

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 和

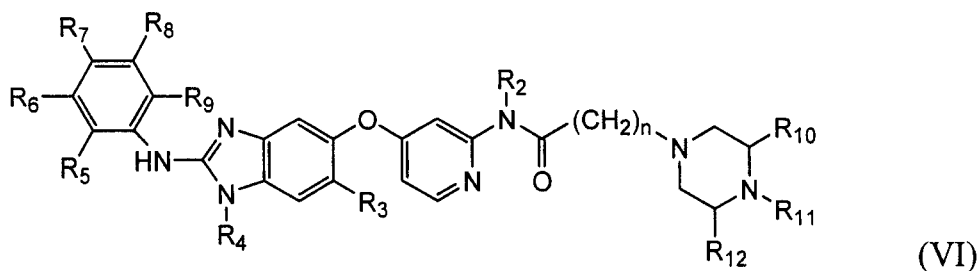
R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

54.如权利要求 53 所述的化合物,其特征在于,所述 n 是 1。

55.如权利要求 53 所述的化合物,其特征在于,所述 R_{10} 和 R_{12} 是氢或低级烷基。

56.如权利要求 53 所述的化合物,其特征在于,所述 R_{11} 是低级烷基。

57. 一种如式(VI)所示的化合物,或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体:



(VI)

R_2 是氢或低级烷基;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢或低级烷基;

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤

代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

n 是 0、1、2、3 或 4；

R₁₀ 和 R₁₂ 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；和

R₁₁ 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

58.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，如权利要求 49 所述的化合物，其特征在于，所述 R₄ 是氢。

59.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，所述 R₄ 是甲基。

60.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，所述 R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、氰基、羟基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

61.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，所述 n 是 1。

62.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，所述 R₁₀ 和 R₁₂ 是氢或低级烷基。

63.如权利要求 57 所述的化合物，其特征在于，该化合物是 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺。

64.一种含有如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述化合物和药学上可接受的载体的组合物，当该组合物给予人或动物对象时所述化合物的量可有效抑制所述对象的 Raf 活性。

65.如权利要求 64 所述的组合物，其特征在于，还含有至少一种用于治疗癌症的其它药剂。

66.如权利要求 65 所述的组合物，其特征在于，所述至少一种用于治疗癌症的其它药剂选自甲氮咪胺、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、

甲酰四氢叶酸碳铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环素类、利妥昔单抗和曲妥单抗。

67.一种抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性的方法，包括给予人或动物对象含有如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述化合物的组合物，其中所述化合物的量可有效抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性。

68.一种用于治疗人或动物对象癌症的方法，包括给予人或动物对象含有如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述化合物的组合物，其中所述化合物的量可有效抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性。

69.如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，所述癌症是黑色素瘤、乳头状甲状腺癌、胆管癌、胆囊癌、结肠直肠癌、肺癌、胰腺癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌。

70.如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，还包括给予人或动物对象至少一种治疗癌症的其它药剂。

71.如权利要求 70 所述的方法，其特征在于，所述至少一种用于治疗癌症的其它药剂选自甲氮咪胺、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸碳铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环素类、利妥昔单抗和曲妥单抗。

72.一种用于治疗人或动物对象的激素依赖性癌症的方法，包括给予人或动物对象含有如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述化合物的组合物，其中所述化合物的量可有效抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性。

73.如权利要求 72 所述的方法，其特征在于，所述激素依赖性癌症是乳腺癌或前列腺癌。

74.如权利要求 72 所述的方法，其特征在于，还包括给予人或动物对象至少一种治疗癌症的其它药剂。

75.如权利要求 74 所述的方法，其特征在于，所述至少一种用于治疗癌症的其它药剂选自甲氮咪胺、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸碳铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环素类、利妥昔单抗和曲妥单抗。

76.一种用于治疗人或动物对象的血液癌症的方法，包括给予人或动物对

象含有如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述化合物的组合物，其中所述化合物的量可有效抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性。

77.如权利要求 76 所述的方法，其特征在于，还包括给予人或动物对象至少一种治疗癌症的其它药剂。

78.如权利要求 77 所述的方法，其特征在于，所述至少一种用于治疗癌症的其它药剂选自甲氮咪胺、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸碳铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环素类、利妥昔单抗和曲妥单抗。

79.如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述的用作药物的化合物。

80.如权利要求 1、13、27、38、49、57 或 63 所述的化合物在生产治疗癌症的药物中的应用。

取代的苯并唑及其用作 RAF 激酶抑制剂的应用

发明领域

本发明涉及新的取代的苯并唑(benzazole)化合物和它们药学上可接受的盐、酯或药物前体,新化合物和药学上可接受运载体的组合物,单独使用或与至少一种其它药剂(agent)联合使用的新化合物在预防或治疗癌症中的应用。

发明背景

Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶是控制响应于外来细胞刺激的复杂转录程序的 Ras/促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号模块的主要组分。Raf 基因编码已知结合 ras 致癌基因的高度保守的丝氨酸-苏氨酸-特异性蛋白质激酶。它们是据信由最终使转录因子磷酸化的受体酪氨酸激酶、p21 ras、Raf 蛋白质激酶、Mek1(ERK 激活物或 MAPKK)激酶和 ERK(MAPK)激酶组成的信号转导途径的一部分。在该途径中,Raf 激酶由 Ras 激活并磷酸化和激活促分裂原激活的蛋白质激酶激酶的两种同种型(称为 Mek1 和 Mek2),该两种激酶是双重特异性苏氨酸/酪氨酸激酶。两种 Mek 同种型激活促分裂原激活的激酶 1 和 2(MAPK,也称为胞外配体调节的激酶 1 和 2 或 Erk1 和 Erk2)。MAPK 磷酸化许多底物(包括转录因子)从而建立它们的转录程序。参与 Ras/MAPK 途径的 Raf 激酶影响和调节许多细胞功能,例如增殖、分化、存活、致癌性转化和凋亡。

使用哺乳动物细胞的失调和显性抑制性 Raf 突变体的研究以及利用生物化学和遗传技术模型生物体的研究均阐述了 Raf 在许多信号途径中的基本作用和位置。在许多情况中,通过刺激细胞酪氨酸磷酸化的受体激活 Raf 取决于 Ras 活性,这说明 Ras 在 Raf 上游起作用。激活后,Raf-1 磷酸化并激活 Mek1,导致信号向下游效应物,例如 MAPK(有丝分裂原激活的蛋白质激酶)(Crews 等,(1993) Cell 74:215)传播。Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶认为是参与动物细胞增殖的主要 Ras 效应物(Avruch 等,(1994) Trends Biochem. Sci. 19:279)。

以和 Ras 的相互作用能力将 Raf 激酶分为三种不同同种型,Raf-1 (c-Raf)、

A-Raf 和 B-Raf 来激活激酶途径、组织分布和亚细胞定位(Marias 等, *Biochem. J.* 351: 289-305, 2000; Weber 等, *Oncogene* 19:169-176, 2000; Pritchard 等, *Mol. Cell. Biol.* 15:6430-6442, 1995)。Raf 激酶由 Ras 激活并磷酸化和激活促分裂原激活的蛋白质激酶激酶的两种同种型(称为 Mek1 和 Mek2), 该激酶是双重特异性苏氨酸/酪氨酸激酶。两种 Mek 同种型激活促分裂原激活的激酶 1 和 2(MAPK, 也称为胞外配体调节的激酶 1 和 2 或 Erk1 和 Erk2)。MAPK 磷酸化许多底物, 包括胞质蛋白质和转录因子的 ETS 家族。参与 Ras/MAPK 途径的 Raf 激酶影响和调节许多细胞功能, 例如增殖、分化、存活、细胞周期进展和凋亡。

在约 20%的所有肿瘤中观察到一种 Ras 基因的激活突变体, 在约 30%的所有肿瘤中 Raf/MEK/ERK 途径是激活的(Bos 等, *Cancer Res.* 49:4682-4689, 1989) (Hoshino 等, *Oncogene* 18:813-822, 1999)。近来研究显示皮肤神经中 B-Raf 突变是启动黑素细胞成瘤的关键步骤(Pollock 等, *Nature Genetics* 25:1-2, 2002)。此外, 近来的大多数研究显示约 66%的黑色素瘤、12%的结肠癌和 14%的肝癌在 B-Raf 的激酶结构域中发生激活突变(Davies 等, *Nature* 417:949-954, 2002) (Yuen 等, *Cancer Research* 62:6451-6455, 2002) (Brose 等, *Cancer Research* 62:6997-7000, 2002)。

在 Raf 激酶水平的 Raf/MEK/ERK 途径抑制剂可有效地作为以下肿瘤的治疗剂: 具有过表达或突变的受体酪氨酸激酶、激活的胞内酪氨酸激酶的肿瘤; Grb2 表达异常(使得 Sos 交换因子刺激 Ras 的衔接蛋白)的肿瘤以及 Raf 本身携带激活突变的肿瘤。在早期临床试验中, 也抑制 B-Raf 的 Raf-1 激酶抑制剂有希望作为癌症治疗的治疗剂(Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248, 2002; Sebastien 等, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002)。此外, 抑制 B-Raf、C-Raf 和 BAY 43-9006 的口服给药的 Raf 激酶抑制剂正在患各种恶性肿瘤(包括黑色素瘤)的患者中进行 I 和 II 期临床研究的全球临床评价(Tuveson 等, *Cancer Cell* 4: 95-98, 2003)。

已显示, 通过应用 RNA 反义技术破坏 Raf 在细胞系中表达能抑制 Ras 和 Raf-介导的肿瘤发生(Kolch 等, *Nature* 349:416-428, 1991; Monia 等, *Nature Medicine* 2(6):668-675, 1996)。在近来的研究中, 用 RNA 干扰降低黑色素瘤细

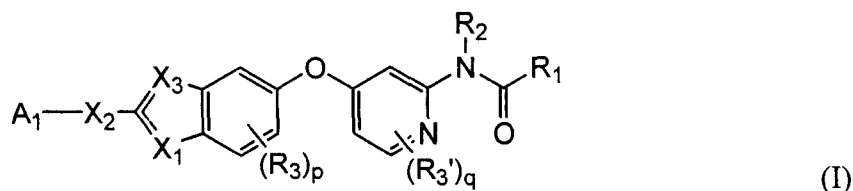
胞中的 B-Raf 水平导致 MAP 激酶级联的极大抑制、增殖能力降低和不能支持不依赖贴壁细胞的生长(Tuveson 等, Cancer Cell 4: 95-98, 2003)。

已经描述了在体外和/或体内测定中显示抑制肿瘤细胞增殖效力的几种 Raf 激酶抑制剂 (参见, 例如, 美国专利号 6,391,636; 6,358,932; 6,037,136; 5,717,100; 6,458,813; 6,204,467 和 6,268,391)。其它专利和专利申请提示 Raf 激酶抑制剂可用于治疗白血病(参见, 例如, 美国专利号 6,268,391 和 6,204,467 以及公布的美国专利申请号 20020137774、20020082192、20010016194 和 20010006975), 或用于治疗乳腺癌(参见, 例如, 美国专利号 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391 和 6,204,467, 以及公布的美国专利申请号 20010014679)。

WO03082272 和公布的美国专利申请号 20040122237 A1 公开了特定的苯并唑化合物及它们作为 Raf 激酶抑制剂的应用。然而, 这些公布的应用未公开本发明的羧酰胺(carboxamide)化合物。

发明概述

提供了式(I)所示新的取代的苯并唑化合物及它们药学上可接受的盐或它们的具有增加溶解性部分的酯或药物前体: 或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体,



其中, X_1 和 X_3 独立地选自 N、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中 R_4 是氢或低级烷基、前提是 X_1 和 X_3 的至少一个必须是 N 或 $-NR_4-$;

X_2 是 $-NH-$ 或 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基, 多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基;

R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基；

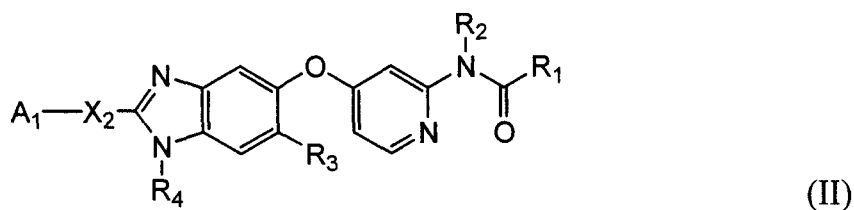
R_3 和 R_3' 各自独立选自氢、卤素、羟基、氰基、低级烷基或低级烷氧基；

和

p 和 q 各自是 0、1、2 或 3；或

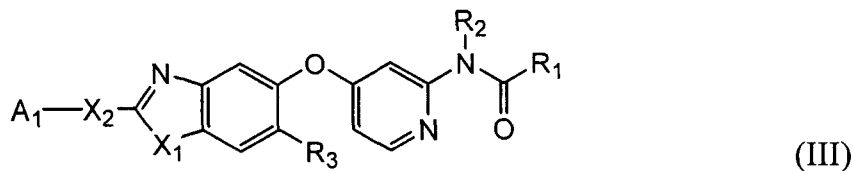
其药学上可接受的盐、酯或药物前体。

在其它实施方案中，提供了如式(II)所示的新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



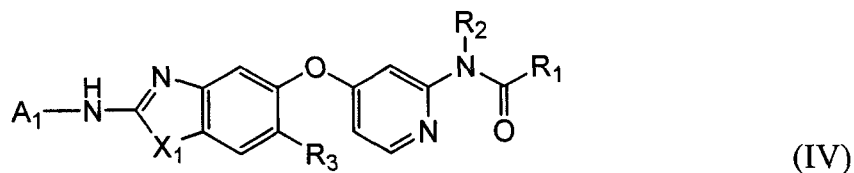
其中 X_2 、 A_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上所定义。

在其它实施方案中，提供了如式(III)所示新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



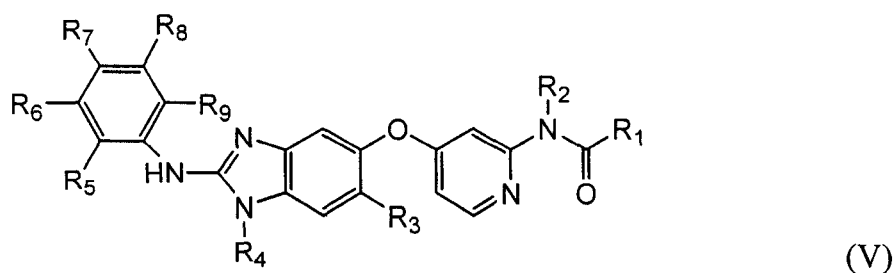
其中 X_1 、 X_2 、 A_1 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如上定义。

在其它实施方案中，提供了如式(IV)所示新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



其中 X_1 、 A_1 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如上定义。

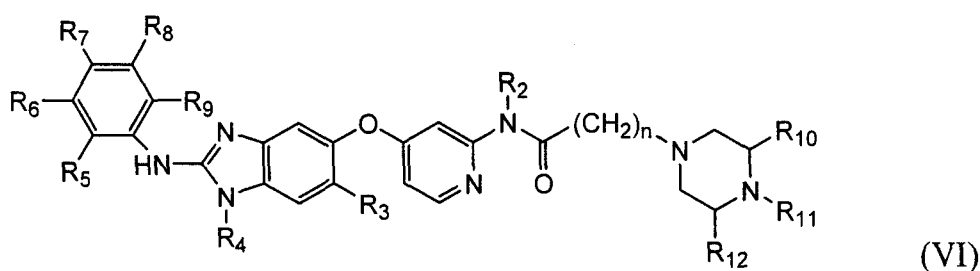
在还有其它实施方案中，提供了如式(V)所示新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上定义；和

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

在还有其它的实施方案中，提供了如式(VI)所示新的苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 如下定义；

n 是 0、1、2、3 或 4；

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基；和

R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基。

在其它方面，本发明提供了用于治疗需要这种治疗的人或动物对象的 Raf 相关病症的方法，包括给予所述对象以有效降低或防止对象肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 所示化合物。

在还有其它方面，本发明提供了用于治疗需要这种治疗的人或动物对象的

Raf 相关病症的方法, 包括联合给予所述对象以有效降低或防止对象肿瘤生长的量的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物和至少一种治疗癌症的其它药物。

在还有其它方面, 本发明提供包含至少一种式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物连同一种或多种其它用于治疗癌症的药物, 如常规用于治疗癌症的药物。

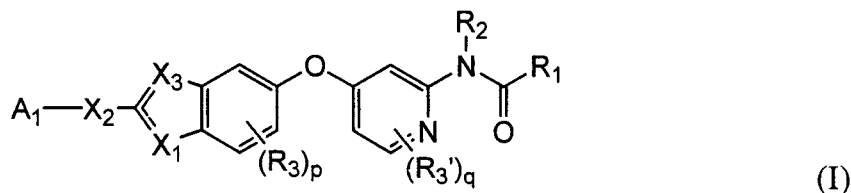
在还有其它方面, 本发明提供用作药物的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物。本发明还提供式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物在生产治疗癌症的药物中的应用。

本发明的化合物可用于治疗癌症, 包括恶性黑色素瘤、乳头状甲状腺癌(papillary thyroid cancer)、胆管癌、胆囊癌、结肠直肠癌、肺癌、胰腺癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌。

本发明还提供了如发明详述中所述的组合物、使用方法和生产方法。

优选实施方案详述

根据本发明的一个方面, 提供如式(I)所示的新的取代苯并唑化合物和它们药学上可接受的盐、酯或药物前体:



其中, X_1 和 X_3 独立地选自 N、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中 R_4 是氢或低级烷基、前提是 X_1 和 X_3 的至少一个必需是 N 或 $-NR_4-$;

X_2 是 $-NH-$ 或 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 是 0、1、2、3 或 4;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基或杂芳基杂芳基;

R_1 是氢或取代或未取代的低级烷基、烷氧基烷基、低级烷氧基、氨基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环烷基、杂芳基烷基、环烷基低级烷基、杂环烷基低级烷基、低级烷基杂环烷基、芳基低级烷基、杂芳基低级烷基、烷氧基烷基杂环低级烷基或杂芳基低级烷基;

R_2 是氢或低级烷基；

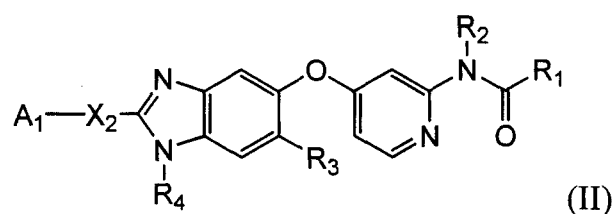
R_3 和 R_3' 各自独立选自氢、卤素、羟基、氰基、低级烷基或低级烷氧基；

和

P 和 q 各自是 0、1、2 或 3；

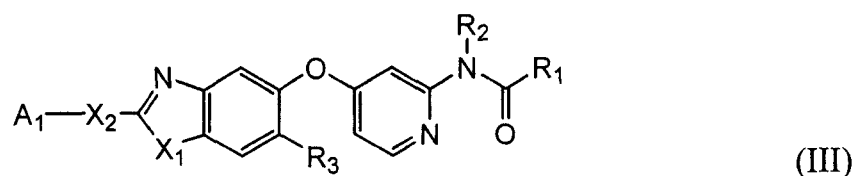
或其药学上可接受的盐、酯或药物前体。

在本发明的一些方面，式(I)中 X_1 是 $-NR_4-$ 。因此，在一些实施方案中，提供式如(II)所示的新的取代苯并咪唑化合物或它们的药学上可接受的盐、酯或药物前体：



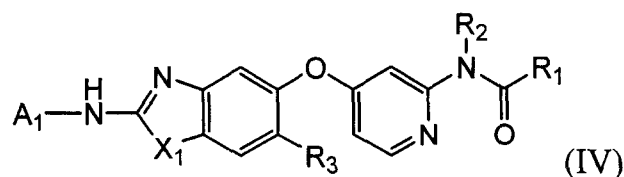
其中 X_2 、 A_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上所定义。

在本发明的其它实施方案中，式(I)所示化合物中 X_3 是 N， X_4 是 $-CH-$ 。因此，本发明的一些方面提供了如式(III)所示的新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：



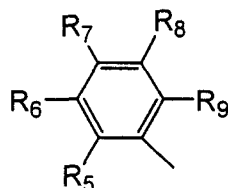
其中 X_1 、 X_2 、 A_1 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如上定义。

在本发明的其它实施方案中，式(I)所示化合物中 X_2 是 $-NH-$ 。因此，本发明的一些方面提供了如式(IV)所示新的取代苯并咪唑化合物，或其药学上可接受的盐、酯或药物前体：

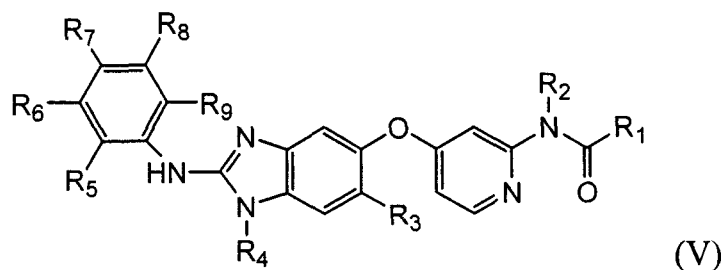


其中 X_1 、 A_1 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如上定义。

在本发明还有的其它实施方案中, 式(I)中 X_1 是 $-NR_4-$ 、 X_2 是 $-NH-$ 、 X_3 是 N 、 X_4 是 $-CH-$ 并且 A_1 具有以下结构:



其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基。因此, 在一些方面, 提供了式(V)所示的新的取代苯并咪唑化合物或它们药学上可接受的盐、酯或药物前体:

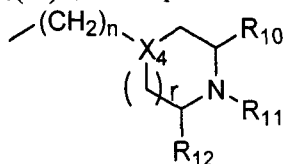


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上定义; 和

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 独立选自氢、卤素、低级烷基、氰基、羟基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷硫基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

在代表性但非限制性实施方案中, R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 可独立选自氢、氯、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、乙酰基、取代或未取代的苯基、苯氧基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、三氟甲基哌啶基、苯硫基、哌嗪基和吗啉基。

在还有其它实施方案中, 式(V)中的 R_1 具有以下结构:



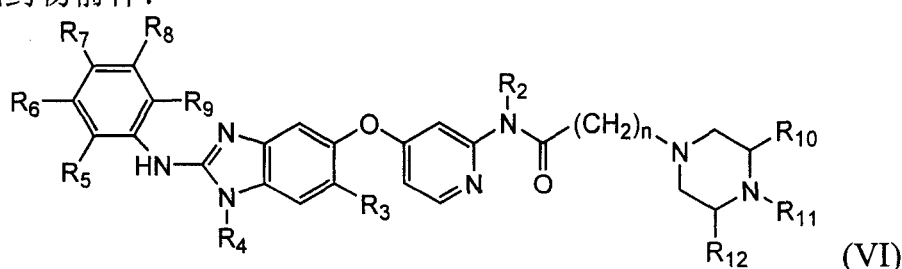
其中 n 是 0、1、2、3 或 4;

r 是 1 或 2;

X_4 是 $-\text{CH}-$ 或 N 。

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；和

R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在本发明的一些优选实施方案中， r 是 1， X_4 是 N 。因此，在本发明的一些方面提供了式(VI)所示新的取代苯并咪唑化合物或它们药学上可接受的盐、酯或药物前体：



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 如上定义；

n 是 0、1、2、3 或 4。

R_{10} 和 R_{12} 独立选自氢、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷基磺酰基、卤代低级烷基磺酰基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；和

R_{11} 是氢、低级烷基、卤代低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

在另一方面，本发明提供治疗患有 Raf 相关病症，例如癌症的人或动物对象的方法。因此，本发明提供治疗需要这种治疗的人或动物对象的方法，包括单独给予或联合其它抗癌药物给予对象治疗有效量的上式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物。

在其它方面，本发明提供治疗需要这种治疗的人或动物对象的 Raf 相关病症的方法，包括给予对象有效降低或防止对象的肿瘤生长的量的上式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物。

在还有的其它方面，本发明提供治疗需要这种治疗的人或动物对象的 Raf

相关病症的方法，包括联合给予对象有效降低或防止对象的肿瘤生长的量的上式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示化合物和至少一种治疗癌症的其它药物。本发明的方法考虑了用作联合治疗的许多合适的抗癌药物。实际上，本发明考虑了(但不限于)给予许多抗癌药物，例如：诱导凋亡的药物；多核苷酸(例如，核酶)；多肽(例如，酶)；药物；生物模拟物；生物碱；烷基化剂；抗肿瘤抗体；抗代谢物；激素；铂化合物；偶联有抗癌药物、毒素和/或放射性的单克隆抗体；生物应答调节物(例如，干扰素[如，IFN-a 等]和白介素[如，IL-2 等]等)；过继免疫治疗药物；造血生长因子、诱导肿瘤细胞分化的药物(例如，全反式视黄酸等)；基因治疗剂；反义治疗剂与核苷酸；肿瘤疫苗；血管生成抑制剂等。本领域的技术人员已知许多适合于和式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)所示的公开化合物共同给予的化疗化合物和抗癌治疗剂的其它例子。

在优选的实施方案中，与本发明化合物联用的抗癌药物包括诱导或刺激凋亡的药剂(agent)。诱导凋亡的药剂包括(但不限于)辐射；激酶抑制剂(如表皮生长因子受体[EGFR]激酶抑制剂、血管内皮生长因子受体[VEGFR]激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体[FGFR]激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体[PGFR]I 激酶抑制剂和 Bcr-Abl 激酶抑制剂，如 Gleevec®[甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)或 STI-571])；反义分子；抗体[如 Herceptin®抗-HER 单克隆抗体和 Rituxan®抗-CD20 单克隆抗体]；抗雌激素类[如雷洛昔芬和三苯氧胺]；抗雄激素类[如氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨基格鲁米特、酮康唑和皮质类固醇]；环加氧酶 2(COX-2)抑制剂[如，Celecoxib®、美洛昔康、NS-398 和非类固醇抗炎药(NSAID)]；和癌症化疗药物[如，伊立替康(Camptosar®)、CPT-11、氟达拉滨(Fludara®)、甲氮咪胺(DTIC®)、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg®、VP-16、顺铂、5-FU、阿霉素、多烯紫杉醇(Taxotere®)或紫杉醇、甲氮咪胺、白介素-2、卡培他滨(capecitabine)和 Iressa®(gefitinib)]；细胞信号分子；神经酰胺和细胞因子；以及十字孢碱等。

在本发明该方面的一些实施方案中，与本发明化合物联用的抗癌药剂包括，例如甲氮咪胺、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨(gemcitabine)、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸碳铂(leucovorin carboplatin)、顺铂、紫杉烷(taxanes)、特杂塞他滨(tezacitabine)、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环素类、利妥昔单

抗和曲妥单抗。

在其它方面，本发明提供含有式 I、II、III、IV 或 V 所示的至少一种化合物和适合给予人或动物对象的药学上可接受的运载体的药物组合物，该组合物可单独或与其它抗癌剂一起给予。

在其它方面，本发明提供生产本文所述的 I、II、III、IV、V 或 VI 所示化合物的方法。

在还有其它的方面，本发明提供的化合物是酶 raf 激酶的抑制剂。由于该酶是 p21ras 的下游效应物，其瞬时抑制剂可用于显示 raf 激酶途径被抑制(例如治疗肿瘤和/或 raf 激酶介导的癌细胞生长)的人或兽用药物组合物中。具体地说，由于这些癌症的发展取决于 ras 蛋白信号转导级联，从而易于通过抑制 raf 激酶活性来打断该级联来治疗，故该化合物可用于治疗人或动物，如鼠癌症。因此，本发明化合物可用于治疗癌症，例如恶性黑色素瘤、乳头状甲状腺癌、胆管癌、胆囊癌、结肠直肠癌、肺癌、胰腺癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌。

本文使用的“Raf 抑制剂”指经下文概述的 Raf/Mek 渗滤(filtration)测定所测量的，显示 Raf 激酶活性的 IC₅₀ 不超过约 100 μM，更常见不超过约 50 μM 的化合物。本发明化合物显示可抑制的 Raf 激酶的优选同种型包括 A-Raf、B-Raf 和 C-Raf(Raf-1)。“IC₅₀”是将酶(如 Raf 激酶)活性降至最大水平一半时的抑制剂浓度。发现本发明代表性化合物显示抗 Raf 的抑制活性。在本文所述 Raf 激酶测定中测量的本发明化合物优选显示 Raf 的 IC₅₀ 不大于约 10 μM，更优选不大于约 5 μM，甚至更优选不大于约 1 μM，最优选不大于约 200 nM。

本文使用的术语“苯并唑”包括苯并咪唑、苯并噻唑和苯并噁唑。

短语“烷基”指不含杂原子的烷基。因此该短语包括直链烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该短语也包括直链烷基的支链异构体，包括但不限于，以下示范性基团：
-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₂CH₃)₃、
-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH(CH₂CH₃)₂、
-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₂CH₃)₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃)、
-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该短语也包括环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基和用以上定义的直链和支链烷基取代的这些环。因此,该短语烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。优选的烷基包括具有 1-12 个碳原子的直链和支链烷基和环烷基。

本文使用的“低级烷基”包括取代或未取代的具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。代表性低级烷基包括,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、三氟甲基,五氟乙基等。低级烷基可被,如卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等取代。代表性的卤素取代和羟基取代的低级烷基包括氯代甲基、三氯甲基、氟代甲基、三氟甲基、氯代乙基、氟代乙基、羟乙基、全氟代戊基、全氟代庚基等。其它合适的取代的低级烷基部分包括,例如:芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

本文使用的“低级烷氧基”指 $\text{RO}-$, 其中 R 是低级烷基。低级烷氧基的代表性例子包括甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基等。

本文使用的术语“卤素”或“卤代”指氯、溴、氟和碘基团。“卤代烷基”指用一个或多个卤原子取代的烷基。术语“卤代低级烷基”指用一个或多个卤原子取代的低级烷基。术语“卤代烷氧基”指用一个或多个卤原子取代的烷氧基。术语“卤代低级烷氧基”指用一个或多个卤原子取代的低级烷氧基。

本文的“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 基团。术语“烷基氨基”在本文中指 $-\text{NRR}'$ 基团,其中 R 和 R' 各自独立地选自氢或低级烷基。术语“芳基氨基”在本文中指 $-\text{NRR}'$ 基团,其中 R 是芳基, R' 是氢、低级烷基或芳基。术语“芳烷基氨基”在本文中指 $-\text{NRR}'$ 基团,其中 R 是低级芳烷基, R' 是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

术语氨基酸指具有 D-或 L-立体化学的 α 和 β 氨基酸,包括(但不限于)具有在 20 种常见氨基酸中发现的侧链以外侧链的合成、非天然的氨基酸。非天然氨基酸可购得或根据 US 5,488,131 及其中的参考文献制备。氨基酸还可进一步被取代以含有对它们的氨基、羧基或侧链基团的修饰物。这些修饰物包括常规

用于肽合成的许多保护基团。

术语“烷氧基烷基”指 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ 基团,其中 alk_1 是烷基或亚烷基(alkenyl), alk_2 是烷基或亚烷基。术语“低级烷氧基烷基”指其中 alk_1 是低级烷基或低级亚烷基, alk_2 是低级烷基或低级亚烷基的烷氧基烷基。术语“芳氧基烷基”指 $-\text{烷基}-\text{O}-\text{芳基}$ 。术语“芳烷氧基烷基”指 $-\text{亚烷基}-\text{O}-\text{芳烷基}$,其中芳烷基是低级芳烷基。

术语“烷氧基烷基氨基”在本文中指 $-\text{NR}-(\text{烷氧基烷基})$ 基团,其中R通常是氢、低级芳烷基或低级烷基。术语“氨基低级烷氧基烷基”在本文中指其中烷氧基烷基是低级烷氧基烷基的氨基烷氧基烷基。

术语“氨基羰基”在本文中指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 基团。“取代的氨基羰基”在本文中指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基团,其中R是低级烷基和R'是氢或低级烷基。本文中术语“芳基氨基羰基”指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基团,其中R是芳基,R'是氢、低级烷基或芳基。术语“芳烷基氨基羰基”在本文中指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ 基团,其中R是低级芳烷基,R'是氢、低级烷基,芳基或低级芳烷基。

“氨基磺酰基”在本文中指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ 基团。“取代的氨基磺酰基”在本文中指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NRR}'$ 基团,其中R是低级烷基,R'是氢或低级烷基。术语“芳烷基氨基磺酰基芳基”在本中指 $-\text{芳基}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{芳烷基}$,其中芳烷基是低级芳烷基。

“羰基”指二价基团 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

“羰氧基(carbonyloxy)”通常指 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 基团。这种基团包括酯、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$,其中R是低级烷基、环烷基、芳基或低级芳烷基。术语“羰氧基环烷基”在本文中通常指“羰氧基碳环烷基”和“羰氧基杂环烷基”,即其中R分别是碳环烷基或杂环烷基。术语“芳基羰氧基”在本文中指 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{芳基}$,其中芳基是单环或多环,碳环芳基或杂环芳基。术语“芳烷基羰氧基”在本文中指 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{芳烷基}$,其中芳烷基是低级芳烷基。

术语“磺酰基”在本文中指 $-\text{SO}_2-$ 基团。“烷基磺酰基”指结构 $-\text{SO}_2\text{R}-$ 所示取代的磺酰基,其中R是烷基。用于本发明化合物的烷基磺酰基一般是在其骨架结构中具有1-6个碳原子的低级烷基磺酰基。因此,用于本发明化合物的典型的烷基磺酰基包括例如,甲基磺酰基(即,其中R是甲基)、乙基磺酰基(即,

其中 R 是乙基)、丙基磺酰基(即, 其中 R 是丙基)等。术语“芳基磺酰基”在本文中指 $-\text{SO}_2$ -芳基。术语“芳烷基磺酰基”在本文中指 $-\text{SO}_2$ -芳烷基, 其中芳烷基是低级芳烷基。术语“磺酰氨基(sulfonamido)”在本文中指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

本文使用的术语“羰基氨基”指二价 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 基团, 其中羰基氨基的酰氨基上的氢原子可被低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。这种基团包括如氨基甲酸酯($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$)和酰氨 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$ 的部分, 其中 R 是直链或支链低级烷基、环烷基或芳基或低级芳烷基。术语“低级烷基羰基氨基”指烷基羰基氨基, 其中 R 是在其骨架结构中具有约 1-6 个碳原子的低级烷基。术语“芳基羰基氨基”指 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 基团, 其中 R 是芳基。类似地, 术语“芳烷基羰基氨基”指羰基氨基, 其中 R 是低级芳烷基。本文使用的术语“氨基羰基”指 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 二价基团, 其中羰基氨基的酰氨基上的氢原子如上所述可被低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。

本文使用的术语“胍基”(guanidino)或“胍基”(guanidyl)指衍生自胍、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 的部分。这些部分包括在带有形式双键的氮原子上(胍的“2”位, 如二氨基亚甲基氨基(diaminomethyleneamino), $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}-$)和在带有形式单键的氮原子上(胍的“1-”和/或“3”位, 如 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$)键合的部分。可用合适的取代基, 如低级烷基、芳基或低级芳烷基取代任一氮原子上的氢原子。

本文使用的术语“脒基”指 $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'$ -部分(其基团在“ N^1 ”氮上)和 $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}-$ 部分(其基团在“ N^2 ”氮上), 其中 R 和 R'可以是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

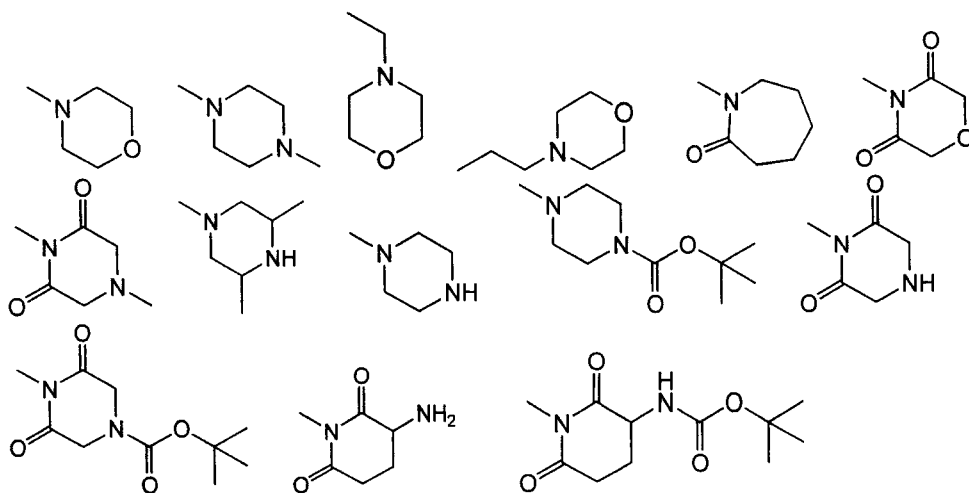
“环烷基”指单环或多环、杂环或碳环烷基取代基。一般的环烷基取代基具有 3-8 个骨架(即环)原子, 其中每个骨架原子是碳或杂原子。术语“杂环烷基”在本文中指在环结构中具有 1—5 个杂原子, 更常见是具有 1—4 个杂原子的环烷基取代基。用于本发明化合物的合适的杂原子是氮、氧和硫。代表性杂环烷基部分包括, 例如吗啉代、哌嗪基、哌啶基(piperidinyl)等。碳环烷基是其中所有环原子是碳的环烷基。当与环烷基取代基一起使用时, 术语“多环”在本文中指稠合与非稠合的烷基环结构。这种多环结构的例子包括具有由三个或

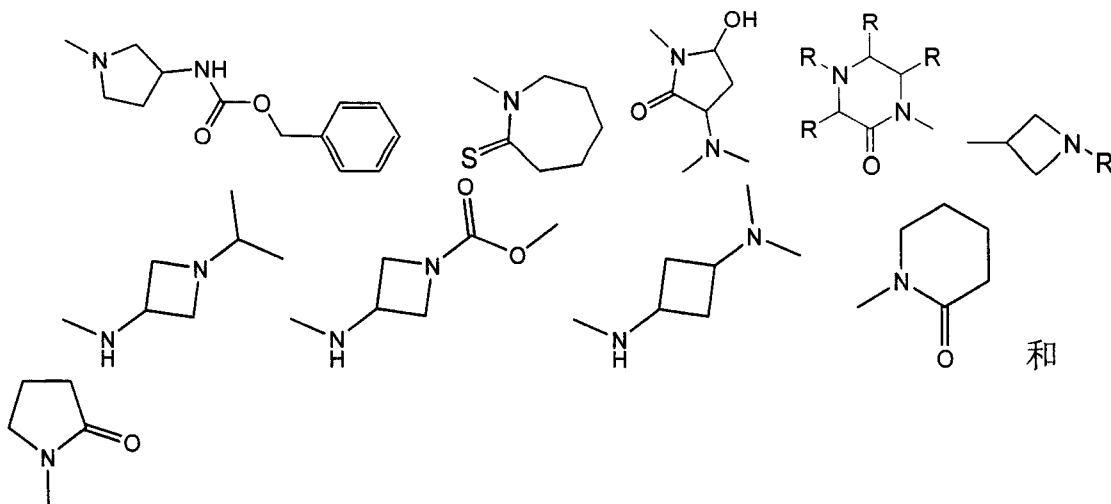
更多个原子连接的两个桥头原子的双环化合物。双环结构的例子是双环[2.2.1]庚烷,其中桥头原子与由分别具有两个、两个和一个碳原子的三条连接臂连接。

本文使用的术语“取代杂环”或“杂环基”或杂环指含有选自氮、氧和硫的杂原子的任何3元或4元环,或含有1-3个选自氮、氧或硫的杂原子的5元或6元环;其中5元环含有0-2个双键和6元环含有0-3个双键;其中述氮和硫杂原子可任选被氧化;其中氮和硫杂原子可任选被季化(quarternize);并且包括将以上任何杂环稠合于苯环或以上单独定义的另一5元或6元杂环的任何双环基团。因此,术语“杂环”包括氮是杂原子的环以及部分和完全饱和的环。优选的杂环包括,例如:二氮葎基(diazapinyl)、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、氮杂环丁烷基、N-甲基氮杂环丁烷基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基(isoazolidinyl)、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和苯并噻吩基。

杂环部分可是未取代的或可用各种取代基来单取代或双取代,所述取代基独立选自羟基、卤素、氧代($C=O$)、烷基亚胺基($RN=$,其中R是低级烷基或低级烷氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基。

有机和药物化学领域的技术人员结合本文内容将明白杂环基团可连接在各种位置。

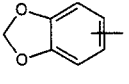




其中 R 是 H 或如本文所述的杂环取代基。

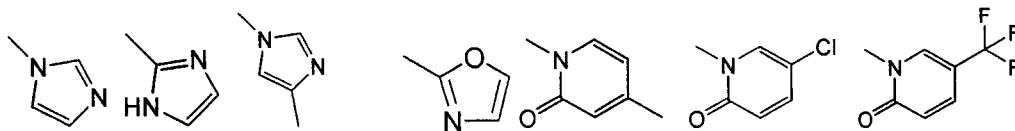
代表性杂环包括，例如：咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、噻唑基、呋喃基、三唑基 苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、吲哚基、萘并吡啶基、吲唑基和喹啉基。

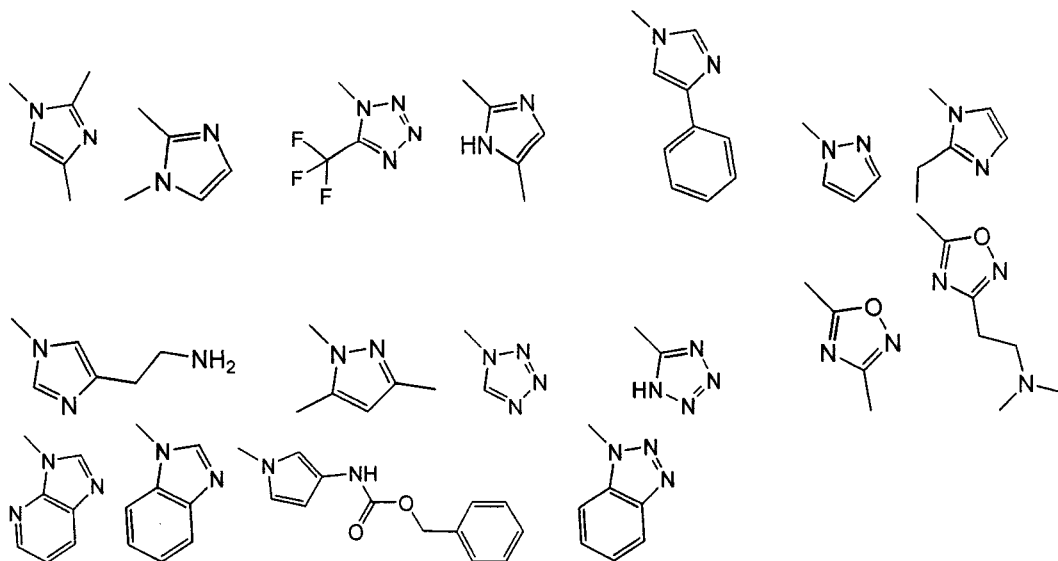
“芳基”指含有 3-14 个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳香基，包括碳环芳基和杂环芳基。碳环芳基是芳香环中所有环原子都是碳的芳基。术语“杂芳基”指芳香环中具有 1-4 个作为环原子的杂原子，其余环原子是碳原子的芳基。当与芳基取代基联用时，术语“多环芳基”在本文中指稠合和非稠合的环结构，其中至少一个环结构是芳香环，例如苯并二氧代唑

(benodioxozolo)(具有稠合于苯基的杂环结构，即 )、萘基等。用作本发明化合物的取代基的示范性芳基部分包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吲哚基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡嗪基、三唑基、苯硫基、呋喃基、喹啉基、嘌呤基、萘基、苯并噻唑基、苯并吡啶基和苯并咪唑基等。

“芳烷基”指用芳基取代的烷基。用于本发明化合物的芳烷基通常具有 1-6 个掺入芳烷基的烷基部分的碳原子。用于本发明化合物的合适芳烷基包括，例如：苄基、吡啶甲基等。

代表性杂芳基包括，例如，以下所示的(基团)。有机和药物化学领域的技术人员结合本文内容可明白，这些杂芳基可进一步取代并可连接于各种位置。





代表性杂芳基包括，例如：咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡唑基和吡嗪基。

术语“联芳基”指与两个未互相耦合的芳基结合的基团或取代基。示范性的联芳基化合物包括，例如：联苯、二苯基二氮烯、4-甲硫基-1-联苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、二苯基酮、(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯、苯基苄基胺、(苯基甲氧基)苯等。优选的任选取代的联芳基包括：2-(苯基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、1,4-二苯基苯、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基氨基]乙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(环丙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-[(2-甲基丙基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、5-苯基-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯、2-氯-1-甲氧基-4-联苯、2-[(咪唑基甲基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-氨基乙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧酰胺、2-{[(4-氟代苯基)甲基]氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-{[(4-甲基苯基)甲基]氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-(三氟甲基)苯、1-丁基-4-联苯、2-(环己基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(丁基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(4-吡啶基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(奎宁环-3-基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯烷-2-基羧酰胺、2-氨基-3-甲基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丁酰胺、4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯胺、2-(二甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺。

基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺、4-乙基-1-联苯、1-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙-1-酮、N-(1-氨基甲酰基-2-羟丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]羧酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、4-甲氧基苯基苯基酮、苯基-N-苯甲酰胺、(叔丁氧基)-N-[(4-苯基苯基)甲基]羧酰胺、2-(3-苯基苯氧基)乙烷羟肟酸、3-苯基苯基丙酸酯、1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯和[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯。

术语“杂芳基芳基”指其中一个芳基是杂芳基的联芳基。示范性杂芳基芳基包括，例如：2-苯基吡啶、苯基吡咯、3-(2-苯基乙炔基)吡啶、苯基吡唑、5-(2-苯基乙炔基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噁二唑、2-(2-苯基乙炔基)吡嗪、2-苯基噁吩、苯基咪唑、3-(2-哌嗪基苯基)呋喃、3-(2,4-二氯代苯基)-4-甲基吡咯等。优选的任选取代的杂芳基芳基包括：5-(2-苯基乙炔基)嘧啶-2-基胺、1-甲氧基-4-(2-噁吩基)苯、1-甲氧基-3-(2-噁吩基)苯、5-甲基-2-苯基吡啶、5-甲基-3-苯基异噁唑、2-[3-(三氟甲基)苯基]呋喃、3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羟基亚氨基)(5-苯基(2-噁吩基))甲烷、5-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-2-苯基噁吩、2-(4-乙基苯基)噁吩、4-甲硫基-1-(2-噁吩基)苯、2-(3-硝基苯基)噁吩、(叔丁氧基)-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]羧酰胺、羟基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]酰胺、2-(苯基甲硫基)吡啶和苄基咪唑。

术语“杂芳基杂芳基”指两个芳基均是杂芳基的联芳基。示范性杂芳基杂芳基包括，例如：3-吡啶基咪唑、2-咪唑基吡嗪等。优选的任选取代的杂芳基杂芳基包括：2-(4-哌嗪基-3-吡啶基)呋喃、二乙基(3-吡嗪-2-基(4-吡啶基))胺和二甲基{2-[2-(5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基](4-吡啶基)}胺。

“任选取代”或“取代”指用一价或二价基团取代一个或多个氢原子。合适的取代基包括，例如：羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫代(thio)、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、草酰氨基(oxamidino)、甲草酰氨基(methoxamidino)、亚脒基(imidino)、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。当引入一系列取代基时，术语取代和未取代的可应用于该系列的每个成员。

例如, 短语“取代和未取代的芳基、杂芳基或烷基”和短语“取代和未取代的芳基、杂芳基和烷基”用于说明每个均是取代或未取代的芳基、杂芳基和烷基。

取代基本身可被取代。取代取代基的基团可以是羧基、卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基羰基、-SR、硫代酰氨基、-SO₃H、-SO₂R 或环烷基, 其中 R 通常是氢、羟基或低级烷基。

当取代的取代基包括直链基团时, 可在链内(如 2-羟丙基, 2-氨基丁基等)或在链末端(如 2-羟基乙基, 3-氰基丙基等)发生取代。取代的取代基可以是直链、支链或环状排列的共价结合的碳原子或杂原子。

本文使用的术语“羧基保护基团”指在涉及某化合物其它功能位点的反应进行的同时, 使用用于阻断或保护羧酸功能的常规使用的羧酸保护酯基团酯化的羰基。此外, 羧基保护基团可连接于固体载体, 从而使化合物作为羧酸酯维持于固体载体上直至被用水解方法切割下以释放相应的游离酸。代表性的羧基保护基团包括, 例如低级烷基酯、仲酰胺等。

本文使用的术语“药学上可接受的盐”指式 I 所示化合物的非毒性酸的盐或碱土金属的盐。这些盐可在式 I 所示化合物的最终分离和纯化期间原位制备, 或独立地将这些碱或酸官能团分别与合适的有机或无机酸或碱反应来制备。代表性盐包括(但不限于)以下盐: 乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐, 十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐(2-naphthalenesulfonate)、草酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。也可用以下物质使碱性含氮基团季铵化, 例如低级卤代烷, 如氯代、溴代和碘代甲烷、乙烷、丙烷和丁烷; 硫酸二烷酯如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯; 长链卤化物如氯代、溴代和碘代癸烷、十二烷、十四烷和十八烷; 卤代芳烷如溴苄和苯乙基溴等。藉此获得水或油可溶或可分散的产物。

可用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的例子包括无机酸，如盐酸、硫酸和磷酸，和有机酸，如草酸、马来二酸、甲磺酸、琥珀酸和柠檬酸。碱加成盐可在式(I)所示化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或独立地将羧酸部分分别与合适碱，例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。药学上可接受的盐包括(但不限于)基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐等，以及非毒性铵、季铵和胺阳离子，包括(但不限于)铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

本文使用的术语“药学上可接受的酯”指在体内水解的酯，并包括在人体内容易分解以释放母体化合物的酯或其盐。合适的酯基包括，例如：衍生自药学上可接受的脂族羧酸，具体是烷基或链烯基部分宜具有不多于6个碳原子的链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷双酸的酯基。具体酯的例子包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

本文使用的术语“药学上可接受的药物前体”指本发明化合物的药物前体及本发明化合物的两性离子形式(可能的话)，它们在合理的医学判断的范围内适合与人体和低等动物组织接触而无不恰当的毒性、刺激性、变态反应等，与合理的益处/风险比相符并对其所需用途有效。术语“药物前体”指在体内，例如通过在血液中水解迅速转化得到上式所示母体化合物的化合物。彻底的讨论见纳入本文作为参考的 T. Higuchi 和 V. Stella, 《作为新递送系统的药物前体》(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), 第14卷, A.C.S.讨论会系列丛书, 和 Edward B. Roche 编, 《药物设计中的生物可逆运载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

术语“癌症”指可通过抑制 Raf 激酶而有益治疗的癌症，包括，例如：恶性黑色素瘤、乳头状甲状腺癌、胆管癌、胆囊癌、结肠直肠癌、肺癌、胰腺癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌和肺癌。

在本发明的说明性实施方案中，A₁ 可以是例如：苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、苯甲酸烷基酯、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、茚基、2,3-二氢茚基、四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基

((trifluoromethyl)thiophenyl)、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基(naphthyl)、萘基(naphthalenyl)、二苯酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基(quinolinonyl)、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基(4-diazepan-1-yl)、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-联哌啶-1'-基，它们可以为选自以下的一个或多个取代基取代：羟基、硝基、氰基、卤代、和取代或未取代的氨基、亚氨基、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、草酰氨基(oxamidino)、甲草酰氨基(methoxamidino)、亚脒基(imidino)、胍基、亚磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、低级烷基氨基羰基、杂环烷基低级烷基氨基羰基、羧基低级烷基氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。在其它实施方案中，A₁ 可是取代的苯基，例如取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤代苯基、二卤代苯基、卤代烷基苯基、卤代烷氧基苯基、烷基卤代苯基、烷氧基卤代苯基、烷硫基苯基(alkylthiophenyl)、氨基苯基、硝基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环基羰基苯基、杂环基苯基、杂环基烷基苯基(heterocyclalkylphenyl)、呋喃基苯基、(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基、哌啶-5-基苯基和喹啉烷基苯基(quinolidinylphenyl)。在还有其它的实施方案中，A₁ 是选自以下的取代的苯基：氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

在本发明的代表性实施方案中,本发明化合物包括,例如4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氯苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-溴苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氯-4-氟苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-(苯基氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2-(甲基丙基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-(二甲基氨基)萘-1-基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(硝基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[苯基羰基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[苯基甲基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、4-[(6-{[2-{[甲基氨基]羰基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基}苯甲酸甲酯、4-[(2-{[4-氯苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-(乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2-(吗啉-4-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-碘苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[呋喃-2-基甲基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-乙酰基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2、4、6-三甲基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-(1、1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-溴苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-溴苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-氯苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、3-[(6-{[2-{[甲基氨基]羰基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基}噻吩-2-羧酸甲酯、4-[(2-{[4-溴苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-[(3R, 5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-溴苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)

氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N、N-二甲基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-羧酰胺、N-(4-溴苯基)-1-甲基-5-{[2-(吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基}氧}-1H-苯并咪唑-2-胺、(3R)-3-(甲氧基)-4-[(4-{[2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(四氢呋喃-2-基)甲基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(哌啶-4-基)甲基吡啶-2-羧酰胺、5-({2-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基}氧)-N-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-哌啶-3-基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-羧酰胺、和4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺、(4-{2-[(4-溴苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺、(4-{2-[(4-溴苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺、和实施例中所列的其它代表性化合物。

在其它方面，本发明涉及式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)所示化合物的制备方法和用于这些方法的合成中间体。

本发明化合物含有不对称取代的碳原子。这种不对称取代的碳原子可导致本发明化合物含有在某个不对称取代的碳原子处的立体异构体的混合物或单一的立体异构体。结果本发明包括本发明化合物的外消旋混合物，非对映异构体混合物，以及单一的非对映异构体。本文使用的术语“S”和“R”构型的定义如《基础立体化学》(FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY)第E节的IUPAC 1974

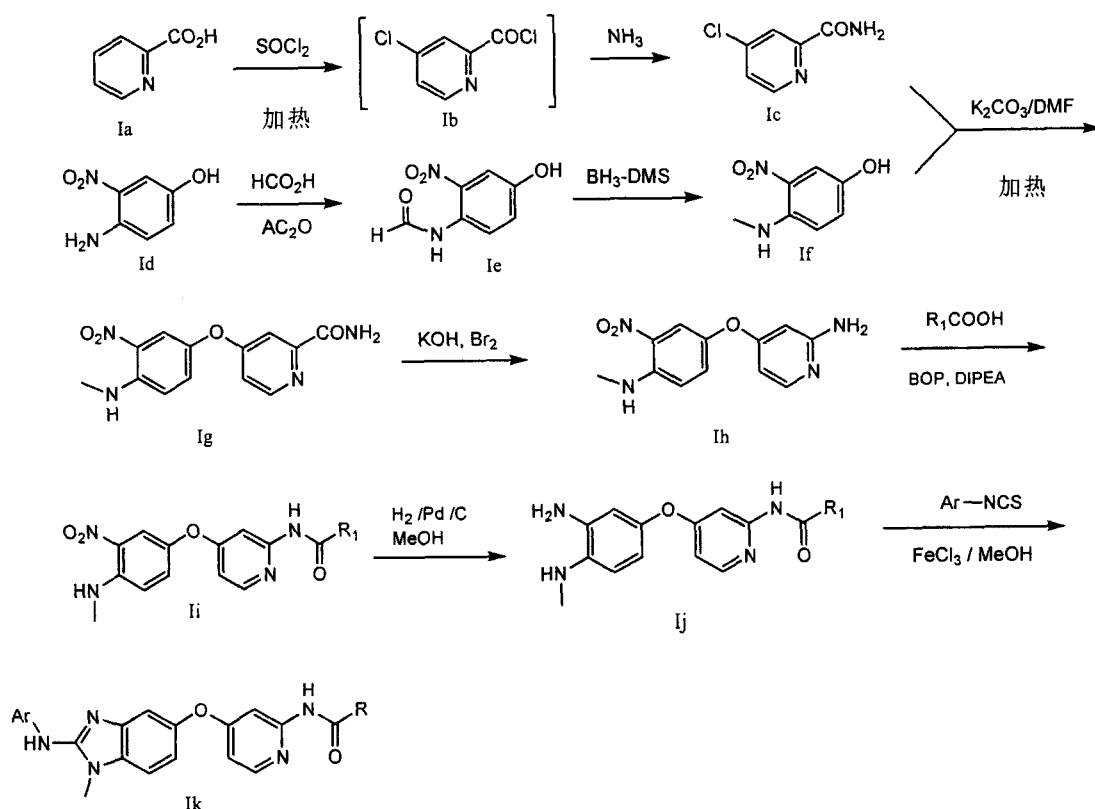
推荐所定义, *Pure Appl.Chem.* **45**:13-30(1976)。术语 α 和 β 用于指环状化合物的环位置。参考面的 α -侧是优选取代基处于较小编号的位置一侧。处于参考面相对一侧的取代基表述为 β 。应注意的是该用法不同于环状立体母核的用法, 其中“ α ”指“平面下”并表示绝对构型。本文使用的术语 α 和 β 构型如《化学文摘索引指南-附录 IV》(CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV)(1987), 第 203 段所定义。

如下文所详述的, 本发明也涉及制备本发明化合物的方法和用于这些方法的合成中间体。

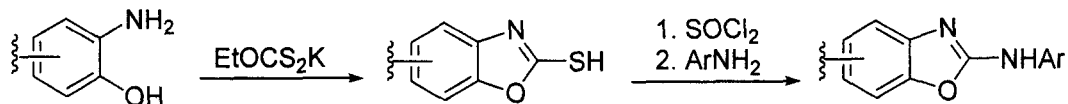
合成方法

含有苯并咪唑核的本发明化合物可使用本领域技术人员所熟悉的方法经许多合成途径制备, 例如公开于 WO03082272 和公布的美国专利申请号 20040122237 A1 的途径。一种这样的途径示于以下的方案 I。将 4-卤代吡啶 **Ic** 与苯酚 **If** 在碱性条件下偶联形成吡啶醚 **Ig**。用 KOH 和溴处理得到的酰胺 **Ig** 形成可与各种酸偶联形成酰胺 **Ii** 的吡啶胺 **Ih**。还原 **Ii** 得到可与各种硫代异氰酸酯偶联形成苯并咪唑 **Ik** 的二元胺 **Ij**。

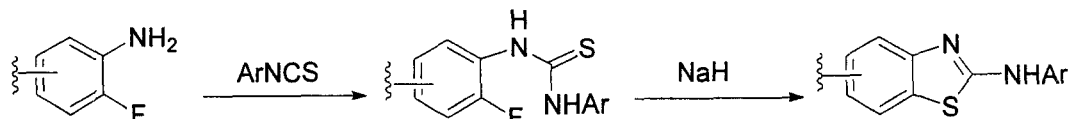
方案 I



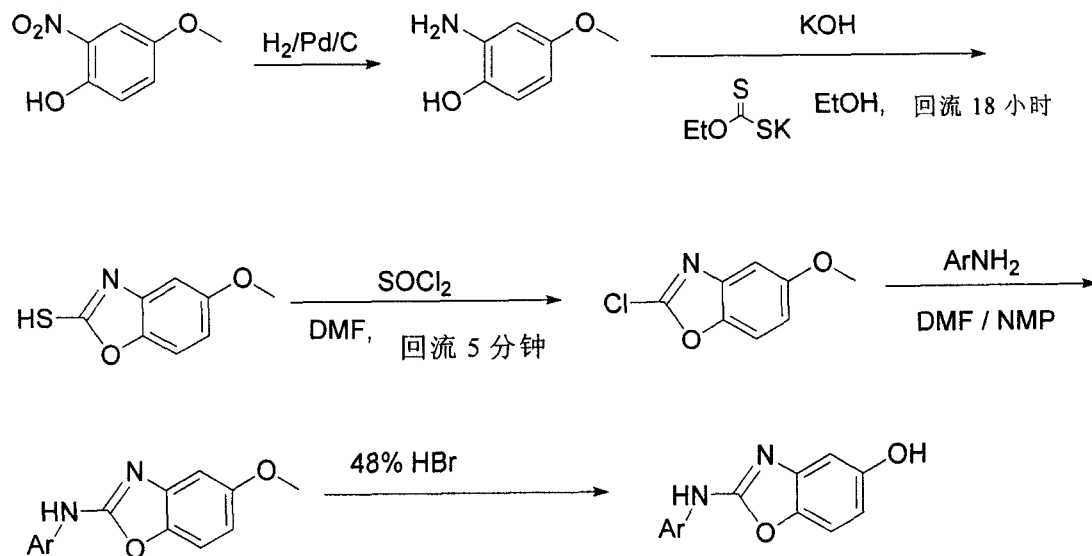
可根据以上方法或其它已知的通用方法制备含有噻唑结构的化合物,例如公开于 WO03082272 和公布的美国专利申请号 20040122237 A1 的方法。此外, Haviv 等, (J. Med. Chem. 1988, 31:1719)描述了一种用于组合噻唑母核的方法,该方法用乙基黄原酸钾处理羟基苯胺。然后得到的磺酰(sulfonyl)苯并噻唑可被氯化并与胺偶联。



也可已知的方法制备含有苯并噻唑母核的化合物,例如公开于 WO03082272 和公布的美国专利申请号 20040122237 A1 的方法。邻-卤代胺可与硫代异氰酸酯反应形成硫脲。然后用 NaH 还原形成噻唑环。



通常可通过以下途径制备用于合成苯并噻唑的中间体:



本发明化合物可用于在体外或体内抑制癌细胞生长。该化合物可单独使用,或与药学上可接受的运载体或赋形剂形成组合物使用。合适的药学上可接受的运载体或赋形剂包括,例如,加工试剂以及药物递送修饰剂和增强剂,如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖、二糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、右旋糖、羟丙基- β -环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡、离子交换树脂等,以及它们的任意两种或多种组合。其它合适的药学上可接受的赋形剂描述于纳入本文作为参考的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), Mack Pub. Co., New Jersey(1991)。

本发明化合物的有效量通常包括足以可检测地抑制 Raf 活性的量，所述检测通过本文所述任何测定，本领域普通技术人员已知的其它 Raf 激酶活性测定或检测癌症症状的抑制或缓解来进行。

可与运载体物质组合产生单剂量形式的活性成分的量依治疗的宿主和具体给药方式而变。然而应该理解的是任何具体患者的特定剂量水平取决于各种因素，包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物组合和进行治疗的具体疾病的严重性。给定处境的治疗有效量可通过常规实验容易地确定并在普通临床医生的技术和判断力的范围内。

出于本发明的目的，治疗有效剂量通常是以单一或多次剂量给予宿主的总的日剂量，该剂量可以是例如：每日 0.001-1000 mg/kg 体重，更优选每日 1.0-30 mg/kg 体重。单位剂量组合物可含有这种量的约数来构成日剂量。

本发明化合物可视需要以含有常规非毒性的药学上可接受的运载体、佐剂和载体的单位剂量剂型经口服、胃肠外、舌下、气雾化或吸入型喷雾、直肠或局部给予。局部给药也可包括采用透皮给药，例如透皮贴剂或离子电泳装置。本文使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸内注射或输注技术。

可用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据本领域已知方法配制可注射制剂，例如无菌的可注射水性或油性悬液。无菌可注射制剂也可以是以非毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂配制的无菌注射溶液或悬液，例如为在 1,3-丙二醇中的溶液。可用的可接受介质和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌、不易挥发的油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何温和的不易挥发的油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外，发现脂肪酸，例如油酸可用于制备可注射制剂。

可通过将药物与合适的非刺激性赋形剂，例如可可油和聚乙二醇混合来制备用于直肠给药的栓剂，该栓剂在常温下是固态，但在直肠温度下是液态，因此在直肠内融化并释放药物。

用于口服给药的固体剂型可包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这种固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂，例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如同常规实践一样，这种剂型也可含有除惰性稀释剂以外的其它物质，如

润滑剂(如硬脂酸镁)。就胶囊、片剂和丸剂而言,该剂型也可含有缓冲剂。片剂和丸剂还可制备为具有肠溶衣。

用于口服给药的液体剂型可含有本领域常规使用的惰性稀释剂,例如水的药学上可接受的乳剂、溶液、悬液、糖浆和酏剂。这种组合物也可含有佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、环糊精、甜味剂、调味剂以及加香剂。

本发明化合物也可以脂质体形式给药。如本领域所知,脂质体通常衍生自磷脂或其它脂质。脂质体通过分散于水性介质中的单层或多层水合的液体晶体形成。可采用能够形成脂质体的任何非毒性、生理上可接受和可代谢的脂质。除本发明化合物外,脂质体形式的本发明组合物可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的。参见,例如 Prescott 编,《细胞生物学方法》(Methods in Cell Biology),第 XIV 章,Academic Press, New York, N.W., 第 33 页以及下文。(1976)。

虽然本发明化合物可以作为单独活性药物给药,但在癌症治疗中也可与一种或多种其它药物联用。与本发明化合物联用的治疗癌症的代表性药物包括例如:伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸碳铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨(tezacitabine)、环磷酰胺、长春花生物碱类、伊马替尼(格列卫)、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗,以及其它癌症化疗剂。

要和本发明化合物联用的上述化合物以其内容纳入本文作参考的《医生案头参考》(Physicians' Desk Reference) (PDR) 第 47 版 (1993)所示的治疗量使用,或者以本领域技术人员已知的这种治疗有用量使用。

本发明化合物和其它抗癌剂可以最大推荐临床剂量或较低剂量给药。本发明组合物中活性化合物的剂量水平可依给药途径、疾病严重性和患者的应答而变以获得所需治疗应答。该组合形式可作为独立的组合物或作为包含两种疗剂的单剂量形式给予。当联合给药时,所述治疗剂可配制同时或不同时间给予的独立组合物,或者配制作为单一组合物给予的治疗剂。

抗雌激素药,例如三苯氧胺能通过诱导细胞周期停滞来抑制乳腺癌生长,这需要细胞周期抑制剂 p27Kip 的作用。近来的研究显示 Ras-Raf-MAP 激酶途径的激活改变 p27Kip 的磷酸化状态,从而降低其使细胞周期停滞的抑制活性,

藉此有助于抗雌激素的抗性(Donovan 等, J. Biol. Chem. 276:40888, 2001)。如 Donovan 等所报道, 通过 MEK 抑制剂治疗来抑制 MAPK 信号途径能改变激素难控制(refactory)的乳腺癌细胞系中 p27 的磷酸化状态, 从而恢复激素敏感性。因此, 一方面, 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)所示化合物可用于治疗激素依赖性癌症, 例如乳腺癌和前列腺癌, 以逆转在使用常规抗癌疗剂的这些癌症中常见的激素抗性。

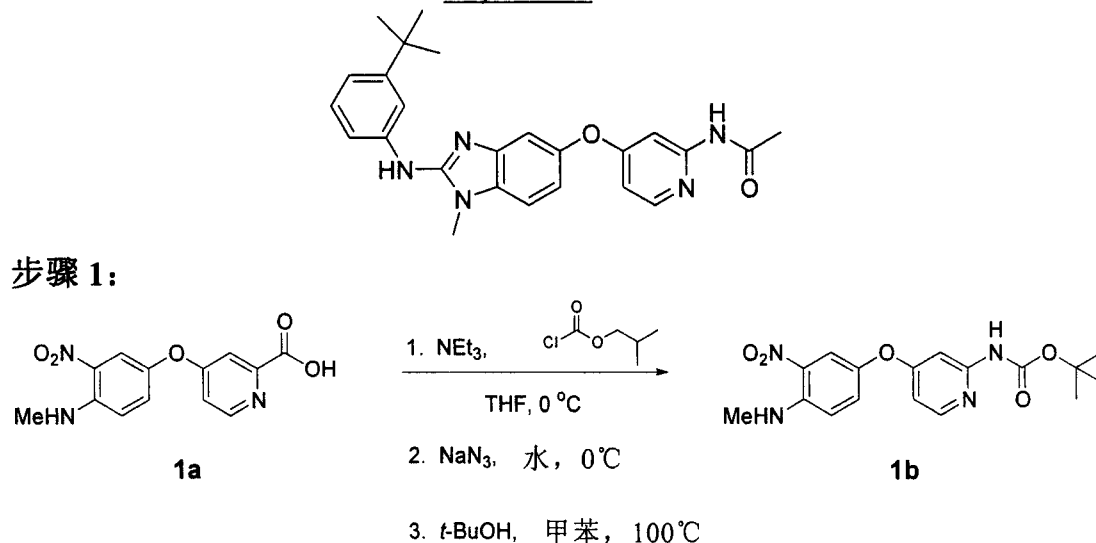
在血液癌症, 例如慢性髓细胞性白血病(CML)中, 染色体易位导致组成型激活的 BCR-AB1 酪氨酸激酶。作为抑制 Ab1 激酶活性的结果, 患者对格列卫, 一种小分子酪氨酸激酶抑制剂起反应。然而, 许多晚期疾病的患者最初对格列卫有反应, 但后来由于 Ab1 激酶结构域的抗性突变而复发。体外研究证明, BCR-Av1 利用 Raf 激酶途径起作用。此外, 在抑制同一途径中多种激酶提供了抵御抗性突变的额外保护。因此, 在本发明的另一方面, 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)所示化合物与至少一种其它药物, 例如格列卫联用来治疗血液癌症, 例如慢性髓细胞性白血病(CML)以逆转或防止对至少一种其它药物的抗性。

参考以下实施例将更易于理解本发明, 提供的实施例是为了说明而非要限制本发明。

通常可根据以下方法制备用于以下实施例的化合物中的代表性侧链:

实施例 1

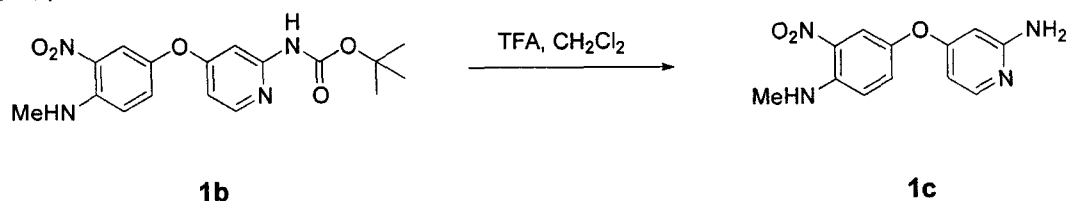
合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



将三乙胺(5 mL, 35.6 mmol)于 0℃加入搅拌中酸 1a (3.34 g, 11.6 mmol) 的干燥 THF(44 mL)悬浮液中。反应维持于 0℃1 小时, 然后逐滴加入氯甲酸异丁酯(1.8 mL, 13.9 mmol)的干燥 THF(14 mL)溶液。维持于 0℃1 小时后, 加入叠氮化钠(2.28 g, 35.1 mmol)水溶液(8 mL), 得到的反应(体系)维持于 0℃45 分钟。反应溶液浓缩为水性浆状物, 并在饱和的 NaHCO_3 水溶液和 CH_2Cl_2 之间分配。分离相并用 CH_2Cl_2 (3 ×)萃取水相。盐水洗涤合并的有机相并用 CH_2Cl_2 进一步萃取合并的水相。干燥(MgSO_4)合并的有机相并浓缩得到橙色固体的粗制酰叠氮 2.71 g (8.6 mmol, 75%)。

将酰叠氮(322 mg, 1.02 mmol)和叔丁醇(0.2 mL, 2.09 mmol)的干燥甲苯(12 mL)悬液加热至 100℃并维持于该温度 1.5 小时。反应冷却至室温, 然后在饱和的 Na_2CO_3 水溶液和 CH_2Cl_2 之间分配。分离相并用 CH_2Cl_2 (3 ×)萃取水相。用饱和的 Na_2CO_3 (2 ×)水溶液和盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO_4)并吸附于上 SiO_2 。通过快速层析(9 : 1, 4 : 1, 2 : 1 的己烷-乙酸乙酯)纯化得到 131 mg (0.36 mmol, 36%)橙色固体的 1b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.18 (br s, 1 H), 8.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.04 (br dd, 1 H), 7.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 2.2$, 1 H), 7.29 (dd, $J = 2.8, 9.1$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.47 (dd, $J = 2.5, 5.8$ Hz, 1 H), 3.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 3 H), 1.49 (s, 9 H)。

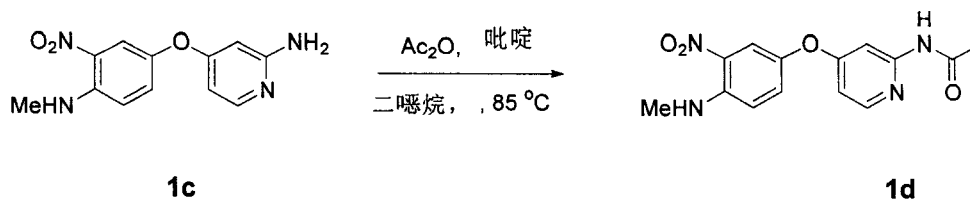
步骤 2:



将三氟乙酸(4 mL)加入搅拌中的 BOC 氨基甲酸酯 1b (181 mg, 0.5 mmol) 的 CH_2Cl_2 (4 mL)悬液。得到的反应(体系)维持于室温 3.5 小时, 然后浓缩。粗残留物悬浮于饱和的 Na_2CO_3 水溶液并用 CH_2Cl_2 (3 ×)萃取。浓缩合并的有机相, 得到的残留物吸附到 SiO_2 上。通过快速层析(0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99, 2 : 98, 5 : 95 的甲醇- CH_2Cl_2)纯化得到 94 mg (0.36 mmol, 72%)亮橙色固体的 1c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.03 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 2.8, 9.4$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.24 (dd, $J = 2.2, 6.0$ Hz, 1 H), 5.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.44

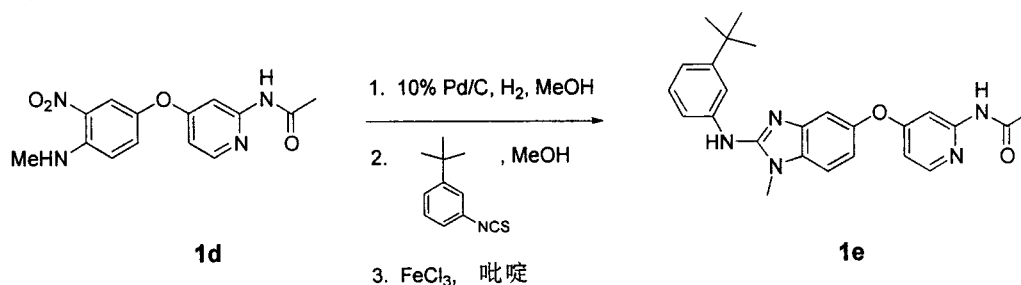
(br s, 2 H), 3.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H)。

步骤 3:



将吡啶(0.08 mL, 0.99 mmol)和乙酸酐(0.04 mL, 0.42 mmol)加入干燥二噁烷(1.7 mL)配制的 2-氨基吡啶 1c (94 mg, 0.36 mmol)混悬液中。得到的反应混合物加热至 85°C 并维持 2 小时。反应冷却至室温, 然后在乙酸乙酯和饱和的 Na_2CO_3 水溶液之间分配。分层并用乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取水层。盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO_4)并吸附于上 SiO_2 。通过快速层析(2:1, 1:1, 1:2, 1:3 己烷-乙酸乙酯)纯化得到 75 mg (0.25 mmol, 69 %)橙色固体的 1d: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.35 (br s, 1 H), 8.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.05 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.76 (br d, $J = 1.7$ Hz 1 H), 7.30 (dd, $J = 2.7, 9.1$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 2.5, 5.8$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H)。

步骤 4:



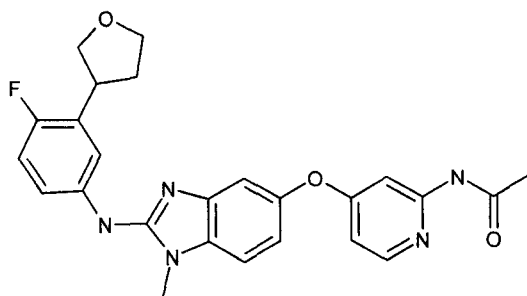
甲醇(5 mL)配制的乙酰胺 1d (75 mg, 0.25 mmol)和 10% Pd/C (30 mg, 0.03 mmol)混悬液通以 H_2 , 得到的反应混合物于室温维持于 H_2 气氛中 1 小时。过滤混合物, 用乙酸乙酯和甲醇洗涤剩余的固体。蒸发合并的有机相得到 60 mg (0.22 mmol, 88%)为棕色残留物的苯二胺, 该苯二胺无需纯化, 可继续使用。

上述二胺(60 mg, 0.22 mmol)溶解于甲醇(3 mL)并加入 3-叔丁基苯基硫代异氰酸酯(62 mg, 0.32 mmol)的甲醇溶液。反应维持 16 小时。向反应中加入吡啶(0.06 mL, 0.74 mmol), 然后加入氯化铁(45 mg, 0.28 mmol)。得到的黑色反应混合物维持于室温 16 小时, 然后悬浮于饱和的 Na_2CO_3 水溶液, 并用硅藻土 (Celite) 过滤。乙酸乙酯洗涤剩余的固体, 分配合并的滤液并分离。用乙酸乙酯

(3 ×)萃取水相, 用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO₄)并蒸发。经半制备型 HPLC 纯化得到 TFA 盐的 **1e**, 该盐用饱和的 Na₂CO₃ 水溶液中和并用乙酸乙酯 (3 ×)萃取。用盐水和水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO₄)并蒸发。得到的残留物再生为单柠檬酸盐: LCMS m/z 430.3 (MH⁺), t_R = 2.24 分钟。

实施例 2

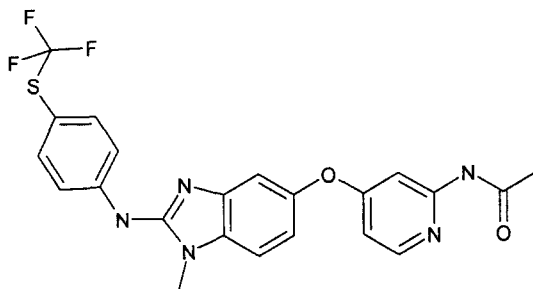
合成 N-[4-({2-[4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



如以上实施例 1 所述使用 3-(2-氟-5-异硫氰基(isothiocyanato)-苯基)-四氢呋喃合成。LCMS m/z 462.2 (MH⁺), Rt 2.51 分钟。

实施例 3

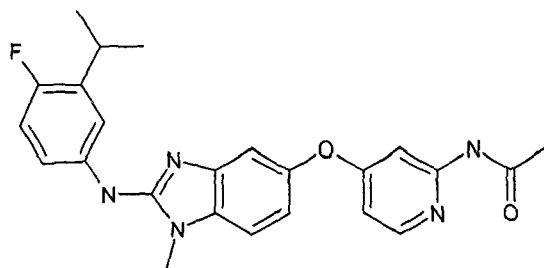
合成 N-(4-([1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基)乙酰胺



如以上实施例 1 所述使用 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 474.2 (MH⁺), Rt 3.41 分钟。

实施例 4

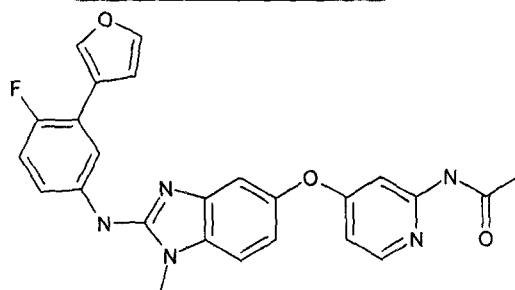
合成 N-[4-({2-[4-氟-3-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



如以上实施例 1 所述使用 4-氟-3-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 434.2 (MH^+), R_t 3.28 分钟。

实施例 5

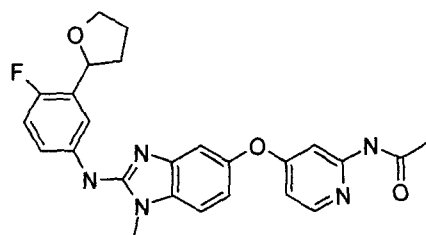
合成 N-[4-[(2-[(4-氟-3-(3-呋喃基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺



如以上实施例 1 所述使用 3-(2-氟-5-异硫氰基-苯基)-呋喃合成。LCMS m/z 458.3 (MH^+), R_t 2.02 分钟。

实施例 6

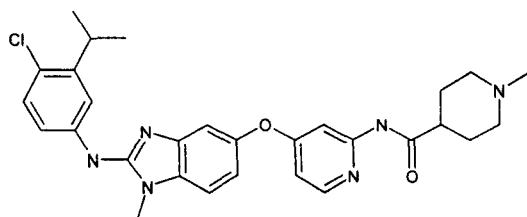
合成 N-[4-[(2-[(4-氟-3-四氢呋喃-2-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺



如以上实施例 1 所述使用 2-(2-氟-5-异硫氰基-苯基)-四氢呋喃合成。LCMS m/z 462.3 (MH^+), R_t 1.87 分钟。

实施例 7

合成 N-[4-[(2-[(4-氯-3-异丙基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺



1.合成[(4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基)甲胺

于-10℃向氢氧化钾(10 当量)溶液中逐滴加入溴(1.3 当量)。加入 4-(4-甲基氨基-3-硝基苯氧基)-吡啶-2-羧酰胺 (1 当量), 再加入二噁烷, 混合物加热至 60℃, 持续 1 小时(the mixture was heated to 60℃ for one hour)。然后将混合物冷却至室温, 再缓慢加入乙酸(5 当量)。溶液加热至 60℃, 持续 1 小时。用乙酸将溶液调至 pH=8。冷却沉淀得到橙色固体的[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺, 过滤收集该固体, 水洗涤并干燥。MS: MH⁺ = 261。

2.合成 1-甲基-N-(4-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]氧}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酰胺

向 1-甲基哌啶-4-羧酸(1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量), 得到的混合物于 60℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。以硫酸钠干燥有机层, 得到的 1-甲基-N-(4-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]氧}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 386.2。

3.合成 N-(4-{[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]氧}吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺

氢化含有甲醇配制的 1-甲基-N-(4-{[4-(甲基氨基)-3-硝基苯基]氧}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-(4-{[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]氧}吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺。MS: MH⁺ = 356.2。

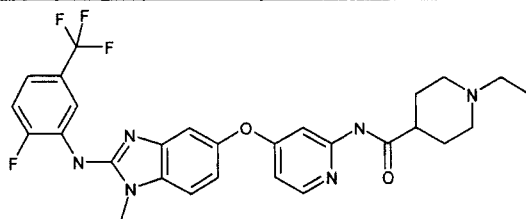
4.合成 N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺

向甲醇配制的 4-氯-3-(甲基乙基)苯异硫氰酸酯 (1 当量)中加入 N-(4-{[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]氧}吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至

其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液，然后用盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-N-[4-({2-[4-氯-3-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺。MS: MH⁺ = 534.1。

实施例 8

合成 1-乙基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺



1.合成 1-(乙基)哌啶-4-羧酸

向乙醇配制的哌啶-4-羧酸乙酯(1 当量)中加入碘乙烷 (1.1 当量)和碳酸钾 (2 当量)，得到的混合物回流 16 小时。然后冷却混合物至室温并过滤。浓缩乙醇并在二氯甲烷和水之间分配。然后用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层，硫酸钠干燥并浓缩。然后向其中加入浓盐酸和水(2:1)，混合物回流 5 小时。得到的 1-(乙基)哌啶-4-羧酸然后与甲苯共沸蒸馏。MS: MH⁺ = 158。

2.合成((1-乙基)(4-哌啶基))-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}羧酰胺

向 1-(乙基)哌啶-4-羧酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量)，混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量)，得到的混合物于 60 °C 搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层，得到的((1-乙基)(4-哌啶基))-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}羧酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 400.2。

3.合成 N-[4-{3-氨基-4-(甲基氨基)}苯氧基](2-吡啶基)-(1-乙基(4-哌啶基))羧酰胺

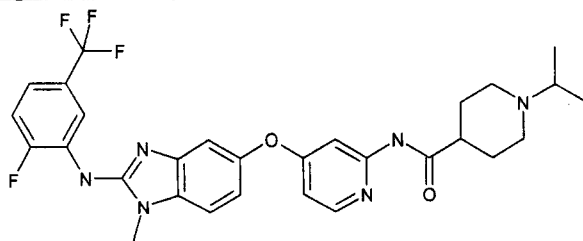
氢化含有甲醇配制的((1-乙基)(4-哌啶基))-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}羧酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-[4-{3-氨基-4-(甲基氨基)}苯氧基](2-吡啶基)-(1-乙基(4-哌啶基))羧酰胺。MS: MH⁺ = 370.2。

4.合成 1-乙基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-[4-{3-氨基-4-(甲基氨基)}苯氧基](2-吡啶基)-(1-乙基(4-哌啶基))羧酰胺(1 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液,然后用乙酸乙酯萃取,盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 1-乙基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺。MS: MH⁺ = 557.6.

实施例 9

合成 N-{4-[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺



1.合成 1-(甲基乙基)哌啶-4-羧酸

向甲醇配制的哌啶-4-羧酸乙酯 (1 当量)中加入丙酮(1 当量)和乙酸(5%),得到的混合物于室温搅拌 2 小时。然后向其中加入氰基硼氢化钠(1 当量)并继续搅拌 16 小时。然后浓缩混合物,向其中加入碳酸氢钠并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用硫酸钠干燥并浓缩得到 1-(甲基乙基)哌啶-4-羧酸乙酯。然后向其中加入浓盐酸和水(2:1),混合物回流 5 小时。得到的 1-(甲基乙基)哌啶-4-羧酸然后与甲苯共沸蒸馏。MS: MH⁺ = 172。

2.合成 N-{4-[4-(甲基氨基)3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-[1-(甲基乙基)(4-哌啶基)羧酰胺

向 1-(乙基)哌啶-4-羧酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量),混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量),得到的混合物于 60

℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层，得到的 N-{4-[4-(甲基氨基)3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-[1-(甲基乙基)(4-哌啶基)羧酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 414.2。

3.合成 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-[1-甲基乙基](4-哌啶基)]羧酰胺

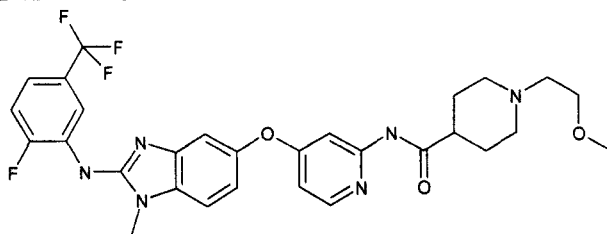
氢化含有甲醇配制的 N-{4-[4-(甲基氨基)3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-[1-(甲基乙基)(4-哌啶基)羧酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-[1-甲基乙基](4-哌啶基)]羧酰胺。MS: MH⁺ = 384.2。

4.合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-[4-{3-氨基-4-(甲基氨基)}苯氧基](2-吡啶基)-(1-甲基乙基(4-哌啶基)]羧酰胺(1 当量)，得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液，然后用乙酸乙酯萃取，盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺。MS: MH⁺ = 571.6。

实施例 10

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺



1.合成 1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酸

向乙醇配制的哌啶-4-羧酸乙酯 (1 当量)中加入 2-溴-1-甲氧基乙烷(1 当量)和碳酸钾 (2 当量)，得到的混合物回流 16 小时。然后过滤并浓缩混合物。再

向其中加入乙醇和水(3:1)与氢氧化钠(1 当量)并回流 16 小时。得到的 1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酸然后与甲苯共沸蒸馏。MS: MH⁺ = 188。

2. 合成 [1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-[吡啶基])} 羧酰胺

向 1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量), 得到的混合物于 60℃ 搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层, 得到的[1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-[吡啶基])} 羧酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 430.2。

3. 合成 N-{4[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]羧酰胺

氢化含有甲醇配制的[1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-[吡啶基])} 羧酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-{4[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]羧酰胺。MS: MH⁺ = 400.2。

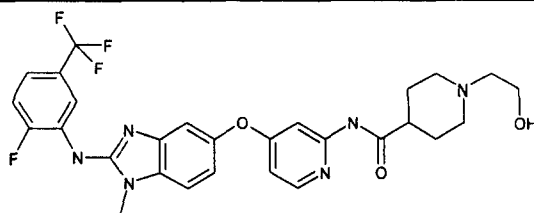
4. 合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-{4[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[1-(2-甲氧基乙基)(4-哌啶基)]羧酰胺 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺。MS: MH⁺ = 587.6。

实施例 11

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)

氧]吡啶-2-基}-1-(2-羟乙基)哌啶-4-羧酰胺

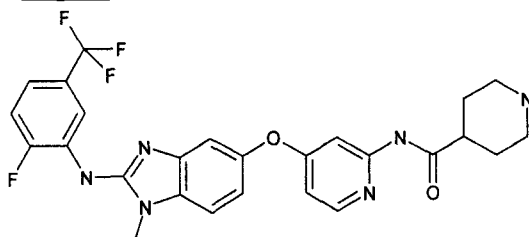


于-78℃向二氯甲烷配制的 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺 (1 当量) 中加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(10 当量), 得到的混合物于-78℃搅拌 1 小时。然后混合物回复至室温并搅拌 2 小时。LC/MS 显示产物形成。用饱和的碳酸钠溶液于 0℃猝灭反应。浓缩混合物并调节至 pH=9。然后用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥有机层, 浓缩并通过制备型层析纯化得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-羟乙基)哌啶-4-羧酰胺。 MS: MH⁺ = 573.6。

实施例 12

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)

氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺



1.合成 4-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基}氨甲酰基)哌啶羧酸叔丁酯

向 1-(叔丁氧基)羰基哌啶-4-羧酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量), 得到的混合物于 60℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层, 得到的 4-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基}氨甲酰基)哌啶羧酸叔丁酯经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 472.2。

2.合成 4-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基氨甲酰基}哌啶羧酸叔丁酯

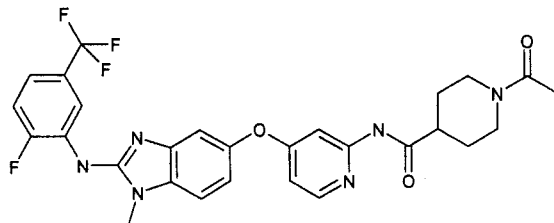
氢化含有甲醇配制的 4-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基}氨甲酰基)哌啶羧酸叔丁酯和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 4-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基氨甲酰基}哌啶羧酸叔丁酯。MS: $MH^+ = 442.2$ 。

3.合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 4-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基氨甲酰基}哌啶羧酸叔丁酯 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺。MS: $MH^+ = 529.5$ 。

实施例 13

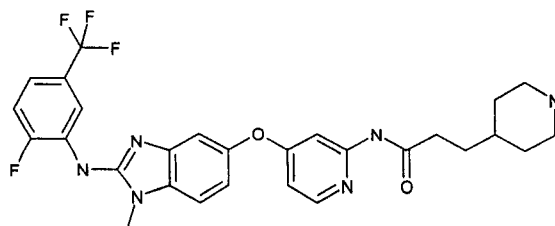
合成 1-乙酰基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺



向 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺 (1 当量)的二噁烷溶液和 N,N-二异丙基乙胺(2 当量)中加入乙酸酐 (1 当量), 得到的混合物搅拌 1 小时。如此获得的 1-乙酰基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺经制备型层析纯化。MS: $MH^+ = 571.5$ 。

实施例 14

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-哌啶-4-基丙酰胺



1.合成 4-[2-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基氨基甲酰基}乙基)吡啶羧酸叔丁酯

向 3-{1-[(叔丁基)氧羰基]-4-哌啶基}丙酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)的混合物中加入 BOP(2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺(1 当量), 得到的混合物于 60℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层, 得到的 4-[2-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基氨基甲酰基}乙基)哌啶羧酸叔丁酯经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 500.2。

2.合成 4-[2-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基}氨基甲酰基)乙基]哌啶羧酸叔丁酯

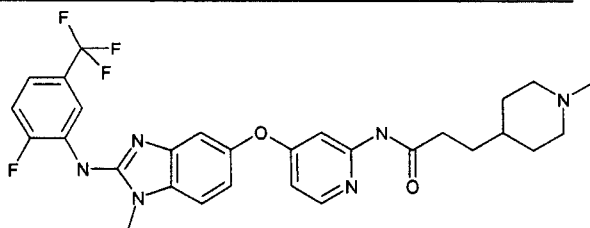
氢化含有甲醇配制的 4-[2-(N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]-2-吡啶基氨基甲酰基}乙基)哌啶羧酸叔丁酯和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 4-[2-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基}氨基甲酰基)乙基]哌啶羧酸叔丁酯。MS: MH⁺ = 470.2。

3.合成 N-[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧})(2-吡啶基)-3-(4-哌啶基)丙酰胺

向 甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 4-[2-(N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]-2-吡啶基}氨基甲酰基)乙基]哌啶羧酸叔丁酯 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁(1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-哌啶-4-基丙酰胺。MS: MH⁺ = 557.6。

实施例 15

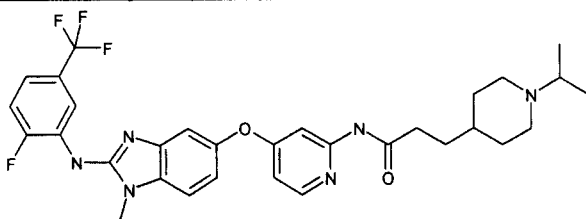
合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺



向甲醇配制的 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-哌啶-4-基丙酰胺 (1 当量)中加入福尔马林 (2 当量)和乙酸(5%), 再加入氰基硼氢化钠 (2 当量), 得到的混合物于室温搅拌 3 小时。LC/MS 显示产物形成。然后浓缩粗制的混合物并向其中加入碳酸氢钠, 得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层并经制备型层析纯化得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺。MS: MH⁺ = 571.6。

实施例 16

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-(1-异丙基哌啶-4-基)丙酰胺

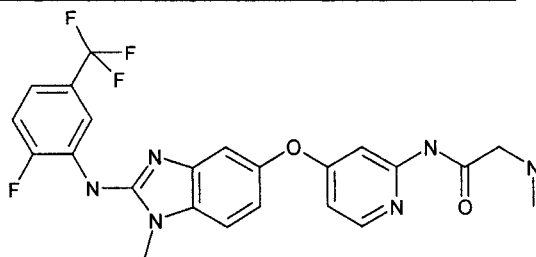


1.合成 N-[4-(2-{[2-氟-5-三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-3-[1-(甲基乙基)(4-哌啶基)]丙酰胺

向甲醇配制的 N-[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)-3-(4-哌啶基)丙酰胺 (1 当量)中加入丙酮(2 当量)和乙酸(5%), 接着加入氰基硼氢化钠 (2 当量), 得到的混合物于室温搅拌 3 小时。LC/MS 显示产物形成。然后浓缩粗制的混合物并向其中加入碳酸氢钠, 得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层并经制备型层析纯化得到 N-{4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-基}-3-[1-(异丙基哌啶-4-基)]丙酰胺。MS: MH⁺ = 599.6。

实施例 17

合成 N~1~-{4-[2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~-甲基甘氨酸酰胺



1.合成 2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)乙酰胺

向 2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺 (4 当量)的混合物中加入 BOP (2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺 (1 当量), 得到的混合物于 60℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层, 得到的 2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)乙酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 432.2。

2.合成 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙酰胺

氢化含有甲醇配制的 2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)乙酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙酰胺。MS: MH⁺ = 402.2。

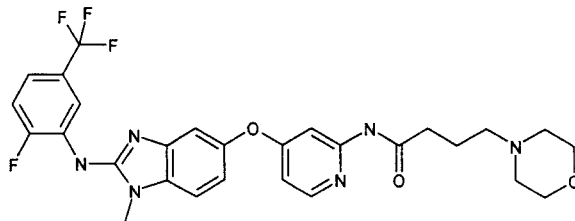
3.合成 N~1~-{4-[2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~-甲基甘氨酸酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙酰胺 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁 (1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再

用加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-1~{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-N-2~甲基甘氨酸。MS: MH⁺ = 489.4。

实施例 18

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-4-吗啉-4-基丁酰胺



1.合成 N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉代-4-基丁酰胺

向 4-吗啉代-4-基丁酸 (1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液和 N,N-二异丙基乙胺 (4 当量)的混合物中加入 BOP (2 当量), 混合物于室温搅拌至均匀。向其中加入[4-(2-氨基(4-吡啶氧基))-2-硝基苯基]甲胺 (1 当量), 得到的混合物于 60 °C 搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层, 得到的 N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉代-4-基丁酰胺经硅胶层析纯化。MS: MH⁺ = 416.2。

2.合成 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉-4-基丁酰胺

氢化含有甲醇配制的 N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉代-4-基丁酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉-4-基丁酰胺。MS: MH⁺ = 386.2。

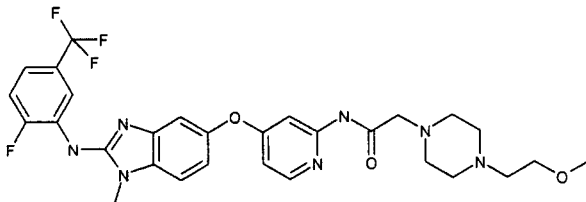
3.合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-4-吗啉-4-基丁酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-4-吗啉-4-基丁酰胺 (1 当量), 得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁 (1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再用加有几滴乙酸乙

酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-4-吗啉-4-基丁酰胺。MS: MH⁺ = 573.6。

实施例 19

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺



1.合成 2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]-N-{4-[4-(甲基氨基-3-硝基苯氧基)(2-吡啶基)]乙酰胺

向 2-氯-N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}乙酰胺 (1 当量)的乙腈溶液 (2 当量)中加入 1-甲氧基-2-哌嗪基乙烷 (1 当量)和碳酸钾 (2 当量),得到的混合物加热至 60℃,持续 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层并浓缩得到的 2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]-N-{4-[4-(甲基氨基-3-硝基苯氧基)(2-吡啶基)]乙酰胺。MS: MH⁺ = 445.2。

2.合成 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]乙酰胺

氢化含有甲醇配制的 2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]-N-{4-[4-(甲基氨基-3-硝基苯氧基)(2-吡啶基)]乙酰胺和催化量的 Lindlar 催化剂的混合物得到 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]乙酰胺。MS: MH⁺ = 415.2。

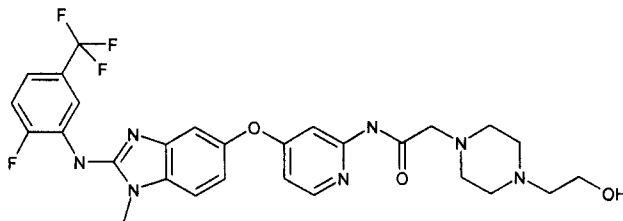
3.合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺

向甲醇配制的 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)中加入 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪基]乙酰胺 (1 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后向该物质的甲醇溶液中加入无水氯化铁 (1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用饱和的碳酸钠溶液调节 pH 至碱性。硅藻土过滤水溶液,然后用乙酸乙酯萃取,盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再用

加有几滴乙酸乙酯的热乙醚研磨得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺。MS: MH⁺ = 602.6。

实施例 20

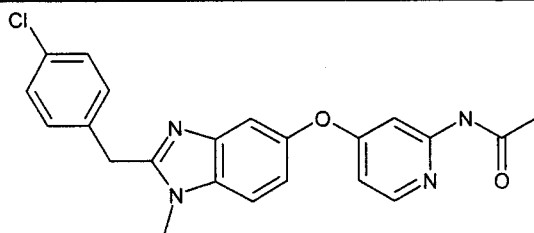
合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺



于-78℃向二氯甲烷配制的 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺 (1 当量)中加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(10 当量),得到的混合物于-78℃搅拌 1 小时。然后混合物回复至室温并搅拌 2 小时。LC/MS 显示产物形成。用饱和的碳酸钠溶液于 0℃猝灭反应。浓缩混合物并调节至 pH=9。然后用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥有机层,浓缩并通过制备型层析纯化得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺。MS: MH⁺ = 588.6。

实施例 21

合成 N-(4-{[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)乙酰胺

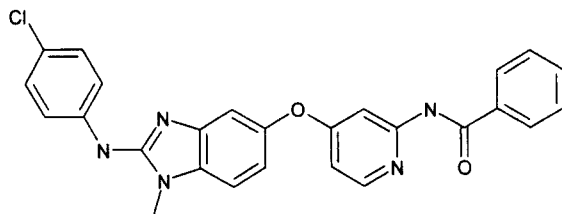


向四氢呋喃配制的 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]}-2-吡啶基乙酰胺 (1 当量)中加入 EDC (2 当量)、HOAT (1 当量)、N,N-二异丙基乙胺 (4 当量)和 2-(4-氯苄基)乙酸 (1 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水中分配。再用硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 N-{4-[2-(乙酰基氨基)(4-吡啶氧基)]-2-氨基苄基}-2-(4-氯苄基)-N-甲基乙酰胺。向其中加入乙酸,得到的混合物加热至 60℃,持续 4 小时。粗品经制备型层析纯化得到

N-(4-{[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)乙酰胺。MS: $MH^+ = 407.9$ 。

实施例 22

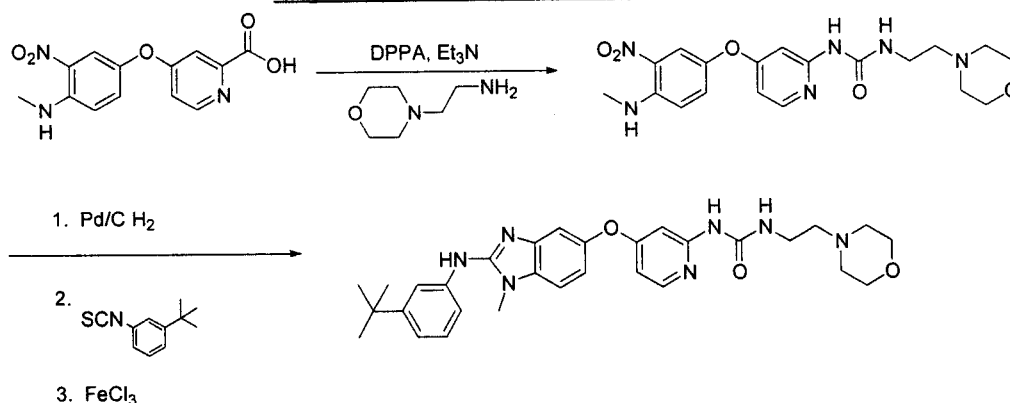
合成 N-[4-({2-[(4-氯苄基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]苯甲酰胺



向四氢呋喃配制的[5-(2-氨基(4-吡啶氧基))-1-甲基苯并咪唑-2-基](4-氯苄基)胺 (1 当量)中加入 EDC (2 当量)、HOAT (1 当量)、N,N-二异丙基乙胺 (4 当量)和苯甲酸 (1 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯和水中分配。再用硫酸钠干燥有机层,浓缩并通过制备型层析纯化得到 N-[4-({2-[(4-氯苄基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]苯甲酰胺。MS: $MH^+ = 470.9$ 。

实施例 23

合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苄基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N'-(2-吗啉-4-基乙基)脲



步骤 1: 合成 N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羧酰胺

向火焰干燥的烧瓶中装入 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸 (1 当量)、二苯基磷酰基叠氮 (1.1 当量)、三乙胺 (2.1 当量)和 20 ml 甲苯并于 75 °C 加热 1.5 小时。向其中加入 2-吗啉-4-基乙胺 (1.2 当量),得到的混合物于 75

℃搅拌过夜。然后浓缩反应混合物并使之在乙酸乙酯和蒸馏水之间分配。硫酸钠干燥有机层，浓缩用乙醚再用己烷研磨得到纯化的产物。MS: $MH^+ = 417$ 。

步骤 2: 合成 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羧酰胺

向含有甲醇配制的 N-{4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基](2-吡啶基)}[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羧酰胺的烧瓶中加入催化量的 10% Pd/C 并氢化得到定量的 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羧酰胺。MS: $MH^+ = 387$ 。

步骤 3: 合成 3-(叔丁基)苯异硫氰酸酯

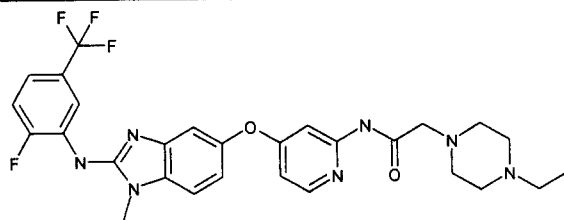
于 0℃向丙酮配制的 3-(叔丁基)苯胺中加入碳酸氢钠 (2 当量)和二氯硫化碳 (2 当量)。混合物回复至室温，浓缩并在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层并浓缩得到 3-(叔丁基)苯异硫氰酸酯。MS: $MH^+ = 192$ 。

步骤 4: 合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N'-(2-吗啉-4-基乙基)脒

向甲醇配制的 3-(叔丁基)苯异硫氰酸酯 (1 当量)中加入 N-{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]羧酰胺 (1 当量)，得到的混合物于室温搅拌 16 小时。LC/MS 显示形成相应的硫脲。向其中加入无水氯化铁 (1.5 当量)并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至其体积的一半并用 1 N 氢氧化钠调节 pH 至中性。然后用乙酸乙酯萃取，盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗品再用通过制备型层析纯化得到 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N'-(2-吗啉-4-基乙基)脒。MS: $MH^+ = 544$ 。

实施例 24

合成 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



1.合成 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺

4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (1 当量)和三乙胺 (2 当量)的四

氢呋喃溶液用 2-氯乙酰氯处理并于室温搅拌 15 分钟。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，盐水洗涤，硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗产物。用含 2% 甲醇的二氯甲烷在硅胶上纯化得到亮橙色固体的 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺。HPLC = 3.82 分钟；MS: MH⁺ = 337。

2. 合成 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺

含有 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺 (1 当量)、1-乙基哌嗪 (3 当量) 和碳酸钾 (4 当量) 的混合物在二甲基甲酰胺中于 60℃ 搅拌 1 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，并用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩得到橙色固体。用含 20% 甲醇的二氯甲烷在硅胶上纯化得到红色固体的 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺。HPLC = 3.26 分钟；MS: MH⁺ = 415。

3. 合成 N-(4-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺

氢化含有甲醇配制的 N-(4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺和用铅毒化的催化量的 10% Pd/C 的混合物直至黄色消失。过滤反应混合物以除去催化剂并浓缩得到棕色油状物的 N-(4-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺。HPLC = 2.00 分钟；MS: MH⁺ = 385。

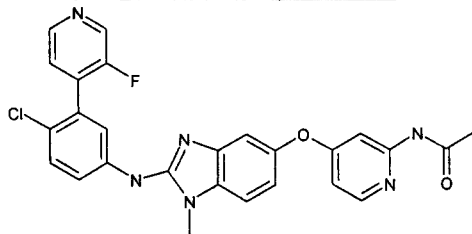
4. 合成 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺

N-(4-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺 (1 当量) 的甲醇溶液用 1-氟-4-(三氟甲基)-2-异硫氰基苯 (1 当量) 处理并于室温搅拌 16 小时形成相应的硫脲。然后向其中加入氯化铁(III) (1.2 当量) 并再搅拌 4 小时。然后浓缩混合物并使之在饱和的碳酸钠和乙酸乙酯之间分配。分离有机层，用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩得到棕色粗制固体。用含 5% 乙酸乙酯的乙醚研磨得到棕褐色固体的 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺。HPLC =

3.40 分钟; MS: MH⁺ = 572。

实施例 25

合成 N-{4-[(2-{[4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺



1.合成 4-(2-氯-5-硝基苯基)-3-氟吡啶

DME: H₂O (3:1)的混合物用 N₂ 脱气 1.5 小时。加入 2-溴-1-氯-4-硝基苯 (1 当量)并再脱气 10 分钟。然后加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (0.05 当量)、3-氟吡啶-4-基-4-硼酸 (1 当量)和碳酸钠 (3 当量)并于 100℃搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。盐水洗涤有机层,硫酸钠干燥并浓缩。用含 10%乙酸乙酯的己烷在硅胶上纯化得到 4-(2-氯-5-硝基苯基)-3-氟吡啶。HPLC = 4.57 分钟; MS: MH⁺ = 253。

2.合成 4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯胺

4-(2-氯-5-硝基苯基)-3-氟吡啶 (1 当量)于室温在乙酸中与铁(0) (3 当量)搅拌 10 小时。用碳酸钠中和反应并过滤除去铁。反应在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩得到 4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯胺。HPLC = 1.72 分钟; MS: MH⁺ = 223。

3.合成 4-(2-氯-5-异硫氰基苯基)-3-氟吡啶

丙酮配制的含有 4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯胺 (1 当量)和碳酸氢钠 (2 当量)的混合物于 0℃用二氯硫化碳 (2 当量)处理并搅拌 5 分钟。然后浓缩反应并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠和碳酸氢钠干燥有机层并浓缩得到 4-(2-氯-5-异硫氰基苯基)-3-氟吡啶。HPLC = 5.54 分钟; MS: MH⁺ = 265。

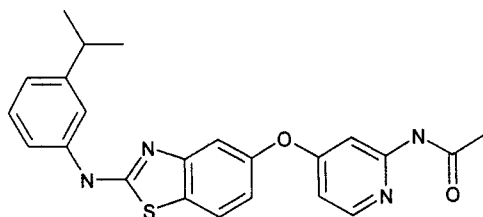
4.合成 N-{4-[(2-{[4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺

甲醇配制的含有 4-(2-氯-5-异硫氰基苯基)-3-氟吡啶 (1 当量)和 N-(4-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (1 当量)的混合物于室温搅拌 16 小时得到相应的硫脲。然后向其中加入氯化铁(III) (1.2 当量)并再搅拌 4 小时。然后

浓缩反应混合物并在饱和的碳酸钠溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层，水和盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩得到棕色粗制固体。HPLC 纯化得到 N-{4-[(2-{[4-氯-3-(3-氟吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺。HPLC = 3.37 分钟；MS: MH⁺ = 503。

实施例 26

合成 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



1.合成 N-(3-异丙基苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺

含有 2-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑 (1 当量)、3-异丙基苄胺 (1.5 当量)和二异丙基乙胺 (4 当量)的混合物于 235℃在 NMP 中微波处理 15 分钟。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩。用含 10%乙酸乙酯的己烷在硅胶上纯化得到 N-(3-异丙基苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺。HPLC = 5.50 分钟；MS: MH⁺ = 299。

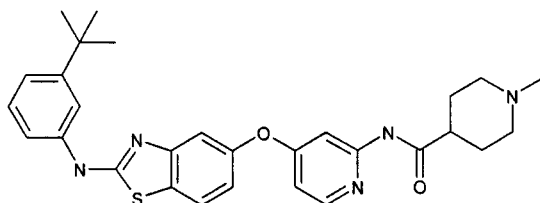
2.合成 2-(3-异丙基苯基氨基)苯并[d]噻唑-5-醇

N-(3-异丙基苯基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺中加入氢溴酸 (45%)并于 170℃微波处理 10 分钟。然后用碳酸钠(饱和溶液)中和反应并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩得到 2-(3-异丙基苯基氨基)苯并[d]噻唑-5-醇。HPLC = 4.63 分钟；MS: MH⁺ = 285。

3.合成 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺

二甲基甲酰胺配制的含有 2-(3-异丙基苯基氨基)苯并[d]噻唑-5-醇 (1 当量)、N-(4-氯吡啶-2-基)乙酰胺 (1.4 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(potassium bis(trimethylsilyl)amide) (4 当量)和碳酸钾 (1.2 当量)的混合物于 200℃经微波处理 15 分钟。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，盐水洗涤，硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。HPLC 纯化得到 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺。HPLC = 4.87 分钟；MS: MH⁺ =

419。

实施例 27**合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺****1.合成 1-甲基哌啶-4-碳酰氯**

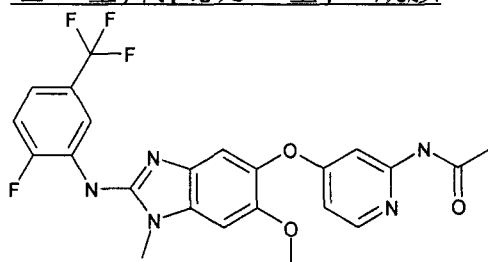
烧瓶经火焰干燥并置于氮气气氛中。无水二氯甲烷配制的 1-甲基哌啶-4-羧酸 (1 当量)加入烧瓶并在水浴中冷却至 20℃。加入二甲基甲酰胺, 然后加入二氯甲烷配制的草酰氯 (1.4 当量)。反应回流 2 小时, 回复至室温浓缩并与甲苯共沸蒸馏得到淡黄色蓬松固体的 1-甲基哌啶-4-碳酰氯。MS: MH⁺ = 162。

2.合成 N-(4-氯吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺

烧瓶经火焰干燥并置于氮气气氛中。无水二氯甲烷配制的 1-甲基哌啶-4-碳酰氯 (1 当量)加入烧瓶并维持于 0℃。向其中加入含有 4-氯吡啶-2-胺 (1 当量)和二异丙基乙胺 (5 当量)的无水二氯甲烷溶液, 并于 0℃搅拌 1 小时。浓缩反应混合物并在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。用含 10%甲醇的二氯甲烷在硅胶上纯化得到淡黄色结晶固体的 N-(4-氯吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺。HPLC = 2.39 分钟; MS: MH⁺ = 254。

3.合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺

二甲基甲酰胺配制的含有 2-(3-叔丁基苯基氨基)苯并[d]噻唑-5-醇 (1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (4 当量)和碳酸钾 (1.2 当量)的混合物于室温搅拌 10 分钟。然后加入 N-(4-氯吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-羧酰胺 (1.4 当量), 混合物于 220℃经微波处理 20 分钟。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 盐水洗涤、硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。经 HPLC 纯化得到 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺。HPLC = 4.74 分钟; MS: MH⁺ = 516。

实施例 28**合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺****1.合成 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酸**

将纯的(neat)三氟乙酸加入到 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酸叔丁酯中并于室温搅拌 5 小时。蒸发掉 TFA, 固体产物与甲苯共沸蒸馏, 然后将其置于真空气氛中 24 小时得到 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酸。HPLC = 3.07 分钟; MS: MH⁺ = 321。

2.合成 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酰胺

四氢呋喃配制的含有 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酸 (1 当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (2 当量)、3H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-3-醇 (1.5 当量)和二异丙胺 (5 当量)的混合物于室温搅拌 1 小时。向其中加入氯化铵 (2 当量), 得到的混合物一起搅拌 48 小时。浓缩反应混合物。用含 50%丙酮的己烷在硅胶上纯化得到亮黄色固体的 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酰胺。HPLC = 3.70 分钟; MS: MH⁺ = 319。

3.合成 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-胺

液态溴 (2 当量)于 0℃逐滴加入氢氧化钾 (10 当量)的水溶液。然后加入以少量二噁烷配制的 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酰胺 (1 当量)。反应回复至室温, 持续 0.5 小时, 然后加热至 55℃, 持续 1 小时, 显示得到红色均匀溶液。反应回复至 0℃并加入乙酸(过量的)。混合物于 55℃加热 0.5 小时, 冷却至室温并加碳酸钠中和。用二氯甲烷萃取反应混合物。盐水洗涤有机层, 硫酸钠干燥并浓缩得到橙色固体的 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。HPLC = 3.10 分钟; MS: MH⁺ = 292。

4.合成 N-(4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

在氮气氛下, 使二氯甲烷配制的 4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)

吡啶-2-胺 (1 当量)和二异丙基乙胺 (4 当量)达到 0℃。逐滴加入乙酰氯 (1.1 当量)并搅拌混合物 5 分钟。反应回复至室温并加水。盐水洗涤有机层,硫酸钠干燥并浓缩得到 N-(4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC = 3.21 分钟; MS: MH⁺ = 333。

5.合成 N-(4-(5-氨基-2-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

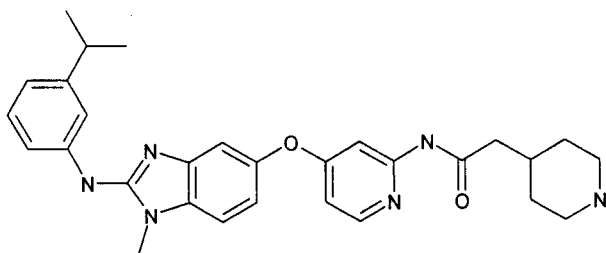
氢化含有甲醇配制的 N-(4-(2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺和用铅毒化的催化量的 10% Pd/C 的混合物直至黄颜色消失。然后过滤反应混合物除去催化剂并浓缩得到 N-(4-(5-氨基-2-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC = 2.25 分钟; MS: MH⁺ = 303。

6.合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺

用 1-氟-4-(三氟甲基)-2-异硫氰基苯 (1 当量)处理 N-(4-(5-氨基-2-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (1 当量)的甲醇溶液并于室温搅拌 16 小时形成相应的硫脲。然后向其中加入氯化铁 (III) (1.2 当量)并再搅拌 4 小时。然后浓缩混合物并在饱和的碳酸钠溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用水和盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩得到棕色粗制固体。HPLC 纯化得到 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺。HPLC = 3.02 分钟; MS: MH⁺ = 490。

实施例 29

合成 N-[4-[(2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-2-哌啶-4-基乙酰胺



1.合成 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

甲醇配制的含有 4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (1 当量)和 1-异丙基-3-异硫氰基苯 (1 当量)的混合物于室温搅拌 16 小时以形成相应的硫脲。

然后向其中加入氯化铁(III) (1.2 当量)并再搅拌 4 小时。然后浓缩混合物并在饱和的碳酸钠溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用水和盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩得到棕色粗制固体。用甲苯研磨纯化得到棕色固体的 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺。HPLC = 3.63 分钟; MS: $MH^+ = 374$ 。

2.合成 4-((4-(2-(3-异丙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

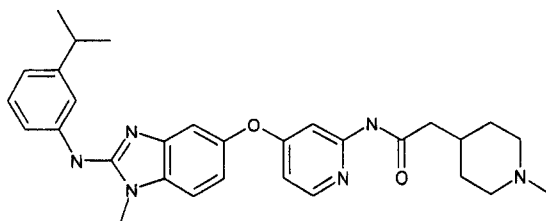
向 N,N 二甲基甲酰胺配制的 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙酸 (1 当量)和 N,N,二异丙基乙胺 (4 当量)的混合物中加入 HATU (2 当量),混合物于室温搅拌至其变均匀。向其中加入 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (1 当量)和 4-(二甲基氨基)吡啶 (0.05 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层,得到的 4-((4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯用 HPLC 纯化。HPLC = 4.63 分钟; MS: $MH^+ = 599$ 。

3.合成 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-4-基乙酰胺

向水和乙腈配制的 4-((4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1 当量)中加入三氟乙酸 (2 当量)并于室温搅拌 16 小时。得到的溶液用液氮冷冻,得到 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-4-基乙酰胺的冻干样品。HPLC = 3.49 分钟; MS: $MH^+ = 499$ 。

实施例 30

合成 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺



1.合成 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺

甲醇配制的含有 4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (1 当量)和 1-异丙基-3-异硫氰基苯 (1 当量)的混合物于室温搅拌 16 小时以形成相应的硫脲。向其中加入氯化铁(III) (1.2 当量)并再搅拌 4 小时。然后浓缩混合物并在饱和的碳酸钠溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用水和盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩得到棕色粗制固体。用甲苯研磨纯化得到棕色固体的 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺。HPLC = 3.63 分钟; MS: $MH^+ = 374$ 。

2.合成 4-((4-(2-(3-异丙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

向 N,N-二甲基甲酰胺配制的 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙酸 (1 当量)和 N,N-二异丙基乙胺 (4 当量)的混合物中加入 HATU (2 当量),混合物于室温搅拌至变均匀。向其中加入 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺 (1 当量)和 4-(二甲基氨基)吡啶 (0.05 当量),得到的混合物于室温搅拌 16 小时。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。硫酸钠干燥有机层,得到的 4-((4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯用 HPLC 纯化。HPLC = 4.63 分钟; MS: $MH^+ = 599$ 。

3.合成 N-(4-(2-(3-异丙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧)吡啶-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺

向水和乙腈配制的 4-((4-(4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1 当量)中加入三氟乙酸 (2 当量)并于室温搅拌 16 小时。得到的溶液用液氮冷冻,得到 N-(4-(2-(3-异丙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧)吡啶-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺的冻干样品。HPLC = 3.49 分钟; MS: $MH^+ = 499$ 。

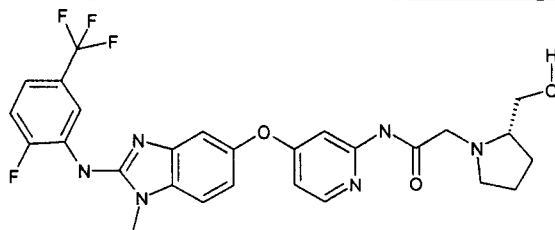
4.合成 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺

向四氢呋喃:甲醇(1:1)配制的含有 N-(4-(2-(3-异丙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧)吡啶-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺 (1 当量)、冰醋酸 (2 当量)和福尔马林(formaline) (7.5 当量)的混合物中加入氰基硼氢化钠(2 当量)并于室温搅拌 1 小时。用饱和的碳酸钠溶液中和反应并用乙酸乙酯萃取。盐水洗涤有

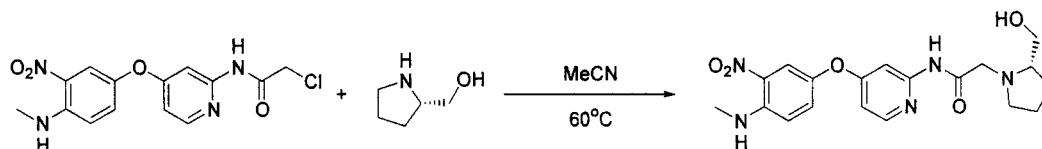
机层，硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。经 HPLC 纯化得到 N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺。HPLC = 3.51 分钟；MS: $MH^+ = 513$ 。

实施例 31

合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]乙酰胺

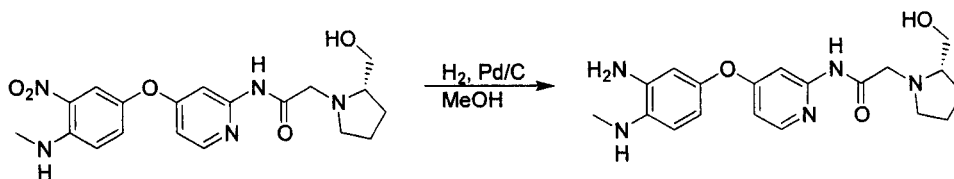


步骤 1:



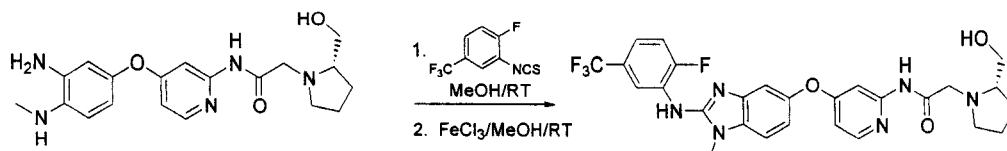
将 L-脯氨酸(Prolinol) (3.0 当量)加入乙腈配制的 2-氯-N-{4-[(4-甲基氨基)-2-硝基苯氧基](2-吡啶基)}乙酰胺 (1 当量)的混合物中。得到的混合物置于 60℃。LC/MS 显示搅拌 1 小时后定量转化。反应混合物浓缩至溶剂体积的约一半，然后在水和乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯(2×)萃取水层。合并有机层，用水和饱和的氯化钠溶液依次洗涤，硫酸镁干燥并浓缩得到纯产物。MS: $MH^+ = 402.2$ 。

步骤 2:



2-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-乙酰胺在 Pd/C 的存在下在甲醇中氢化 4 小时。经硅藻土过滤除去催化剂，浓缩滤液得到 N-[4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-基]-2-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-乙酰胺。MS: $MH^+ = 372.4$ 。

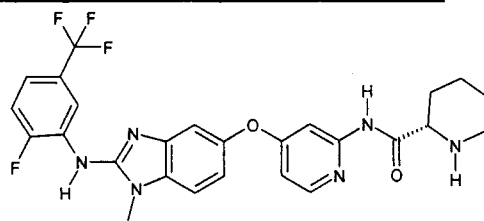
步骤 3:



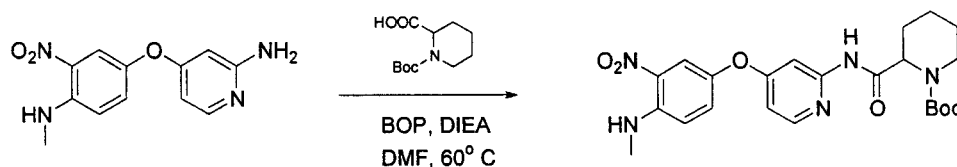
2-氟-5-(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯加入 N-[4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-基]-2-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-乙酰胺的甲醇溶液。反应于室温搅拌 15 小时。LC/MS 证实硫脲形成。加入氯化铁，得到的混合物于室温搅拌 4 小时。LC/MS 表明环化作用完成后，浓缩反应混合物并加入碳酸钠水溶液直到 pH 呈碱性。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用水和盐水依次洗涤有机层，硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用反相 HPLC 纯化。MS: $MH^+ = 559.3$ 。

实施例 32

合成(2S)-N-{4-[2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}哌啶-2-羧酰胺

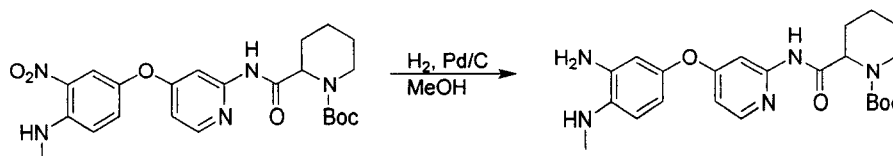


步骤 1:



将 N-Boc 高脯氨酸(homoproline) (1.0 当量)加入到氨基吡啶 (1.0 当量)、BOP (2.0 当量)和二异丙基乙胺 (3.0 当量)的 DMF 溶液中。溶液于 60°C 加热过夜。溶液在旋转蒸发仪上浓缩至初始体积的约四分之一，然后倒入水和乙酸乙酯中。分层并用水和盐水依次洗涤有机层， $MgSO_4$ 干燥，过滤，加入硅胶并浓缩溶液。然后经柱层析(2% MeOH: DCM $\rightarrow$ 10% MeOH: DCM 的梯度液)纯化得到所需产物。 $MH^+ = 472.5$ 。

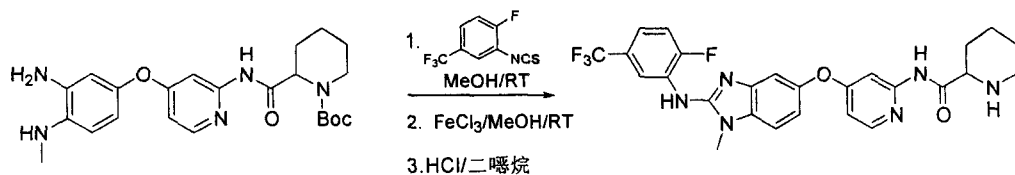
步骤 2:



硝基苯胺在 Pd/C 存在下于甲醇中氢化 4 小时。经硅藻土过滤除去催化剂，

浓缩滤液得到苯二胺。MS: $MH^+ = 442.4$

步骤 3:

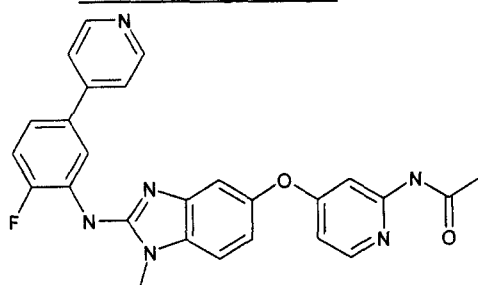


2-氟-5-(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯加入苯二胺的甲醇溶液。反应于室温搅拌 15 小时。LC/MS 证实硫脲形成。加入氯化铁，得到的混合物于室温搅拌 4 小时。LC/MS 表明环化作用完成后，浓缩反应混合物并加入碳酸钠水溶液直到 pH 呈碱性。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用水和盐水依次洗涤有机层，硫酸钠干燥并浓缩。于室温在二噁烷中用 HCl 处理粗产物 30 分钟除去保护基团，随之除去溶剂。粗产物用反相 HPLC 纯化。MS: $MH^+ = 529.5$ 。

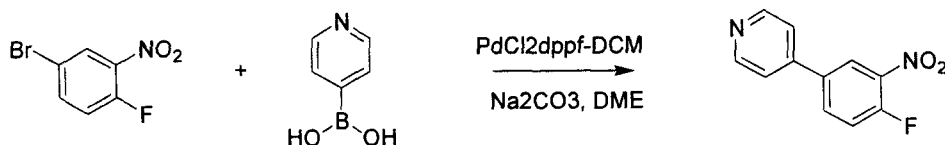
实施例 33

合成 N-[4-({2-[2-氟-5-吡啶-4-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]

吡啶-2-基]乙酰胺

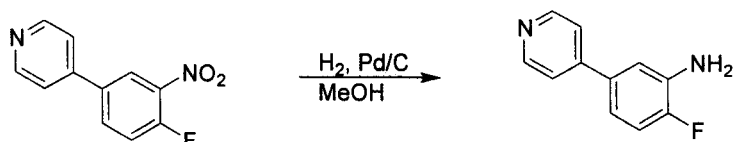


步骤 1:



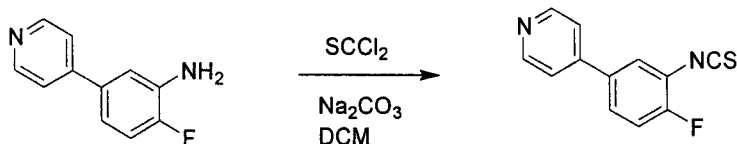
5-溴-2-氟硝基苯 (1.0 当量)、4-吡啶基硼酸 (2.0 当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)络合物与 DCM 在乙二醇二甲醚和 2M 碳酸钠(4.0 当量)水溶液中混合。用氩气吹扫溶液 20 分钟，然后于 100℃加热过夜。此时，冷却反应混合物，然后倒入水和乙酸乙酯中。分层，用水和盐水依次洗涤有机层， $MgSO_4$ 干燥，过滤，加入硅胶并浓缩溶液。然后经柱层析(1% MeOH: DCM → 10% MeOH: DCM 的梯度液)纯化得到所需产物。MS: $MH^+ = 219.2$ 。

步骤 2:



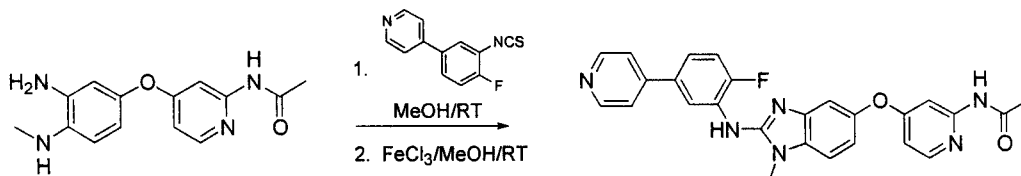
硝基苯基化合物在 Pd/C 存在下于甲醇中氢化 4 小时。经硅藻土过滤除去催化剂并浓缩滤液得到所需的苯胺。MS: $MH^+ = 189.2$ 。

步骤 3:



苯胺 (1.0 当量) 在二氯甲烷和碳酸钠 (4.0 当量) 的两相混合物中冷却至 0 °C。此时, 加入二氯硫化碳 (1.0 当量)。搅拌溶液 30 分钟, 在此期间分离两相并用硫酸镁干燥有机相。

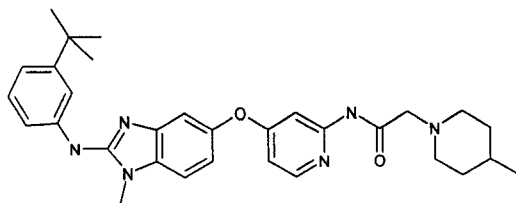
步骤 4:



将 2-氟-5-(4-吡啶基)苯基异硫氰酸酯作为二氯甲烷溶液加入到苯二胺的甲醇溶液中。反应于室温搅拌 15 小时。lc/ms 证实硫脲形成。加入氯化铁, 得到的混合物于室温搅拌 4 小时。lc/ms 表明环化作用完成后, 浓缩反应混合物并加入碳酸钠水溶液直到 pH 呈碱性。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用水和盐水依次洗涤有机层, 硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用反相 HPLC 纯化。MS: $MH^+ = 469.5$ 。

实施例 34

合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



步骤 1:

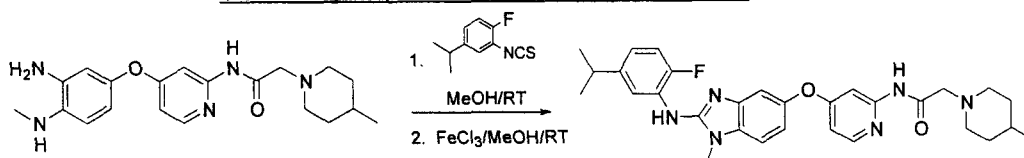
吡啶基)}-2-(4-甲基哌啶基)乙酰胺的甲醇溶液中。反应于室温搅拌 15 小时。LC/MS 证实硫脲形成。加入氯化铁,得到的混合物于室温搅拌 4 小时。LC/MS 表明环化作用完成后,浓缩反应混合物并加入碳酸钠水溶液直到 pH 呈碱性。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用水和盐水依次洗涤有机层,硫酸钠干燥并浓缩。粗产物用反相 HPLC 纯化。MS: $MH^+ = 527.2$ 。

实施例 35-68

实施例 35-68 中的甘氨酸酰胺(glycinamide)以类似于使用所示起始材料和试剂的上述方式合成。

实施例 35

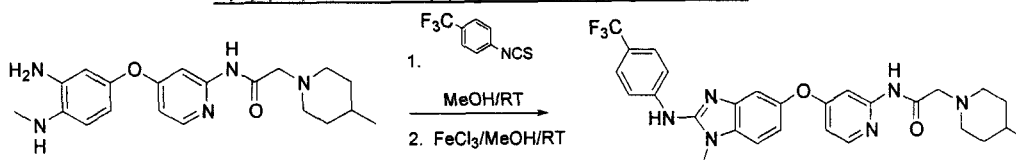
合成 N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



MS: $MH^+ = 531.1$ 。

实施例 36

合成 2-(4-甲基哌啶-1-基)-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基}乙酰胺

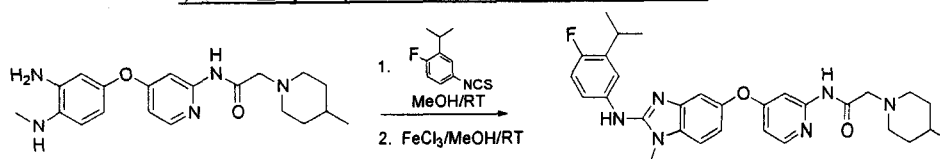


(RT=室温)

MS: $MH^+ = 539.1$ 。

实施例 37

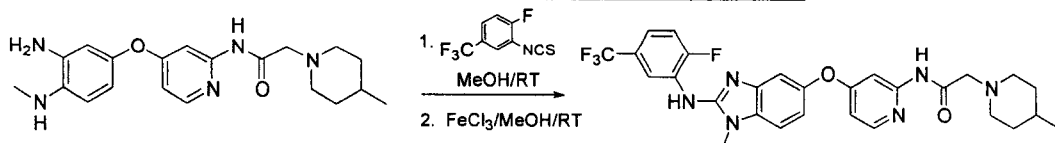
合成 N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



MS: $MH^+ = 531.1$ 。

实施例 38

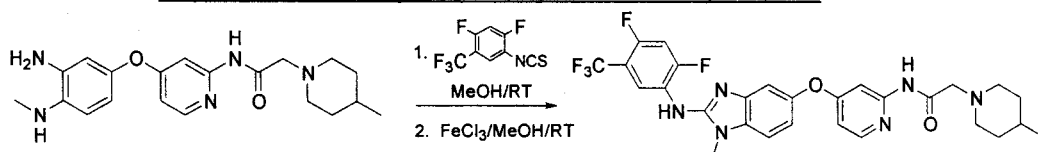
合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



MS: $MH^+ = 557.1$ 。

实施例 39

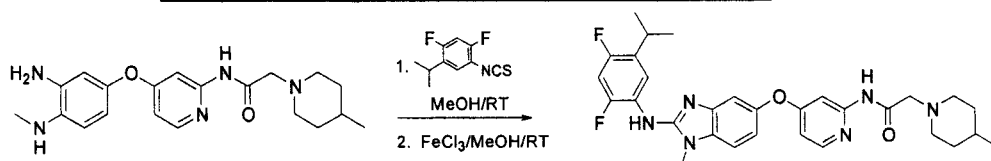
合成 N-{4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



MS: $MH^+ = 575.0$ 。

实施例 40

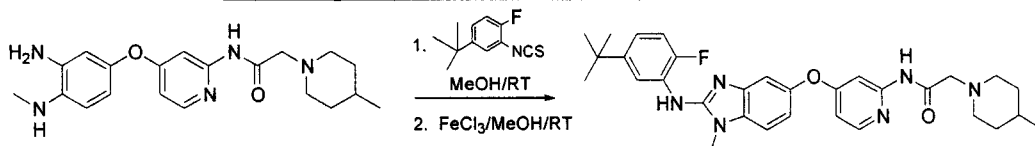
合成 N-[4-[(2-{[2,4-二氟-5-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺



MS: $MH^+ = 549.1$ 。

实施例 40

合成 N-[4-[(2-{[5-叔丁基-2-氟苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺

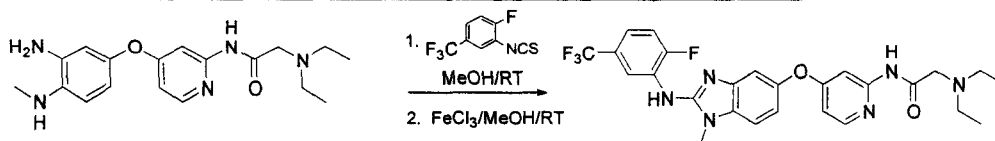


MS: $MH^+ = 545.1$ 。

实施例 42

合成 N~1~-[4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-N~2~,N~2~-二乙基甘氨酸乙酰胺

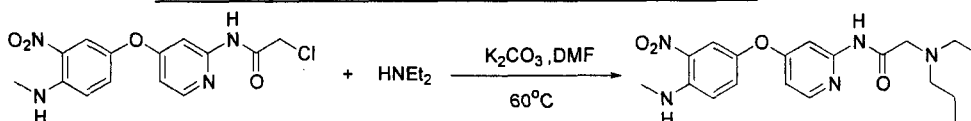
合成 N~2~-N~2~-二乙基-N~1~-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺



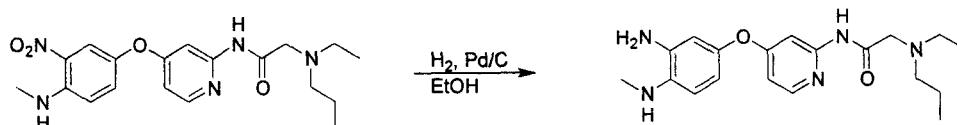
MS: $MH^+ = 531.1$

实施例 47

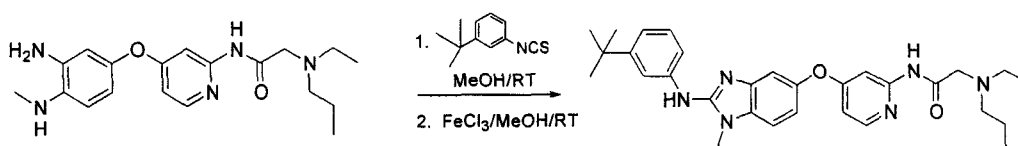
合成 N~1~-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-乙基-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 388.3$.



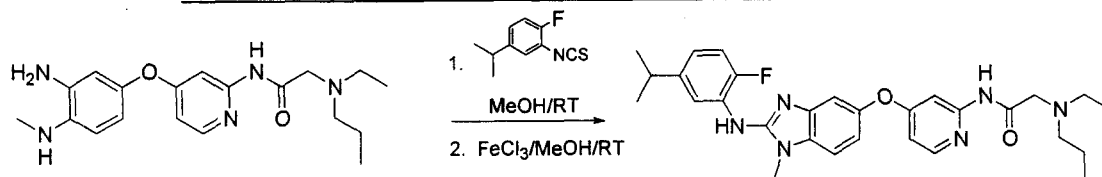
MS: $MH^+ = 358.2$.



MS: $MH^+ = 515.1$.

实施例 48

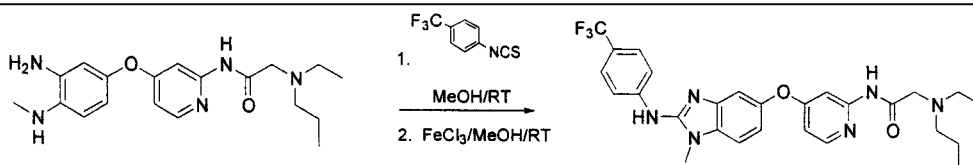
合成 N~2~-乙基-N~1~-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 519.1$.

实施例 49

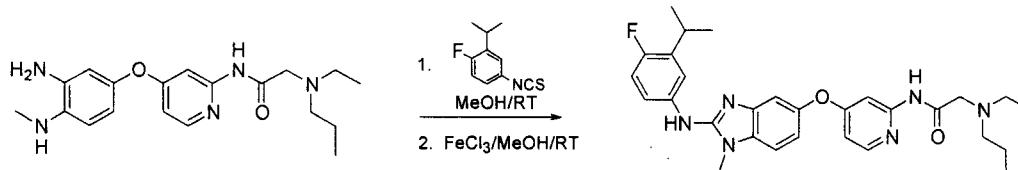
合成 N~2~-乙基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 527.1$ 。

实施例 50

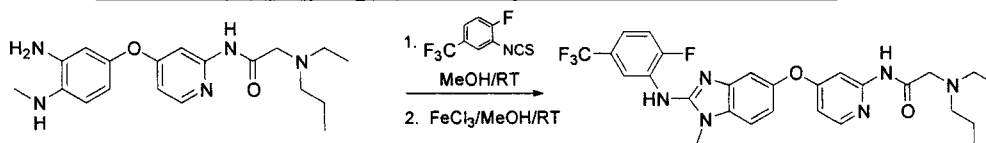
合成 N~2~-乙基-N~1~-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 519.1$ 。

实施例 51

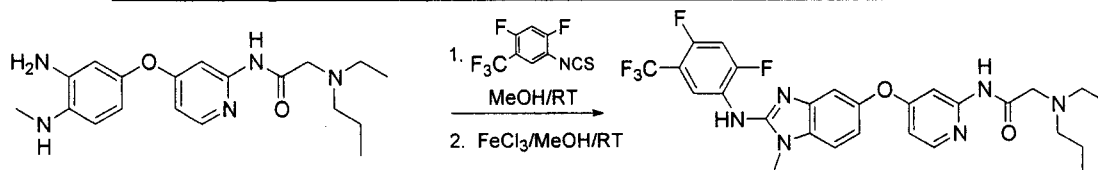
合成 N~2~-乙基-N~1~-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 545.1$ 。

实施例 52

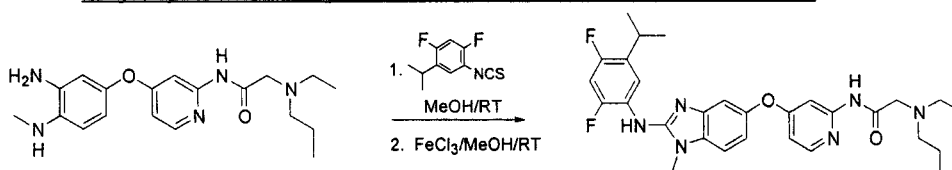
合成 N~1~-[4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-N~2~-乙基-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 563.0$ 。

实施例 53

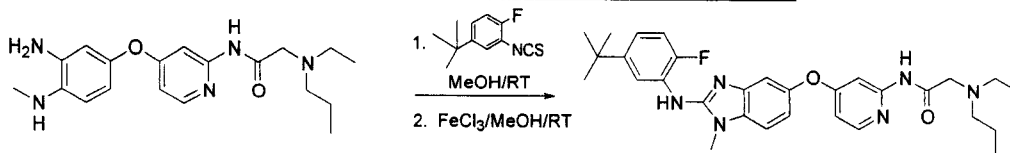
合成 N~1~-[4-({2-[(2,4-二氟-5-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-乙基-N~2~-丙基甘氨酸酰胺



MS: $MH^+ = 537.1$ 。**实施例 54**

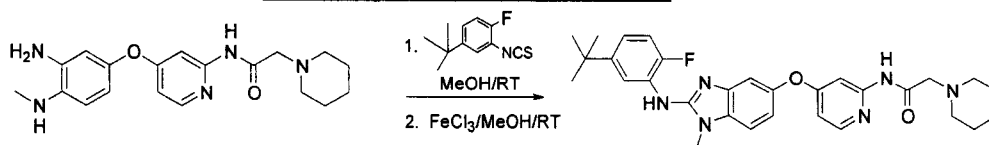
合成 N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡

啶-2-基]-N-2-乙基-N-2-丙基甘氨酸酰胺

MS: $MH^+ = 533.1$ 。**实施例 55**

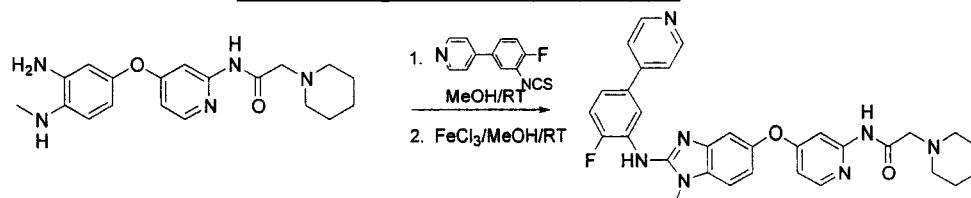
合成 N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡

啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺

MS: $MH^+ = 531.2$ 。**实施例 56**

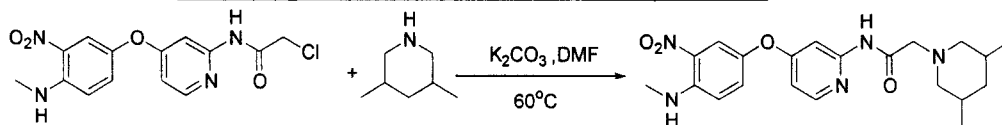
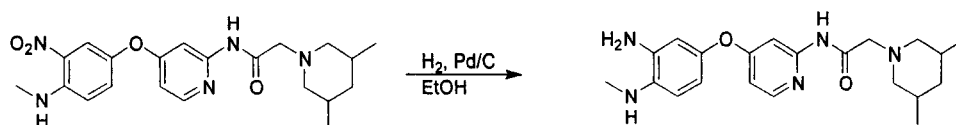
合成 N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡

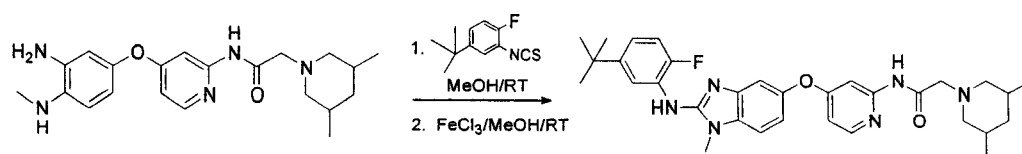
啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺

MS: $MH^+ = 552.1$ 。**实施例 57**

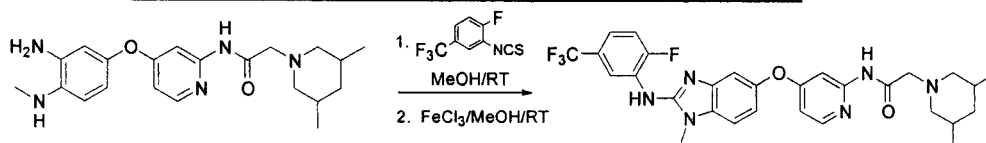
合成 N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡

啶-2-基]-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙酰胺

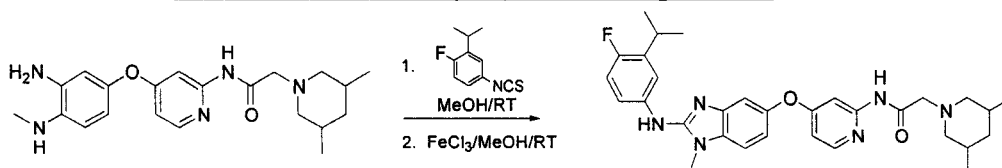
MS: $MH^+ = 414.1$ 。

MS: $MH^+ = 384.2$ 。MS: $MH^+ = 559.2$ **实施例 58**

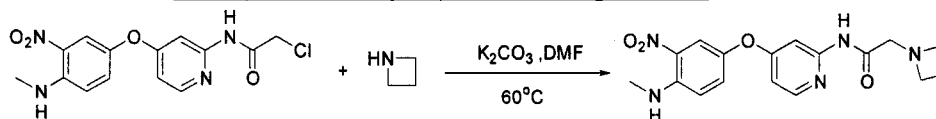
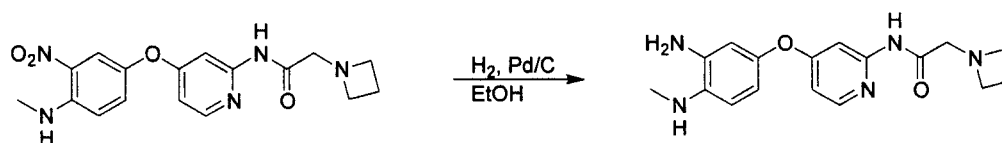
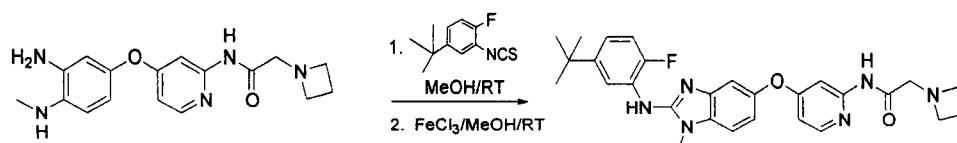
合成 2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-N-[4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺

MS: $MH^+ = 571.1$ 。**实施例 59**

合成 2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-N-[4-[(2-{[4-氟-3-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺

MS: $MH^+ = 545.2$ 。**实施例 60**

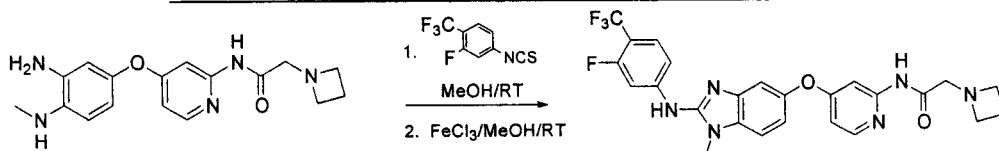
合成 2-氮杂环丁烷-1-基-N-[4-[(2-{[5-叔丁基-2-氟苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺

MS: $MH^+ = 358.1$ 。MS: $MH^+ = 328.1$ 。

MS: $MH^+ = 503.1$ 。

实施例 61

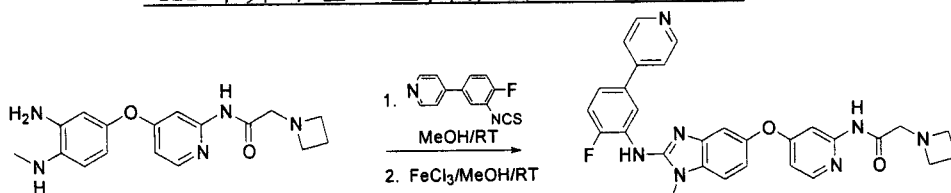
合成 2-氮杂环丁烷-1-基-N-[4-[(2-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺



MS: $MH^+ = 515.0$ 。

实施例 62

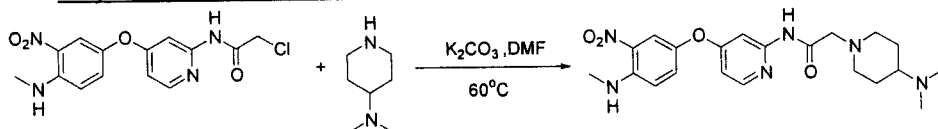
合成 2-氮杂环丁烷-1-基-N-[4-[(2-{[2-氟-5-吡啶-4-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺



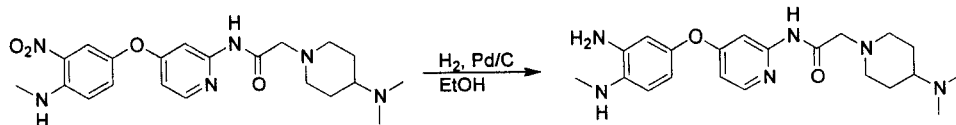
MS: $MH^+ = 524.1$ 。

实施例 63

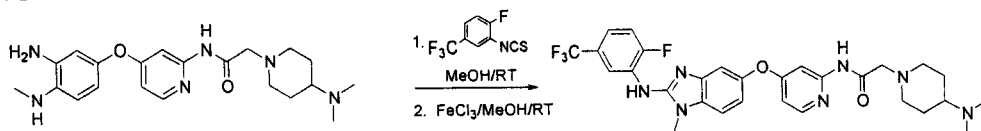
合成 2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-N-[4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺



MS: $MH^+ = 429.1$ 。



MS: $MH^+ = 399.2$ 。

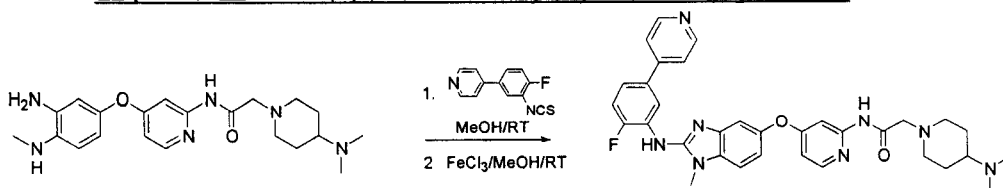


MS: $MH^+ = 586.1$ 。

实施例 64

合成 2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-N-[4-[(2-{[2-氟-5-吡啶-4-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺

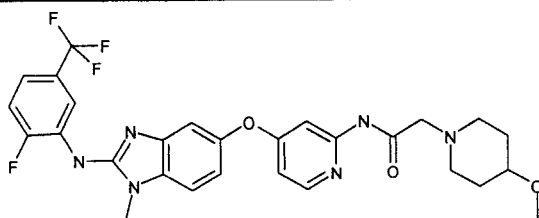
基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺



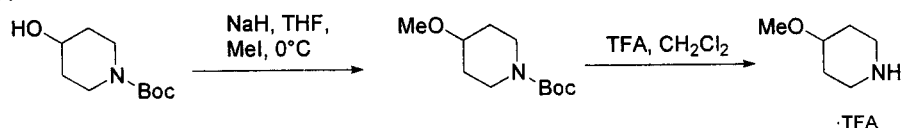
MS: $MH^+ = 595.2$ 。

实施例 65

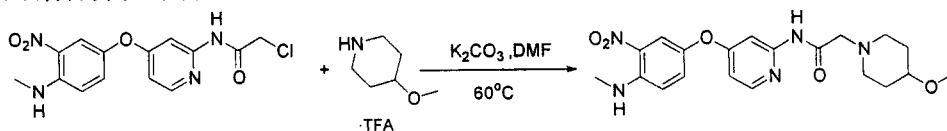
合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酰胺



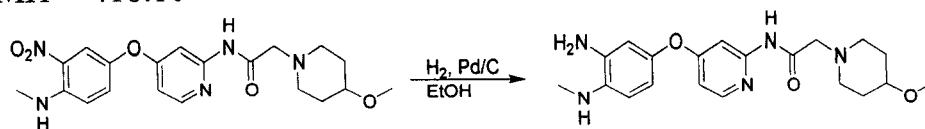
步骤 1:



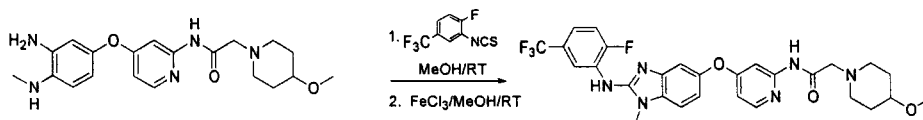
THF (10 mL)配制的 1-N-Boc-4-羟基哌啶 (1.0 当量; O.Takuna, H. Yoshitaka, Y. Kaoru, O. Yoshitaka, M. Hideaki. WO2003018019. “用于治疗炎性呼吸道疾病的取代2-(1,1-二氧杂全氢化-1,4-硫氮杂萘-7-基)乙酰胺的制备”(Preparation of Substituted 2-(1,1-Dioxaperhydro-1,4-thiazepin-7-yl)acetamides for Treating Inflammatory Respiratory Disease))于 0°C 加入 THF (20 mL)配制的 NaH (2.7 当量)。20 分钟后,逐滴加入 MeI (1.1 当量)。该混合物搅拌 2 小时,然后用水猝灭反应并用乙酸乙酯萃取两次。硫酸钠干燥有机层并浓缩。MS: $MH^+ = 216.1$ ($MH^+ - t-Bu$)。该物质溶解于 CH_2Cl_2 和 TFA (3:1)并搅拌过夜。然后用旋转蒸发仪除去溶剂得到清澈的油状物。MS: $MH^+ = 116.0$ 。



MS: $MH^+ = 416.1$ 。



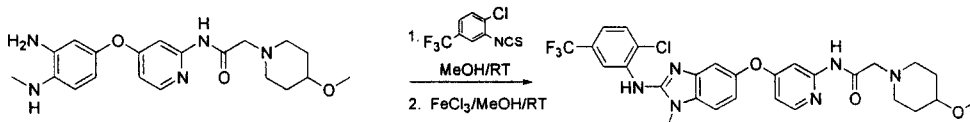
MS: $MH^+ = 386.2$ 。



MS: $MH^+ = 573.1$ 。

实施例 66

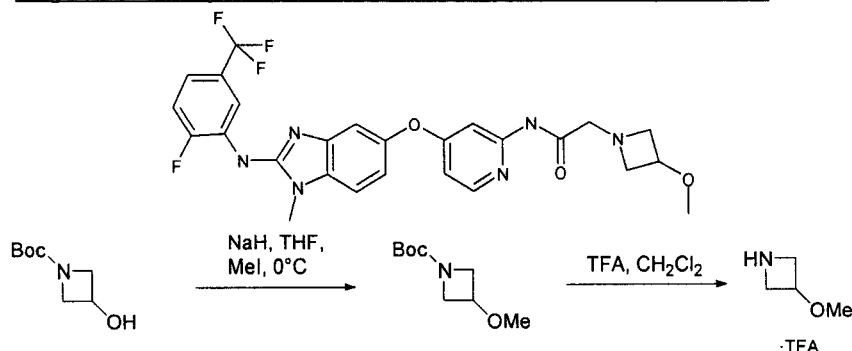
合成 N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酰胺



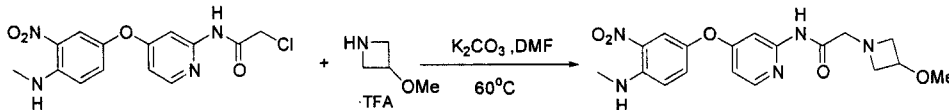
MS: $MH^+ = 589.1$ 。

实施例 67

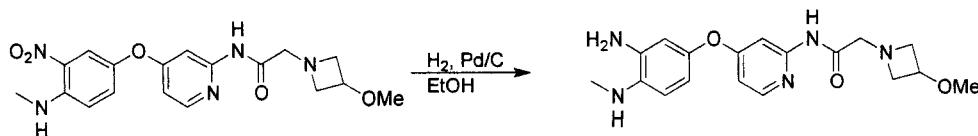
合成 N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺



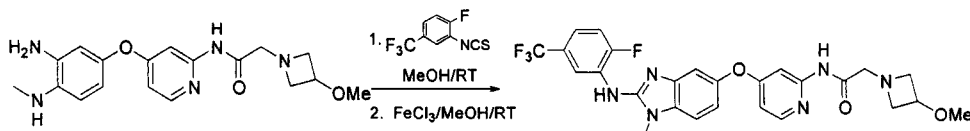
THF (10 mL)配制的 1-N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (1.0 当量)于 0°C加入 THF (20 mL)配制的 NaH (2.6 当量)中。20 分钟后,逐滴加入 MeI (1.1 当量)。该混合物搅拌 2 小时,然后用水猝灭反应并用乙酸乙酯萃取两次。硫酸钠干燥有机层并浓缩。MS: $MH^+ = 132.1$ ($MH^+ - t\text{-Bu}$)。该物质溶解于 CH_2Cl_2 和 TFA (3:1) 并搅拌过夜。然后用旋转蒸发仪除去溶剂得到清澈的油状物。MS: $MH^+ = 87.9$ 。



MS: $MH^+ = 388.1$ 。



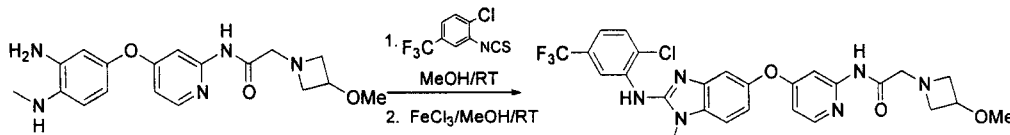
MS: $MH^+ = 358.2$



MS: $MH^+ = 545.1$ 。

实施例 68

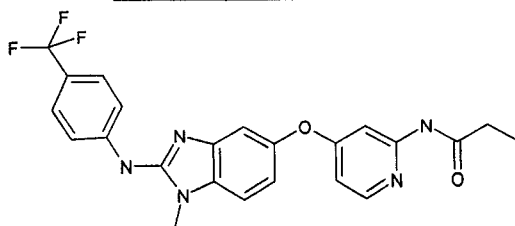
合成 N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺



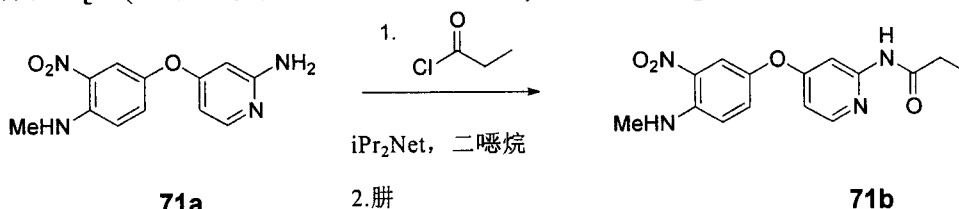
MS: $MH^+ = 561.1$ 。

实施例 69

合成 N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}丙酰胺



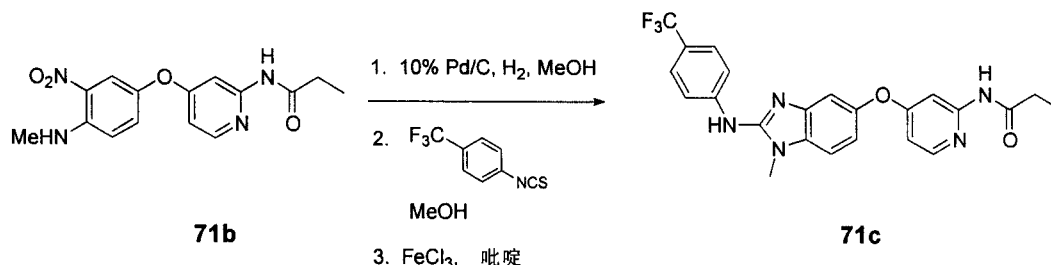
1. 合成 N-[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



向搅拌的 **71a** (1 当量)和 iPr_2NEt (1.5 当量)的二噁烷 (4 mL)悬液中加入丙酰氯 (2 当量)并维持于室温过夜。加入胍 (1 当量)并搅拌 2 小时。浓缩粗产物,然后在乙酸乙酯和饱和的 Na_2CO_3 水溶液中分配。分层并用乙酸乙酯(3 ×)萃取水层。合并的有机部分用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),浓缩并将得到的残留物吸附到 SiO_2 上。经快速层析纯化(0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99, 2 : 98, 甲醇- CH_2Cl_2)得到 310 mg 亮橙色固体的 **71b**: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.35 (br s, 1 H), 8.13 (d, $J = 5.77$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 2.74$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 2.74, 2.75$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 9.61$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J = 2.47, 2.47$ Hz, 1 H), 3.065 (d, $J = 3.85$ Hz, 3 H), 2.40 (m, 2 H),

1.141 (m, 3 H)。

2.合成 N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}丙酰胺

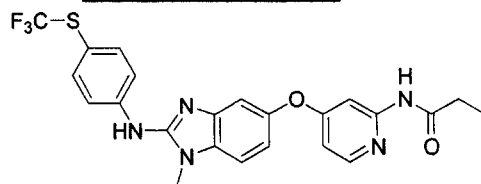


向丙酰胺 **71b** (1 当量)和 10% Pd/C (10 mol %)的甲醇(4 mL)悬液中通以 H₂, 得到的反应混合物在室温下维持于 H₂ 气氛中 1 小时。过滤混合物并用乙酸乙酯和甲醇彻底洗涤剩余的固体。蒸发合并的有机部分得到 272 mg 为棕色残留物的苯二胺, 该物质可继续使用而无需进一步纯化。

上述二胺 (1 当量)溶解于甲醇 (2 mL)并加入 4-三氟甲基苯基硫代异氰酸酯 (1 当量)。反应维持 16 小时。向反应中加入吡啶 (3 当量), 再加入氯化铁 (1.1 当量)。得到的黑色反应混合物维持于室温 16 小时, 然后悬浮于饱和的 Na₂CO₃ 水溶液中并用硅藻土过滤。剩余的固体用乙酸乙酯洗涤, 分配合并的滤液并分离。用乙酸乙酯(3 ×)萃取水性部分, 用盐水洗涤合并的有机部分, 干燥(MgSO₄)并蒸发。经半制备型 HPLC 纯化得到为 TFA 盐的 **71c**。LCMS *m/z* 456.2 (MH⁺), *t_R* = 3.21 分钟。

实施例 70

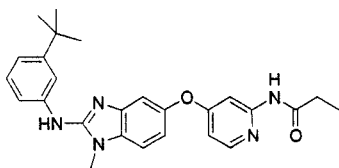
合成 N-(4-{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)丙酰胺



如以上实施例 69 中所述使用 4-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS *m/z* 488.2 (MH⁺), *R_t* 3.72 分钟。

实施例 71

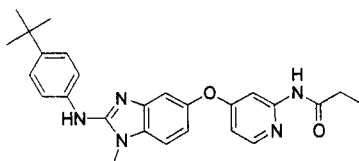
合成 N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]丙酰胺



如以上实施例 69 中所述使用 3-叔丁基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 444.3 (MH^+), R_t 3.47 分钟。

实施例 72

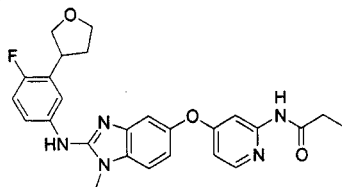
合成 N-[4-({2-[(4-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]丙酰胺



如以上实施例 69 中所述使用 4-叔丁基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 444.3 (MH^+), R_t 3.52 分钟。

实施例 73

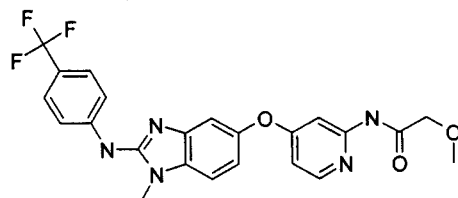
合成 N-[4-({2-[(4-氟-3-(四氢呋喃-3-基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]丙酰胺



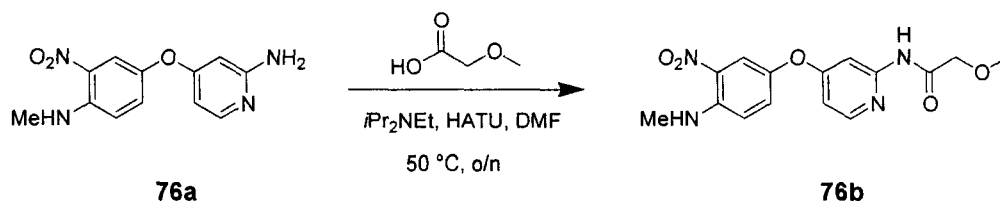
如以上实施例 69 中所述使用 3-(2-氟-5-异硫氰基-苯基)-四氢呋喃合成。LCMS m/z 476.3 (MH^+), R_t 2.73 分钟。

实施例 74

合成 2-甲氧基-N-[4-[(1-甲基-2-{4-(三氟甲基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}乙酰胺

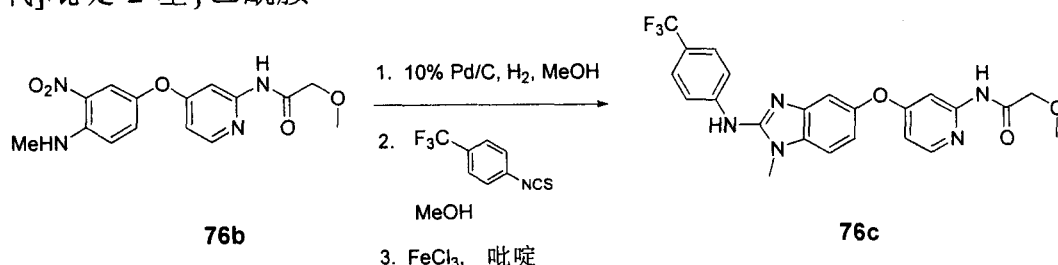


1.合成 2-甲氧基-N-[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-乙酰胺



向 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (6 当量)和干燥 DMF (8 mL)的溶液中加入甲氧基乙酸 (2 当量)。得到的溶液维持于室温 30 分钟, 在 30 分钟时加入 HATU (2.2 当量)并于室温继续搅拌 1 小时。加入 **76a** (1 当量), 密封烧瓶并将得到的溶液加热至 50 °C 过夜。粗产物在乙酸乙酯和水中分配, 分层并用乙酸乙酯 (3 ×)萃取水层。合并的有机部分用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 浓缩并将得到的残留物吸附到 SiO_2 上。经快速层析纯化(0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99, 2 : 98, 甲醇- CH_2Cl_2)得到 640 mg 为亮橙色固体的 **76b**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.67 (br s, 1 H), 8.15 (d, $J = 5.76$ Hz, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.965 (d, $J = 2.75$ Hz, 1 H), 7.807 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J = 2.75, 2.75$ Hz, 1 H), 6.916 (d, $J = 9.34$ Hz, 1 H), 6.63 (dd, $J = 2.47, 2.48$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.06 (d, $J = 5.22$ Hz, 3 H)。

2.合成 2-甲氧基-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺



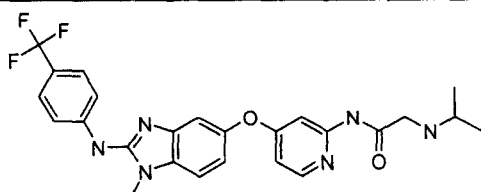
向甲氧基乙酰胺 **76b** (1 当量)和 10% Pd/C (10 mol %)的甲醇(4 mL)悬液中通以 H_2 , 得到的反应混合物在室温下维持于 H_2 气氛中 1 小时。过滤混合物并用乙酸乙酯和甲醇彻底洗涤剩余的固体。蒸发合并的有机部分得到 272 mg 为棕色残留物的苯二胺, 该物质可继续使用而无需进一步纯化。

上述二胺 (1 当量)溶解于甲醇 (2 mL)并加入 4-三氟甲基苯基硫代异氰酸酯 (1 当量)。反应维持 16 小时。向反应中加入吡啶 (3 当量), 再加入氯化铁 (1.1 当量)。得到的黑色反应混合物维持于室温 16 小时, 然后悬浮于饱和的 Na_2CO_3 水溶液中并用硅藻土过滤。剩余的固体用乙酸乙酯洗涤, 分配合并的滤液并分离。用乙酸乙酯(3 ×)萃取水性部分, 用盐水洗涤合并的有机部分,

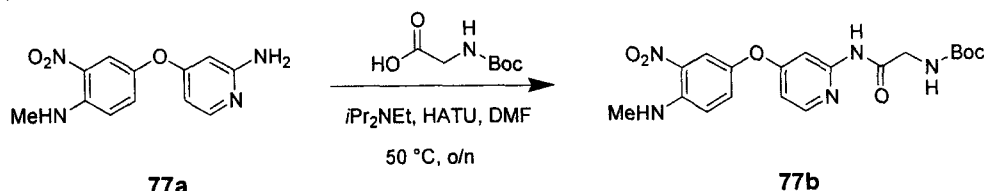
干燥(MgSO_4)并蒸发。经半制备型 HPLC 纯化得到为 TFA 盐的 **76c**。LCMS m/z 474.2 (MH^+), $t_R = 2.24$ 分钟。

实施例 75

合成 N~2~-异丙基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺

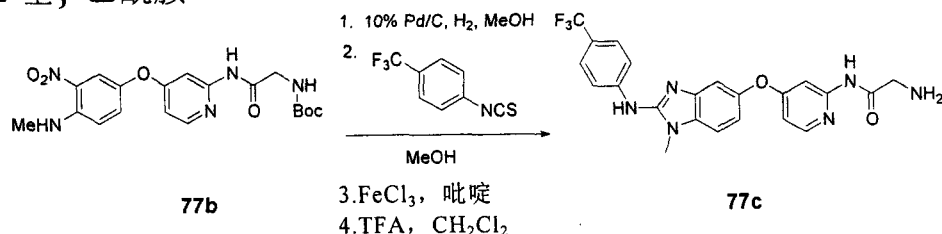


1.合成{[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基氨甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯



向 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4.5 当量)和干燥 DMF (75 mL)的溶液中加入叔丁氧羰基氨基乙酸 (1.5 当量)。得到的溶液维持于室温 30 分钟,在 30 分钟时加入 HATU (2 当量)并于室温继续搅拌 1 小时。加入 **77a** (1 当量),密封烧瓶并将得到的溶液加热至 50°C 过夜。粗产物在乙酸乙酯和水中分配,分层并用乙酸乙酯(3 $\times$)萃取水层。合并的有机部分用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),浓缩并将得到的残留物吸附到 SiO_2 上。经快速层析纯化(0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99, 2 : 98, 甲醇- CH_2Cl_2)得到 4.11 g 为亮橙色固体的 **77b**。

2.合成 2-氨基-N-{4-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基}-乙酰胺



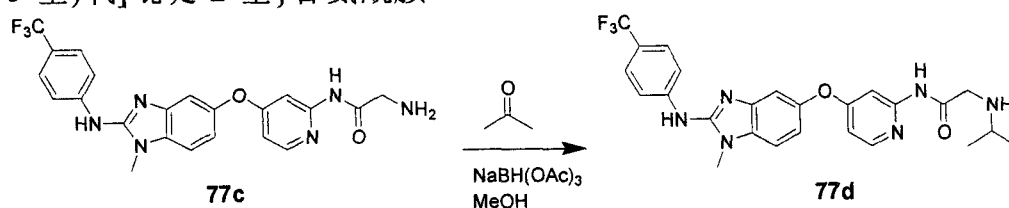
向 **77b** (1 当量)和 10% Pd/C (10 mol %)的甲醇(4 mL)悬液中通以 H_2 ,得到的反应混合物在室温下维持于 H_2 气氛中 1 小时。过滤混合物并用乙酸乙酯和甲醇彻底洗涤剩余的固体。蒸发合并的有机部分得到 380 mg 为棕色残留物的

苯二胺, 该物质可继续使用而无需进一步纯化。

上述二胺 (1 当量)溶解于甲醇 (2 mL)并加入 4-三氟甲基苯基硫代异氰酸酯 (1 当量)。反应维持 16 小时。向反应中加入吡啶 (3 当量), 再加入氯化铁 (1.1 当量)。得到的黑色反应混合物维持于室温 16 小时, 然后悬浮于饱和的 Na_2CO_3 水溶液中并用硅藻土过滤。剩余的固体用乙酸乙酯洗涤, 分配合并的滤液并分离。用乙酸乙酯(3 ×)萃取水性部分, 用盐水洗涤合并的有机部分, 干燥(MgSO_4)并蒸发。

上述甘氨酸-酰胺 (1 当量)溶解于 CH_2Cl_2 (1 mL)并加入三氟乙酸 (10 当量)。得到的溶液维持于室温 16 小时。浓缩粗产物, 然后用饱和的 Na_2CO_3 水溶液中和。用乙酸乙酯(3 ×)萃取水性部分, 合并的有机部分用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发得到 20 mg 为浅褐色半固体的 **77c**。

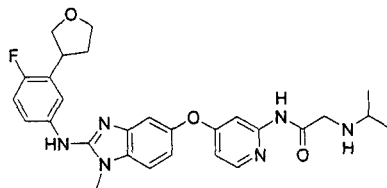
3.合成 N~2~-异丙基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺



77c (1 当量)和丙酮 (2 当量)的甲醇溶液 (100 μL)维持于室温 30 分钟。加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 当量), 得到的悬液继续搅拌 30 分钟。浓缩粗产物, 然后在乙酸乙酯和水之间分配, 分层并用乙酸乙酯萃取(3 ×)水层。用盐水洗涤合并的有机部分, 干燥(MgSO_4), 浓缩。得到的残留物溶解于 DMSO 并经半制备型 HPLC 纯化得到为 TFA 盐的 **77d**。LCMS m/z 499.1 (MH^+), t_R = 2.00 分钟。

实施例 76

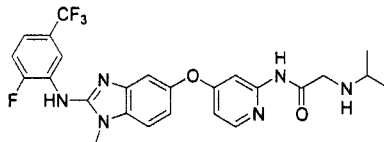
合成 N~1~-[4-({2-[(4-氟-3-四氢呋喃-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-N~2~-异丙基甘氨酸酰胺



如以上实施例 75 中所述使用 3-(2-氟-5-异硫氰基-苯基)-四氢呋喃合成。LCMS m/z 519.2 (MH^+), R_t 1.80 分钟。

实施例 77

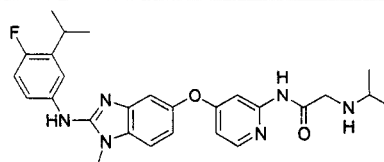
合成 N~1~-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-N~2~-异丙基甘氨酸酰胺



如以上实施例 75 中所述使用 2-氟-5-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 517.3 (MH^+), R_t 2.02 分钟。

实施例 78

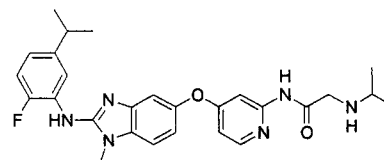
合成 N~1~-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-异丙基甘氨酸酰胺



如以上实施例 75 中所述使用 4-氟-3-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 491.2 (MH^+), R_t 2.05 分钟。

实施例 79

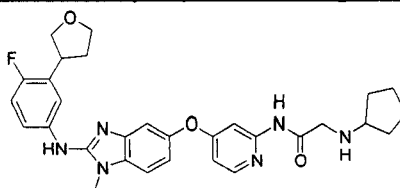
合成 N~1~-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-N~2~-异丙基甘氨酸酰胺



如以上实施例 75 中所述使用 2-氟-5-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 491.2 (MH^+), R_t 2.09 分钟。

实施例 80

合成 N~2~-环戊基-N~1~-[4-({2-[(4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]甘氨酸酰胺

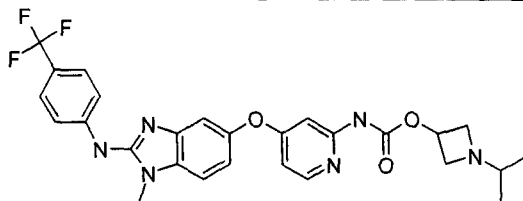


如以上实施例 75 中所述使用环丙酮和 3-(2-氟-5-异硫氰基-苯基)-四氢呋喃

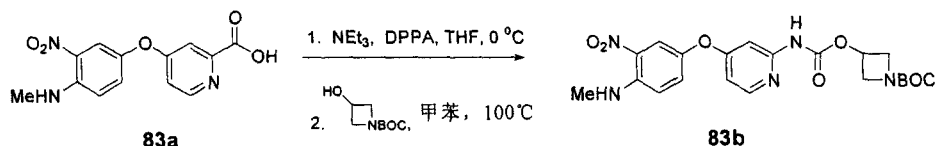
合成。LCMS m/z 545.1 (MH^+), R_t 2.86 分钟。

实施例 81

合成 1-异丙基氮杂环丁烷-3-基 4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基氨基甲酸酯



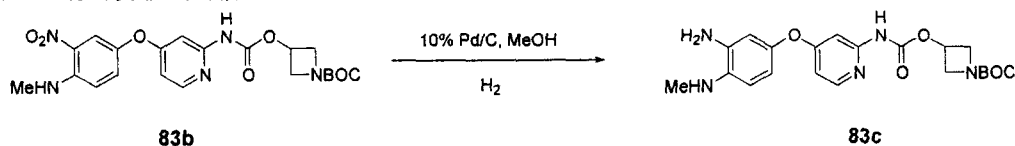
步骤 1: 合成 3-[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基氨基甲酰基氧]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



于 0°C 向酸 **1** (1 当量) 的干燥 THF (10 mL) 悬液中加入三乙胺 (3.0 当量), 得到的反应(体系)维持于 0°C 45 分钟以产生均匀的溶液。加入二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA, 1.1 当量), 将冷却槽置于可终止的关/开状态来维持反应(the reaction was maintained o/n allowing the cooling bath to expire)。浓缩反应混合物, 得到的残留物溶解于 CH_2Cl_2 。用饱和的 $NaHCO_3$ (3 ×) 洗涤有机部分并用 CH_2Cl_2 萃取合并的水相。干燥($MgSO_4$)合并的有机部分, 过滤并浓缩。剩余的残留物悬浮于甲苯中。向该混悬液中加入 *N*-BOC 氮杂环丁烷-2-醇 (1 当量), 反应混合物加热到 100°C 并在 100°C 保持 1 小时。然后使反应冷却至室温并浓缩。残留物溶解于 CH_2Cl_2 并用饱和的 Na_2CO_3 (3 ×) 洗涤。合并的水相用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机层用 Na_2CO_3 和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)并浓缩。粗制的残留物吸附到 SiO_2 上并经快速层析(9 : 1, 4 : 1, 2 : 1, 1 : 1 己烷-乙酸乙酯)纯化以提供 625 mg (70%) 为淡橙色固体的 **2**: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (br, s, 1 H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.06 (br dd, J = 5.0, 10.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J = 2.5, 6.0 Hz, 1 H), 5.18 (dddd, J = 4.4, 4.4, 6.9, 6.9 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, J = 0.8, 6.9, 10.1 Hz, 2 H), 3.94 (ddd, J = 0.8, 4.4, 10.1 Hz, 2 H), 3.07 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 1.43 (br s, 9 H)。

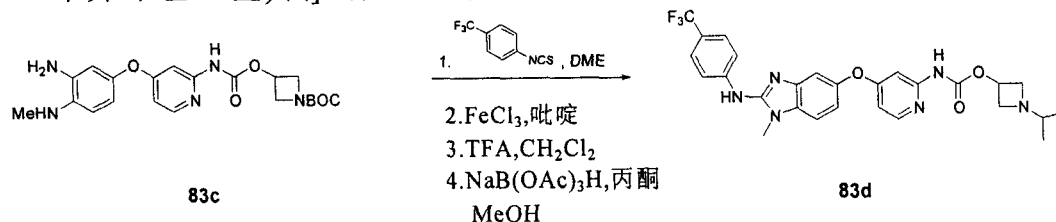
步骤 2: 合成 3-[4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-基氨基甲酰基氧]-氮

杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



硝基苯胺 **83b** (1 当量)的干燥 MeOH (8 mL)悬液吹氩气 20 分钟。一次性加入 10% Pd/C (0.1 当量), 用装有气囊的三通旋塞密封反应容器, 该气囊内充有氢气。用氢气吹扫反应混合物并将反应维持于室温 3 小时。经硅藻土过滤反应混合物, 浓缩滤液得到 474 mg (94%)为棕色残留物的 **83c**。该物质可继续使用而无需进一步纯化: LCMS m/z 430.3 (MH^+), $t_R = 2.07$ 分钟。

步骤 3: 1-异丙基氮杂环丁烷-3-基 4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基氨基甲酸酯



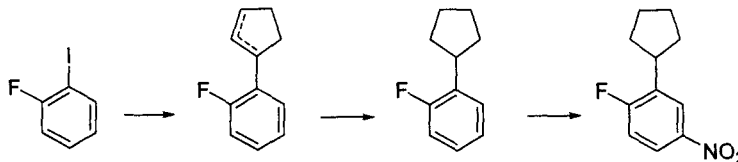
将 4-三氟甲基苯基硫异氰酸酯 (1.3 当量)加入二胺 **83c** (1 当量)的干燥 DME (10 mL)溶液中, 反应维持于室温 14 小时。加入吡啶 (3 当量)并将反应冷却至 0℃。一次性加入 $FeCl_3$ (1.2 当量), 得到的反应混合物维持于 0℃ 5 分钟, 然后再维持于室温 12 小时。浓缩反应混合物并用乙酸乙酯和饱和的 Na_2CO_3 分配。用硅藻土过滤反应混合物, 剩余的固体用乙酸乙酯洗涤。然后分配合并相并分离各相。用饱和的 Na_2CO_3 (3 ×)洗涤有机相, 用乙酸乙酯萃取合并的水部分。用盐水洗涤合并的有机部分, 干燥($MgSO_4$)并浓缩。粗制的残留物吸附到 SiO_2 上并经快速层析纯化(2 : 1 己烷-丙酮)。残留的物质溶解于 CH_2Cl_2 (4 mL), 用 TFA (1 mL)处理, 得到的反应混合物维持于室温 2 小时。浓缩反应混合物并用 CH_2Cl_2 和饱和的 Na_2CO_3 分配。用饱和的 Na_2CO_3 (3 ×)洗涤有机相, 用 CH_2Cl_2 (3 ×)萃取合并的水部分。干燥($MgSO_4$)合并的有机相并浓缩。得到的残留物溶解于 MeOH (2 mL)并用过量的丙酮和 $NaB(OAc)_3H$ 处理。反应维持于室温 14 小时然后浓缩。然后将残留物悬浮于乙酸乙酯中并用 0.5 N HCl 水溶液(3 ×)洗涤。加入 1 N NaOH 溶液将合并的酸性水相调节至碱性(pH = 8)。用乙酸乙酯 (3 ×)萃取得到的混浊水相, 干燥($MgSO_4$)合并的有机部分并浓缩。

得到的残留物经制备型 HPLC 进一步纯化并重建为单甲磺酸盐得到 72 mg 白色固体的 2: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 2.2$ 8.7 Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J = 2.2$, 5.9 Hz, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 4.50 (app dd, $J = 6.8$, 11.7 Hz, 2 H), 4.24 (app dd, $J = 4.9$, 11.7 Hz, 2 H), 3.49 (dddd, $J = 6.6$, 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H); LCMS m/z 541.1 (MH^+), $t_R = 2.03$ 分钟。

实施例 82

本实施例描述各种用于形成苯并咪唑环的中间体的合成

实施例 82a. 4-氟-3-环戊基-1-硝基苯



在装有搅拌子(stirbar)的钢制压力容器中, 将乙酸钠 (4 当量)、四丁基溴化铵 (1 当量)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.03 当量) 悬浮于 DMA (二甲基乙酰胺, 0.2M)中。氮气鼓泡 10 分钟, 然后加入 2-氟-1-碘苯 (1 当量)和环戊烯 (5 当量)。密封容器并于 140°C 加热 14 小时。然后该容器冷却至室温, 稀释(乙酸乙酯)内含物, 依次用水($2\times$)、 NaHCO_3 水溶液、 NaCl 水溶液洗涤, 然后以无水 K_2CO_3 干燥, 过滤并浓缩(strip)至油状物。层析(用含 3%乙酸乙酯的己烷在硅胶上层析)得到烯烃异构体混合物的淡绿色油状物(83%)。

在室温(RT)和 80 psig 下, 用钯碳 (0.5 克, 10%重量/重量)在甲醇(60 mL)中氢化, 将二者转化为单一的、挥发性的烷 2'氟苯基环戊烷。

2'氟苯基环戊烷的乙酸酐溶液(0.2 M)冷却至 -10°C 。加入硫酸(使达到 1% 体积/体积)。然后逐滴加入硝酸(1.15 当量)。加完后, 反应回复至室温。在室温维持 30 分钟后, TLC 显示反应完成。将混合物倒在冰上, 用乙酸乙酯萃取 ($2\times$)。合并的萃取液依次用水、 NaHCO_3 水溶液、 NaCl 水溶液洗涤, 然后用无水 K_2CO_3 干燥, 过滤并浓缩至油状物。快速层析(用含 3%乙酸乙酯的己烷在硅胶上层析)得到 4-氟-3-环戊基-1-硝基苯(48%产率)。

实施例 82b. 合成 1-叔丁基-4-氟苯

一钢制的容器(bomb)中装有 4-叔丁基苯胺(1 当量)和 70%溴化氢-吡啶(25 克/克苯胺)。然后在 5 分钟期间分批加入亚硝酸钠(1.5 当量)。得到的溶液于室温搅拌 1 小时,然后密封容器并于 85℃加热 1 小时。然后用水/冰猝灭反应溶液并用乙醚萃取。盐水洗涤有机相,用硫酸钠干燥并浓缩得到 1-叔丁基-4-氟苯。

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 1.22(9H, s), 7.07 (2H, t), 7.38 (2H, dd)

实施例 82c. 合成 4-叔丁基-1-氟-2-硝基苯

1-叔丁基-4-氟苯(1 当量)溶解于浓硫酸(1.65 M)并在冰/水浴中冷却至 0℃。然后以小批量加入硝酸钾(1 当量)使得反应温度不超过 7℃。加完后,再搅拌混合物 30 分钟,然后倒在冰/水上并用乙酸乙酯萃取。用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机相,硫酸钠干燥并浓缩。粗混合物用快速层析在二氧化硅上纯化。

(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)得到 4-叔丁基-1-氟-2-硝基苯。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3(9H, s), 7.2(1H, dd), 7.62(1H, ddd), 8.03(1H, dd)

实施例 82d. 合成 5-叔丁基-2-氟苯胺

向甲醇配制的 4-叔丁基-1-氟-2-硝基苯中加入催化量的钨碳(10%)。混合物在氢气气氛中于室温搅拌 1 小时。硅藻土过滤混合物并浓缩得到 5-叔丁基-2-氟苯胺。

MS: $\text{MH}^+ = 168$

实施例 82e. 合成 1-(2-氟-5-硝基苯基)乙酮

在一装有内部温度计的 3-颈烧瓶中加入硫酸并在冰/盐/水浴中冷却至-10℃。在 10 分钟期间内经加料漏斗逐滴加入硫酸配制的 2'-氟乙酰苯(1 当量)以产生 0.2 M 的溶液。然后以温度不超过 5℃的速度逐滴加入硫酸配制的硝酸(1.15 当量)。加完后,得到的溶液搅拌 30 分钟。将溶液倒在冰上并用乙酸乙酯萃取。用饱和的碳酸氢钠溶液、盐水洗涤有机相,硫酸钠干燥并浓缩。用快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)在二氧化硅上纯化粗产物得到 1-(2-氟-5-硝基苯基)乙酮。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.7(3H, s), 7.28(1H, t), 8.4(1H, m), 8.8(1H,

dd)

实施例 82f. 合成 1-氟-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯

甲苯配制的 KHMDS(1 当量)在氮气气氛中于-78℃在 5 分钟期间逐滴加入搅拌的溴化三苯基甲基膦(1.2 当量)的 THF 悬液中。加完后,暖至室温 5 分钟,然后再次冷却至-78℃。然后将 THF 配制的 1-(2-氟-5-硝基苯基)乙酮(1 当量)经套管在 10 分钟期间加入到冷的悬液中。然后使得到的混合物暖至室温并搅拌 1 小时。减压除去溶剂,然后加入环己烷并短暂加热混合物至回流,冷却至室温,过滤并浓缩滤液。用快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)在二氧化硅上纯化粗产物得到 1-氟-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2.15(3H, s), 5.25(2H, d), 7.19(1H, t), 8.1(1H, m), 8.2(1H, dd)

实施例 82g. 合成 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基环氧乙烷

1-氟-4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯(1 当量)在氮气气氛中溶解于二氯甲烷并使用冰/盐/水浴冷却至-10℃。然后逐滴加入二氯甲烷配制的 MCPBA (1.5 当量),得到的溶液暖至室温并搅拌 48 小时。用 10%亚硫酸钠猝灭反应溶液,用饱和的碳酸氢钠溶液中和,用二氯甲烷萃取。盐水洗涤有机相,硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)纯化得到 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基环氧乙烷。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.7(3H, s), 2.8(1H, d), 3.05(1H, d), 7.2(1H, t), 8.2(1H, m), 8.35(1H, dd)

实施例 82h. 合成 2-(2-氟-5-硝基苯基)丙醛

2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基环氧乙烷(1 当量)在氮气气氛中溶解于乙酸乙酯(1 mL)。于室温逐滴加入 BF_3 -醚合物(0.87 当量),加完后,溶液搅拌 1 小时。然后用水猝灭反应溶液,用乙酸乙酯萃取。盐水洗涤有机相,硫酸钠干燥并浓缩。采用快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)纯化粗产物得到 2-(2-氟-5-硝基苯基)丙醛。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.5(3H, d), 3.9(1H, c), 7.2(1H, t), 8.15(1H, dd), 8.21(1H, m), 9.7(1H, s)

实施例 82i. 合成 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基戊-4-烯醛

在氮气气氛中于室温依次向乙酸钡(0.1 当量)、三苯膦(0.2 当量)、氯化锂(1.0 当量)的 THF 溶液中加入 THF 配制的 2-(2-氟-5-硝基苯基)丙醛(1.1 当量)、烯丙醇(1.0 当量)、三乙胺(1.2 当量)和三乙基硼烷(2.4 当量)。溶液搅拌 2 小时。用饱和的碳酸氢钠溶液稀释混合物，用乙酸乙酯萃取。盐水洗涤有机相，硫酸钠干燥并浓缩。用快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)在二氧化硅上纯化粗产物得到 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基戊-4-烯醛。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.5(3H, s), 2.6-2.85(2H, m), 5.1(2H, m), 5.5(1H, m), 7.2(1H, t), 8.2(2H, m), 9.7(1H, d)

实施例 82j. 合成 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基丁-1,4-二醇

2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基戊-4-烯醛(1 当量)溶解于二氯甲烷 : 甲醇(3:1)并冷却至-78℃。然后在溶液中以臭氧鼓泡直至出现蓝色。溶液通以空气，然后加入硼氢化钠(5 当量)。得到的溶液暖至室温，用盐水稀释，二氯甲烷萃取。硫酸钠干燥有机相并浓缩得到 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基丁-1,4-二醇。产物直接用于下一步而无需再鉴定。

实施例 82k. 3-(2-氟-5-硝基苯基)-四氢-3-甲基呋喃

在氮气气氛中于 0℃向三苯基膦(2 当量)的二氯甲烷溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐(triflic anhydride) (1 当量)。15 分钟后，加入二氯甲烷配制的 2-(2-氟-5-硝基苯基)-2-甲基丁-1,4-二醇(1 当量)，然后加入碳酸钾(1 当量)。得到的混合物暖至室温，持续 5 小时。向混合物中加入水并用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤有机层，硫酸钠干燥并浓缩。采用快速层析(85%己烷 : 15%乙酸乙酯)在硅胶上纯化粗产物得到 3-(2-氟-5-硝基苯基)-四氢-3-甲基呋喃。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.45(3H, s), 2.2-2.4(2H, m), 3.85(1H, d), 3.9-4.05(3H, m), 7.2(1H, t), 8.15(2H, m)

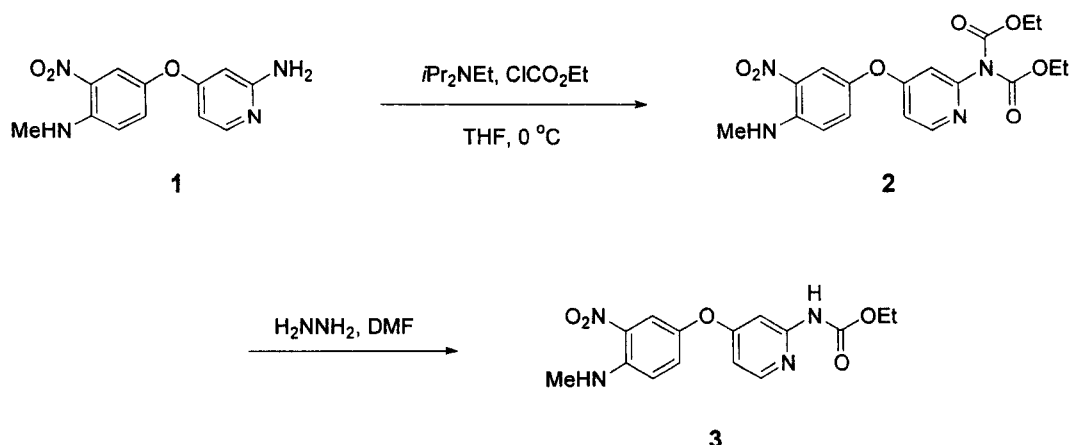
实施例 82l. 合成 4-氟-3-(四氢-3-甲基呋喃-3-基)苯胺

向甲醇配制的 3-(2-氟-5-硝基苯基)-四氢-3-甲基呋喃中加入催化量的钯碳(10%)。混合物在氢气气氛中于室温搅拌 1 小时。混合物经硅藻土过滤并浓缩得到 4-氟-3-(四氢-3-甲基呋喃-3-基)苯胺

MS: $\text{MH}^+ = 196$

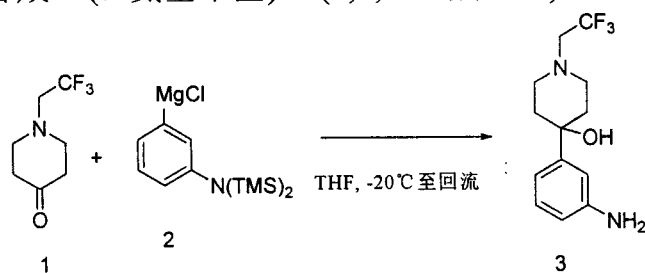
实施例 82m. 制备[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸乙

酯



氯甲酸乙酯(2 当量)于 0℃加入搅拌中的苯胺 **1** (1 当量)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2 当量)的干燥 THF(14 mL)溶液中。反应在 2 小时期间暖至室温。浓缩反应混合物,得到的残留物溶解于乙酸乙酯。用饱和的 NaHCO_3 (3 $\times$)水溶液洗涤有机相,合并的水性部分用乙酸乙酯萃取。浓缩合并的有机部分得到为橙色残留物的 **2**。残留物溶解于 DMF (20 mL),加入一水合肼(1 当量),得到的反应混合物维持于室温 14 小时。减少反应体积,剩下的溶液在乙酸乙酯和水之间分配。分层并用乙酸乙酯(3 $\times$)萃取水相。浓缩合并的有机相得到为橙色固体的 **3**,该物质可继续使用而无需进一步纯化: LCMS m/z 333.3 (MH^+), $t_R = 2.29$ 分钟。

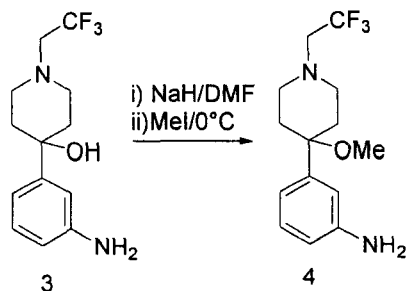
实施例 82n. 合成 4-(3-氨基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-醇(3)



配制为 1M 干燥 THF 溶液的 1 当量已知化合物 **1**(WO 9521452)在氩气气氛中冷却至 -20℃。然后用注射器逐滴加入配制为 2M THF 溶液的 1.1 当量格利雅化合物 **2**(Aldrich)。反应于 -20℃搅拌 20 分钟,暖至室温然后短暂回流。

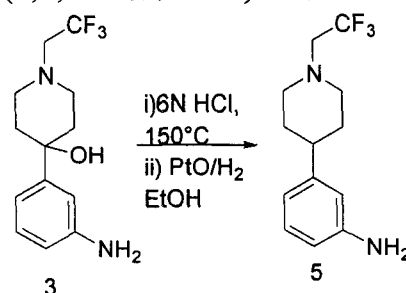
然后将溶液在冰浴中冷却并小心加入过量的稀盐酸。加入碳酸氢钠水溶液调节 $\text{pH} > 7$ 并用乙酸乙酯萃取产物。真空除去有机溶剂得到残留物,残留物经硅胶柱层析(含 30%乙酸乙酯的己烷)纯化。化合物 **3** 从己烷/乙酸乙酯溶液中经重结晶进一步纯化得到清澈的油状物,产率为 75%。LCMS m/z 275.3 (MH^+)。

实施例 82o. 合成 3-[4-甲氧基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-苯基胺



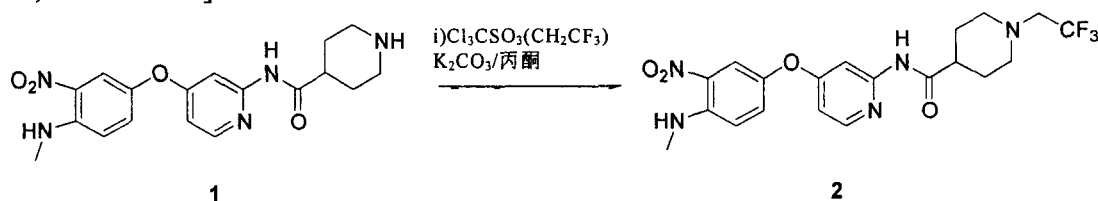
于室温向化合物 3(1 当量)的 1M 的干燥 DMF 溶液中加入 1.1 当量的氢氧化钠。该溶液反应 30 分钟。然后将溶液冷却至 0℃并加入 1.1 当量的甲基碘。然后使反应缓慢暖至室温，暖至室温后加水。用乙酸乙酯萃取产物，水洗涤，硫酸镁干燥并除去溶剂得到纯度足够的化合物 4。LCMS m/z 289.3 (MH^+)。

实施例 82p. 合成 3-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-苯基胺



化合物 3 在 6N HCl 溶液中用微波反应器加热至 150℃，持续 5 分钟。中和溶液并用乙酸乙酯萃取。除去溶剂后，中间体溶解于乙醇并在氢气气氛中用 PtO 还原。经硅藻土过滤除去催化剂并蒸发掉乙醇得到化合物 5。

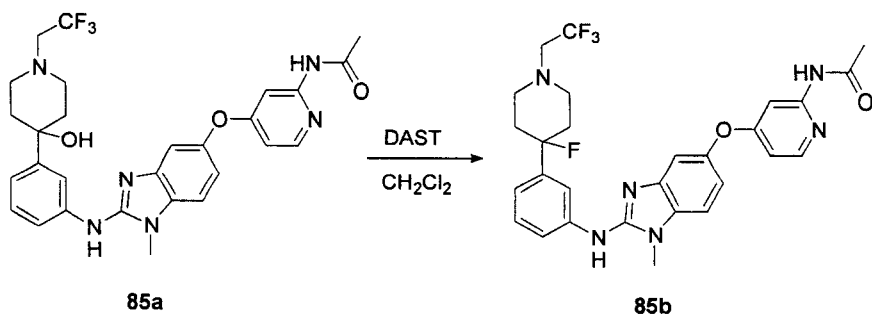
实施例 82q. 合成 1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-羧酸[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-酰胺



向 1 当量的化合物 1 的 1M 丙酮溶液和 4 当量的碳酸钾中加入 1 当量的 2,2,2-三氟甲基三氯甲磺酸酯。溶液短暂回流，冷却，除去溶剂并使残留物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机相，硫酸镁干燥，蒸发掉溶剂得到 2。

实施例 83

合成 N-(4-{[2-({3-[4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)乙酰胺



化合物 **85a** (1 当量)在氩气中溶解于二氯甲烷得到 1M 的溶液。然后加入 1 当量的 DAST (Aldrich), 溶液反应 1 小时。

加水, 分离各相并真空除去有机溶剂。残留物经硅胶柱层析(5% MeOH/DCM)纯化得到接近定量产率的化合物 **85b**。LCMS m/z 557.5 (MH^+), R_t 1.61 分钟。

实施例 84-515

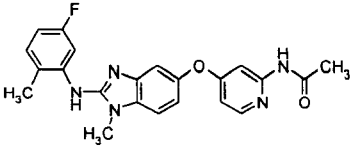
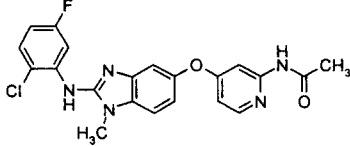
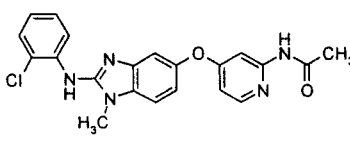
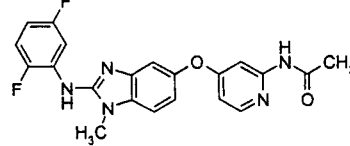
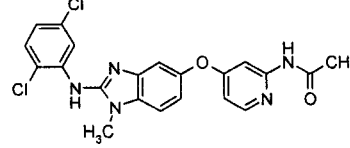
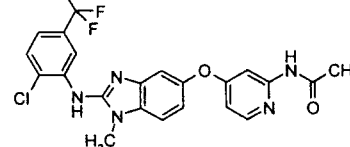
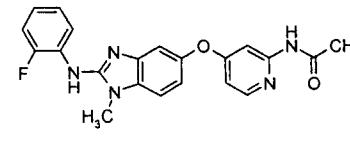
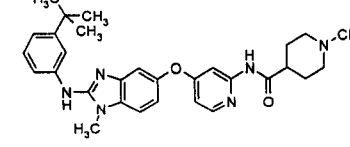
下表 1 中的化合物(实施例 84-515)根据类似于实施例 1-83 中所述的方法合成。

表 1

实施例	结构	化合物名	MH^+
84		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
85		N-[4-((2-((4-氟苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	392.4
86		N-[4-((2-((3-乙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
87		N-[4-((2-((2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	460.4

实施例	结构	化合物名	MH+
88		N-[4-({2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
89		N-[4-({1-甲基-2-[(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	458.4
90		N-[4-({2-[(4-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	430.5
91		N-[4-({2-[(4-异丙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
92		N-[4-({2-[(4-氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	408.9
93		N-[4-({2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	476.9
94		N-[4-({2-[(4-异丙基-3-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	430.5
95		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	465

实施例	结构	化合物名	MH+
96		N-[4-({2-[(4-氯-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	491
97		N-[4-({2-[(4-溴-3-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	467.3
98		N-[4-({2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	453.3
99		N-[4-({1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	442.4
100		N-[4-({2-[(4-氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	478
101		N-[4-({2-[(4-氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	492
102		N-[4-({2-[(4-氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]异烟酰胺	471.9
103		N-[4-({2-[(5-氯-2-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	426.8

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
104		N-[4-({2-[(5-氟-2-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	406.4
105		N-[4-({2-[(2-氯-5-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	426.8
106		N-[4-({2-[(2-氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	408.9
107		N-[4-({2-[(2,5-二氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	410.4
108		N-[4-({2-[(2,5-二氯苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	443.3
109		N-[4-({2-[(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	476.9
110		N-[4-({2-[(2-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	392.4
111		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基-哌啶-4-羧酰胺	513.7

实施例	结构	化合物名	MH+
112		N-[4-({2-[(4-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	475.5
113		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	499.6
114		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	548.1
115		N-[4-[(1-甲基-2-[(3-(三氟甲基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺	442.4
116		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	499.6
117		N-[4-[(2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	543.5
118		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	485.6
119		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	534.1

实施例	结构	化合物名	MH+
120		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	520
121		N-[4-[(1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	511.5
122		N-[4-({2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	546
123		N-[4-({2-[(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	546
124		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基-哌啶-4-羧酰胺	541.7
125		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-乙基-哌啶-4-羧酰胺	527.7
126		1-乙基-N-[4-({2-[(3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	513.7
127		1-乙基-N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	531.6

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
128		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	548.1
129		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	562.1
130		1-乙基-N-[4-[(1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	539.6
131		N-[4-({2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	574
132		1-异丙基-N-[4-({2-[(3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	527.7
133		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	545.7
134		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	562.1
135		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	576.2

实施例	结构	化合物名	MH+
136		N-{4-[(2-{[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	574
137		N-[4-[(2-{[3-异丙基苯基]-氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	513.7
138		N-[4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	527.7
139		N-[4-[(2-{[4-氟-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	531.6
140		N-[4-[(2-{[4-氯-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	548.1
141		N-[4-[(2-{[3-叔丁基-4-氯-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	562.1
142		N-[4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-哌啶-4-基丙酰胺	574
143		N-{4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	560

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
144		N-[4-[(2-[(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	560
145		N-[4-[(2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	485.6
146		N-[4-[(2-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	543.5
147		N-[4-[(2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-(1-甲基-哌啶-4-基)丙酰胺	541.7
148		N-[4-[(2-[(3-异丙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-(1-甲基-哌啶-4-基)丙酰胺	527.7
149		N-[4-[(2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙酰胺	545.7
150		N-[4-[(2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙酰胺	562.1
151		N-[4-[(2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙酰胺	576.2

实施例	结构	化合物名	MH+
152		N-{4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-3-(1-甲基哌啶-4-基)-丙酰胺	588
153		N-[4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基-乙基)哌啶-4-羧酰胺	557.7
154		N-[4-[(2-{[3-异丙基苯基]-氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基-乙基)哌啶-4-羧酰胺	543.7
155		N-[4-[(2-{[4-氟-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺	561.7
156		N-[4-[(2-{[4-氯-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺	578.1
157		N-[4-[(2-{[3-叔丁基-4-氯-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺	592.2
158		N-[4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-羧酰胺	604
159		N-[4-[(2-{[3-叔丁基-4-氯-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-1-(2-羟基乙基)哌啶-4-羧酰胺	578.1

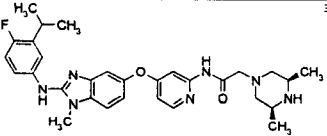
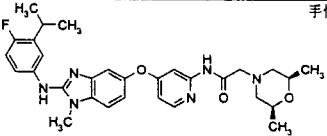
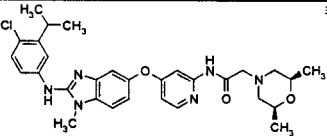
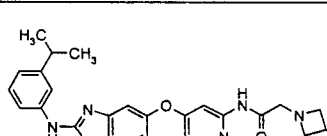
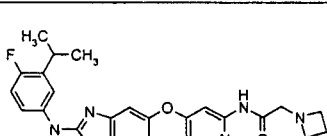
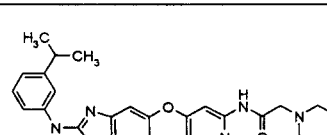
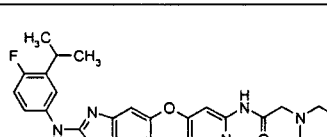
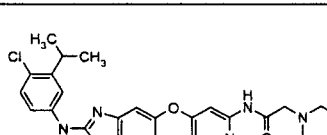
实施例	结构	化合物名	MH+
160		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	543.7
161		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	529.7
162		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	547.6
163		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	564.1
164		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	578.1
165		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-(2-羟基-乙基)哌啶-4-羧酰胺	543.7
166		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-(2-羟基-乙基)哌啶-4-羧酰胺	547.6
167		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-3-(1-异丙基-哌啶-4-基)丙酰胺	555.7

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
168		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-3-(1-异丙基哌啶-4-基)-丙酰胺	604.2
169		N~1~-4-((2-((3-叔丁基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-N~2~-甲基-甘氨酸酰胺	459.6
170		N~1~-4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-N~2~-甲基甘氨酸酰胺	463.5
171		N~1~-4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-N~2~-甲基甘氨酸酰胺	463.5
172		N~2~-甲基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺	471.5
173		1-异丙基-N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺	553.6
174		N-[4-((2-((2,5-二氟苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)乙酰胺	536.6
175		2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-N-[4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)-苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺	568.6

实施例	结构	化合物名	MH+
176		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酰胺	603.1
177		N-[4-[(2-{[2-氟苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-吡啶-2-基]-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)乙酰胺	518.6
178		N~2~-甲基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺	471.5
179		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺	602.6
180		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	589
181		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺	619.1
182		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺	605
183		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-(2-甲氧基乙基)哌嗪-4-羧酰胺	604

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
184		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	514.6
185		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	528.7
186		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	549.1
187		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	563.1
188		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	532.6
189		2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)-苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	540.6
190		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	485.6
191		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	503.6

实施例	结构	化合物名	MH+
192		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	534.1
193		N-[4-((2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	529.5
194		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	520
195		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	499.6
196		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-[4-((2-((3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	529.7
197		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]乙酰胺	543.7
198		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-[4-((2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	573.6
199		2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-[4-((2-((3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	528.7

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
200		2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	546.7
201		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	547.6
202		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]乙酰胺	564.1
203		2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	487.6
204		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-乙酰胺	505.6
205		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-哌嗪-1-基乙酰胺	500.6
206		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-哌嗪-1-基乙酰胺	518.6
207		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-哌嗪-1-基乙酰胺	535.1

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
208		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌嗪-1-基乙酰胺	514.6
209		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌嗪-1-基乙酰胺	549.1
210		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺	499.6
211		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺	517.6
212		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺	534.1
213		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺	513.7
214		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)乙酰胺	542.7
215		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	560.7

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
216		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酰胺	577.1
217		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酰胺	556.7
218		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	591.2
219		N-[4-((2-((2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙酰胺	586.6
220		N-[4-((2-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	603.1
221		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-[4-((2-((3-异丙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	528.7
222		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	563.1
223		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	542.7

实施例	结构	化合物名	MH+
224		N-[4-((2-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	589
225		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	546.7
226		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	577.1
227		N-[4-((2-((3-异丙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	501.6
228		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	519.6
229		N-[4-((2-((4-氯-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	536
230		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	515.6
231		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	550.1

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
232		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-吗啉-4-基乙酰胺	545.5
233		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	555.6
234		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	571.6
235		2-氮杂环丁烷-1-基-N-{4-[(2-{[4-氟-3-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	489.6
236		2-氮杂环丁烷-1-基-N-{4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	485.6
237		2-氮杂环丁烷-1-基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}乙酰胺	515.5
238		2-氮杂环丁烷-1-基-N-{4-[(2-{[2-氟-5-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	489.6
239		2-氮杂环丁烷-1-基-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}乙酰胺	513.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
240		N-[4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	503.6
241		N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	511.5
242		N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	527.5
243		2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲氧基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	568.6
244		2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲氧基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	584.6
245		N-[4-((2-((2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙酰胺	558.5
246		N-[4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙酰胺	532.6
247		2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	540.6

实施例	结构	化合物名	MH+
248		2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)-苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	556.6
249		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)-苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	554.6
250		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)-苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	570.6
251		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲氧基)-苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	554.6
252		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(1H-咪唑-1-基)乙酰胺	526.5
253		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-哌啶-1-基乙酰胺	543.5
254		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺	572.6
255		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺	527.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
256		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺	543.9
257		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙酰胺	575
258		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-乙酰胺	589
259		2-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-乙酰胺	586.6
260		N-{4-[(2-{[2-氯-5-(三氟-甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	546
261		N-{4-[(2-{[4-氯-3-(2-氟-吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}乙酰胺	503.9
262		N-[4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-基]乙酰胺	433.5
263		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-{4-[(2-{[2-氟-5-吡啶-3-基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	581.7

实施例	结构	化合物名	MH+
264		N-[4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	434.5
265		N-[4-((2-((2-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	571.6
266		N-[4-((2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	571.6
267		哌啶-4-基 4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸酯	547.6
268		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吗啉-4-基乙酰胺	519.6
269		(2S)-N-[4-((2-((3-叔丁基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]哌啶-2-羧酰胺	499.6
270		(2S)-N-[4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]哌啶-2-羧酰胺	503.6
271		N-[4-((2-((2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	538.6

实施例	结构	化合物名	MH+
272		N-[4-({2-[(2,4-二氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	521.6
273		N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]环丙烷羧酰胺	495.5
274		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	581.7
275		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	581.7
276		N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-[(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基]乙酰胺	568.6
277		N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]环丙烷羧酰胺	495.5
278		N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙酰胺	582.6
279		2-[(2R,4R)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-基]-N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	552.6

实施例	结构	化合物名	MH+
280		N-[4-((2-((2-氟-5-吡啶-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	469.5
281		N-[4-((2-((3-叔丁基-4-氟-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	517.6
282		N-[4-((2-((5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-吡咯烷-1-基乙酰胺	517.6
283		(2S)-N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]哌啶-2-羧酰胺	503.6
284		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙酰胺	517.6
285		N-[4-((2-((2-氟-5-吡啶-4-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-乙酰胺	582.6
286		2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-((3-(三氟甲基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	555.6
287		2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	555.6

实施例	结构	化合物名	MH+
288		N-[4-({2-[(2-氟-5-吡啶-4-基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-乙酰胺	554.6
289		2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-({1-甲基-2-[(3-(三氟甲基)-苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	527.5
290		N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-乙酰胺	533.6
291		2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-({1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)-苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	527.5
292		2-甲氧基-N-[4-({1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)硫]苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	504.5
293		N-[4-({2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙酰胺	432.5
294		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙酰胺	460.5
295		N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-甲氧基乙酰胺	490.4

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
296		N-[4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-甲氧基乙酰胺	492.5
297		N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-3-羧酰胺	498.5
298		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-3-羧酰胺	490.5
299		N-[4-((2-((4-乙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-吡啶-2-基]四氢呋喃-3-羧酰胺	458.5
300		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基]四氢呋喃-3-羧酰胺	486.6
301		N-[4-((2-((2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-3-羧酰胺	516.5
302		N-[4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]四氢呋喃-3-羧酰胺	518.6
303		N-[4-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-2-羧酰胺	498.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
304		N-[4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-2-羧酰胺	490.5
305		N-[4-((2-((4-乙基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-吡啶-2-基]四氢呋喃-2-羧酰胺	458.5
306		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基]四氢呋喃-2-羧酰胺	486.6
307		N-[4-((2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-2-羧酰胺	516.5
308		N-[4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]四氢呋喃-2-羧酰胺	518.6
309		N-[4-((1-甲基-2-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢呋喃-2-羧酰胺	498.5
310		N-(4-([1-甲基-2-([4-([三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基)四氢呋喃-2-羧酰胺	530.5
311		N-[4-((2-((4-溴苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-吡啶-2-基]四氢呋喃-2-羧酰胺	509.4

实施例	结构	化合物名	MH+
312		N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-四氢呋喃-2-羧酰胺	514.5
313		N~2~,N~2~-二甲基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺	501.5
314		N~1~-{4-[(2-[(4-氟-3-异丙基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺	477.6
315		N~2~,N~2~-二甲基-N~1~-{4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}甘氨酸酰胺	485.5
316		N~1~-{4-[(2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺	503.5
317		N~1~-{4-[(2-[(3-叔丁基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺	473.6
318		N~1~-{4-[(2-[(4-乙基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺	445.5
319		N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-吡咯烷-3-羧酰胺	497.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
320		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-吡咯烷-3-羧酰胺	515.5
321		N-{4-[(2-{[4-氟-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-吡咯烷-3-羧酰胺	489.6
322		N-{4-[(2-{[4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}吡咯烷-3-羧酰胺	517.6
323		N-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-吡咯烷-3-羧酰胺	497.5
324		N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-哌啶-3-羧酰胺	511.5
325		N-{4-[(2-{[2-氟-5-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-吡咯烷-3-羧酰胺	489.6
326		N-{4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酰胺	512.5
327		N-{4-[(2-{[4-氟-3-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酰胺	504.6

实施例	结构	化合物名	MH+
328		N-[4-((2-((2-氟-5-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢-2H-吡喃-4-羧酰胺	504.6
329		N-[4-((2-((2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢-2H-吡喃-4-羧酰胺	530.5
330		N-[4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-四氢-2H-吡喃-4-羧酰胺	500.6
331		N-[4-((2-((4-氯-3-(3-呋喃基)-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	474.9
332		N~1~-4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]甘氨酸酰胺	477.5
333		N~1~-4-((2-((3-叔丁基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]甘氨酸酰胺	445.5
334		N~1~-4-((2-((4-溴苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]甘氨酸酰胺	468.3
335		N~1~-4-((1-甲基-2-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]甘氨酸酰胺	457.4

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
336		N~1~{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-甘氨酸	473.4
337		N~1~{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-甘氨酸	457.4
338		N~1~{4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-甘氨酸	475.4
339		N~1~{4-[(2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}甘氨酸	417.5
340		N~1~{4-[(2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-甘氨酸	449.5
341		N~1~{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-L-丙氨酸	471.5
342		N~1~{4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-L-丙氨酸	471.5
343		N~1~{4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-L-丙氨酸	489.4

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
344		N~1~-4-((2-((4-溴苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺	496.4
345		N~1~-4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-N~2~,N~2~-二甲基-甘氨酸酰胺	505.6
346		N~2~,N~2~-二甲基-N~1~-4-((2-((1-甲基-2-((4-(三氟甲基)-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基)甘氨酸酰胺	485.5
347		N~4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-L-脯氨酸酰胺	485.6
348		N~4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-L-脯氨酸酰胺	517.6
349		N~4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-异丙基吡咯烷-3-羧酰胺	531.6
350		2-(苄氧基)-N~4-((2-((3-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	536.6
351		2-(苄氧基)-N~4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	568.6

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
352		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-羟基乙酰胺	446.5
353		2-羟基-N-[4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基]-乙酰胺	458.4
354		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰胺	504.6
355		N-[4-({2-[(4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰胺	536.6
356		3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基-N-[4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基]-丙酰胺	516.5
357		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰胺	508.6
358		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-环丙烷羧酰胺	460.5
359		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-环丙烷羧酰胺	460.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
360		N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-环丙烷羧酰胺	468.4
361		N-[4-[(2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基]环丙烷-羧酰胺	456.6
362		1-异丙基-N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}哌啶-3-羧酰胺	553.6
363		1-异丙基-N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}吡咯烷-3-羧酰胺	539.6
364		(3S)-N-{4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}-1-(2-羟基-乙基)吡咯烷-3-羧酰胺	559.5
365		4-[(2-[(3-叔丁基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯	488.6
366		4-[(2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基-氨基甲酸甲酯	450.5
367		4-[(2-[(3-叔丁基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	446.5

实施例	结构	化合物名	MH+
368		4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	478.5
369		4-((2-((4-溴苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	469.3
370		4-[[1-甲基-2-((3-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基-氨基甲酸甲酯	490.5
371		4-((2-((4-乙基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯	418.5
372		4-[[1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基-氨基甲酸甲酯	458.4
373		4-((2-((3-叔丁基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯	460.5
374		4-((2-((4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯	492.5
375		4-((2-((4-氟-3-异丙基-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基-氨基甲酸乙酯	464.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
376		4-((2-[(4-溴苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯	483.3
377		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基氨基甲酸乙酯	432.5
378		4-((2-[(3-叔丁基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基-氨基甲酸哌啶-4-基酯	515.6
379		4-((2-[(4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基氨基甲酸哌啶-4-基酯	547.6
380		4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基氨基甲酸哌啶-4-基酯	527.5
381		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基氨基甲酸哌啶-4-基酯	519.6
382		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基氨基甲酸哌啶-4-基酯	527.5
383		4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基氨基甲酸哌啶-4-基酯	545.5

实施例	结构	化合物名	MH+
384		4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基氨基甲酸 1-异丙基氮杂环丁烷-3-基酯	533.6
385		N-{4-[(2-[(4-氯-3-(3-甲基-四氢呋喃-3-基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}乙酰胺	493
386		N-[4-({2-[(3-异丙基-4-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	430.5
387		N-[4-({2-[(3-环戊基-4-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	460.5
388		N-[4-[(1-甲基-2-[(3-(五氟乙基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]-乙酰胺	492.4
389		N-{4-[(2-[(4-氟-3-(3-甲基-四氢呋喃-3-基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}乙酰胺	476.5
390		N-{4-[(1-甲基-2-[(4-(五氟-乙基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-乙酰胺	492.4
391		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	517.6

实施例	结构	化合物名	MH+
392		1-甲基-N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(五氟乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺	575.6
393		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	562.1
394		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酰胺	503.6
395		N-{4-[(1-甲基-2-[[4-(五氟乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基}哌啶-4-羧酰胺	561.5
396		N-[4-({2-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)哌啶-4-羧酰胺	529.5
397		N-[4-({2-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)-乙酰胺	460.4
398		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酰胺	585.6
399		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-基)-N-甲基乙酰胺	448.5

实施例	结构	化合物名	MH+
400		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	503.6
401		1-乙基-N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]哌啶-4-羧酰胺	531.6
402		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	560.7
403		2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	546.7
404		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	434.5
405		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-4-吗啉-4-基丁酰胺	547.6
406		N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-甲基哌啶-4-羧酰胺	517.6
407		2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	547.6

实施例	结构	化合物名	MH+
408		N-{4-[(2-{[4-氟-3-(3-甲基-四氢呋喃-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基-哌啶-4-羧酰胺	587.7
409		N-{4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	589.6
410		N-{4-[(2-{[2-氟-5-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	545.7
411		N~1~{4-[(2-{[4-氟-3-(3-甲基-四氢呋喃-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸	519.6
412		N~1~{4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸	521.5
413		N~1~{4-[(2-{[2-氟-5-异丙基-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸	477.6
414		N-{4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-乙酰胺	478.4
415		N-{4-[(2-{[2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-乙基哌啶-4-羧酰胺	575.6

实施例	结构	化合物名	MH+
416		N~1~{4-[(2-[(4-氟-3-(3-甲基-四氢咪唑-3-基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基}甘氨酸胺	491.5
417		N~1~{4-[(2-[(2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-吡啶-2-基}甘氨酸胺	493.4
418		N~1~{4-[(2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-甘氨酸胺	449.5
419		N-[4-((2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	574.7
420		N-[4-((2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	448.5
421		N-[4-((2-[(3-叔丁基-4-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-乙酰胺	448.5
422		N-[4-((2-[(3-叔丁基-4-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-乙酰胺	574.7
423		N-[4-((2-[(3-叔丁基-4-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	559.7

实施例	结构	化合物名	MH+
424		N-[4-((2-((5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	559.7
425		N-{4-[(2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-异丙基哌啶-1-基)-乙酰胺	586.6
426		N-{4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-乙酰胺	572.6
427		N-{4-[(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]乙酰胺	588.6
428		N-{4-[(2-[[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-异丙基哌啶-1-基)-乙酰胺	586.6
429		N-{4-[(2-[[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	571.6
430		N-{4-[(2-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	571.6
431		N-[4-((2-((5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]-1-(2-羟基乙基)哌啶-4-羧酰胺	561.7

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
432		N-{4-[(2-{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	589
433		N-{4-[(2-{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1-异丙基哌啶-4-羧酰胺	588
434		N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氯-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺	577.1
435		N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺	576.7
436		N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺	590.7
437		N-(4-{[2-({3-[4-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基)-乙酰胺	555.5
438		N-(4-{[2-({3-[4-甲氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基)-乙酰胺	569.5
439		N-(4-{[1-甲基-2-({3-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基)乙酰胺	539.6

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
440		N-{4-[(1-甲基-2-{[3-(1-甲基-哌啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	471.6
441		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-(2,2,2-三氟-乙基)哌啶-4-羧酰胺	581.7
442		N-[4-({2-[(4-氟-3-四氢-2H-吡喃-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基}乙酰胺	476.3
443		N-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟-甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}乙酰胺	458.3
444		N-[4-({1-甲基-2-[(3-四氢-2H-吡喃-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基}乙酰胺	458.3
445		(3R)-1-异丙基-N-[4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基]吡咯烷-3-羧酰胺	359.6
446		(3R)-N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基吡咯烷-3-羧酰胺	531.2
447		(3R)-N-[4-({2-[(2-氟-5-异丙基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基吡咯烷-3-羧酰胺	531.2

实施例	结构	化合物名	MH+
448		(3R)-N-[4-({2-[(5-叔丁基-2-氟-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基吡咯烷-3-羧酰胺	545.2
449		(3R)-N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基吡咯烷-3-羧酰胺	557.1
450		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)-氨基]喹啉-6-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	427.5
451		N-[4-({2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	485.9
452		N-[4-({1-甲基-2-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	472.6
453		N-[4-({1-甲基-2-[[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	459.5
454		N-[4-({2-[[5-(2-氯吡啶-3-基)-2-氟苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	503.9
455		N-[4-({2-[[4-氯-3-(2-氯吡啶-3-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	520.4

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
456		N-[4-({2-[(3-异丙基苯基)-氨基]-1,3-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]乙酰胺	403.5
457		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-4-甲基哌嗪-1-羧酰胺	514.6
458		N-[4-({2-[(3-叔丁基-4-氯-苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-4-甲基哌嗪-1-羧酰胺	549.1
459		N-[4-({2-[(4-氯-3-异丙基-苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-4-甲基哌嗪-1-羧酰胺	535.1
460		N-[4-({2-[(4-氟-3-异丙基-苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-4-甲基哌嗪-1-羧酰胺	518.6
461		N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)-苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-4-甲基哌嗪-1-羧酰胺	544.5
462		N-[4-({2-[(3-叔丁基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]吡咯烷-3-羧酰胺	485.6
463		N-[4-({2-[(4-乙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-氧)吡啶-2-基]-1-异丙基-哌啶-4-羧酰胺	513.7

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
464		N-[4-({2-[(4-氟苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基-哌啶-4-羧酰胺	503.6
465		N-[4-({2-[(2,4-二氟-5-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)乙酰胺	578.7
466		N-[4-({2-[(3-叔丁基异噁唑-5-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	421.5
467		N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-(1H-吡咯-1-基)乙酰胺	525.5
468		N-[4-({2-[(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-(2-羟基-乙基)哌啶-4-羧酰胺	590.0
469	 手性	N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-2-[(3R)-3-羟基-吡咯烷-1-基]乙酰胺	545.5
470		N-[4-({2-[(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]-1-异丙基-哌啶-4-羧酰胺	588.0
471	 手性	2-[(3R)-3-(二甲基氨基)-吡咯烷-1-基]-N-[4-({2-[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	572.6

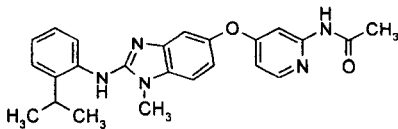
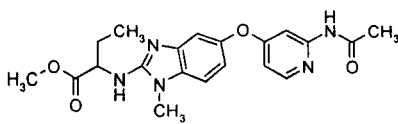
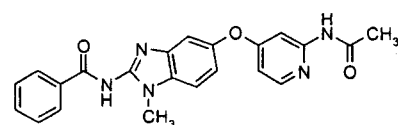
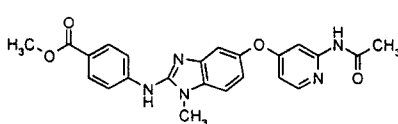
实施例	结构	化合物名	MH+
472		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-吡啶-2-基}-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-乙酰胺	594.5
473		N-{4-[(2-{[5-叔丁基-2-氟-苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺	561.7
474		N-{4-[(2-{[3-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺	487.6
475		N-{4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺	487.6
476		N-{4-[(2-{[4-叔丁基苯基]-氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-乙酰胺	515.6
477		1-乙基-4-[2-{[4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-氧]吡啶-2-基]氨基}-2-氧代乙基]-1-羟基哌嗪-1-鎓	589.6
478		N-{4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-吡啶-2-基}-2-哌嗪-1-基)-乙酰胺	544.5
479		N-(4-{[2-(环己基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基)乙酰胺	380.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
480		N-[4-({1-甲基-2-[(1-苯基-乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
481		N-[4-([2-(2,4,6-三甲基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
482		N-[4-({2-[(2,3-二甲基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
483		N-[4-({2-[(2-呋喃基甲基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	378.4
484		N-[4-({2-[(3,4-二甲氧基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	434.5
485		N-[4-([2-(1,1'-联苯-2-基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	450.5
486		N-[4-([2-([2-(4-氯苯基)-乙基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	436.9
487		N-[4-([2-(异丁基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	354.4

实施例	结构	化合物名	MH+
488		N-(4-((2-(异丙基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基)乙酰胺	340.4
489		N-[4-((2-[(2-乙基-6-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
490		N-[4-((1-甲基-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	464.5
491		N-[4-((2-[(3,5-二甲基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
492		N-[4-((1-甲基-2-[(4-甲基-苄基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
493		N-[4-((2-[(2-甲氧基-5-甲基-苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	418.5
494		N-[4-((1-甲基-2-[(4-苯氧基-吡啶-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	467.5
495		N-[4-((1-甲基-2-[(5-吗啉-4-基吡啶-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	460.5

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
496		N-[4-((1-甲基-2-[(5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	455.5
497		N-[4-((2-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	393.4
498		N-[4-((1-甲基-2-([2-(4-甲基-苯基)乙基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
499		N-[4-((1-甲基-2-([2-(吗啉-4-基)乙基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	411.5
500		N-[4-((1-甲基-2-([2-(哌啶-1-基)乙基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	409.5
501		N-[4-((2-[(环己基甲基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	394.5
502		N-[4-([2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	414.5
503		N-[4-((1-甲基-2-([2-(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-基]乙酰胺	382.4

实施例	结构	化合物名	MH ⁺
504		N-[4-((2-((2,5-二甲基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
505		N-[4-((1-甲基-2-((2,4,5-三甲基苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
506		N-[4-((2-(环戊基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	366.4
507		N-[4-((2-((4-环己基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	456.6
508		N-[4-((1-甲基-2-((4-苯氧基-苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	466.5
509		N-[4-((2-((2-乙氧基苯基)-氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	418.5
510		N-[4-((1-甲基-2-((2-苯基-乙基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]乙酰胺	402.5
511		N-[4-((1-甲基-2-(吡啶-3-基-氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)-氧)吡啶-2-基]乙酰胺	375.4

实施例	结构	化合物名	MH+
512		N-[4-({2-[(2-异丙基苯基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-基]乙酰胺	416.5
513		2-[(5-({2-(乙酰氨基)吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)氨基]丁酸甲酯	398.4
514		N-(5-({2-(乙酰基氨基)吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酰胺	402.4
515		4-[(5-({2-(乙酰基氨基)-吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)氨基]-苯甲酸甲酯	432.4

实施例 516

Raf/Mek 渗滤(Filtration)测定

缓冲液

测定缓冲液: 50 mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液(Tris), pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT

洗涤缓冲液: 25 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM 焦磷酸钠, 500 mM NaCl

终止试剂: 30 mM EDTA

材料

Raf, 活化的: Upstate Biotech #14-352

Mek, 失活的: Upstate Biotech #14-205

³³ P-ATP:	NEN Perkin Elmer #NEG 602 h
96 孔测定板:	Falcon U 形底聚丙烯板 #35-1190
渗滤装置:	Millipore #MAVM 096 OR
96 孔渗滤板:	Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB
闪烁液体:	Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439

测定条件

Raf 约 120 pM

Mek 约 60 nM

³³P-ATP 100 nM

于室温反应 45-60 分钟

测定方案

将 Raf 和 Mek 以 2×最终浓度混合于测定缓冲液(50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA 和 1 mM DTT)中, 并以每孔 15 μl 置于聚丙烯测定板(Falcon U 形底的聚丙烯 96 孔测定板#35-1190)中。背景水平在含有 Mek 和 DMSO 而不含 Raf 的孔中确定。

向含有 Raf/Mek 的孔中加入 3 μl 以 100% DMSO 稀释(10×)的 raf 激酶抑制剂测试化合物。每孔加入 12 μl 测定缓冲液稀释的 2.5×³³P-ATP, 启动 raf 激酶活性反应。45-60 分钟后, 加入 70 μl 终止试剂(30 mM EDTA)终止反应。渗滤板用 70%乙醇预湿 5 分钟, 然后用洗涤缓冲液通过渗滤清洗该板。然后将反应孔中的样品(90 μl)转移至渗滤板。使用 Millipore 渗滤装置以洗涤缓冲液洗涤渗滤板 6 次。干燥该板, 每孔加入 100 μl 闪烁液体(Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439)。然后用 Wallac Microbeta 1450 读数仪测定 CPM。

实施例 517

测定 2: 生物素化 Raf 筛选

体外 Raf 筛选

可通过提供 ATP、MEK 底物和测定磷酸部分向 MEK 残基的转移来测量 Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶的各种同种型(例如 c-Raf, B-Raf 和变种 B-Raf(V599E))的活性; 参见, 例如 “B-RAF 致癌突变激活 RAF-ERK 信号途径的机理”

(Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF), *Cell* **116**: 855-867 (2004 年 3 月 19 日); 和 “C-Raf 磷酸化和 14-3-3 蛋白质结合响应于生长因子刺激的动力学变化—14-3-3 蛋白质结合位点的差别作用” (Dynamic Changes in C-Raf Phosphorylation and 14-3-3 Protein Binding in Response to Growth Factor Stimulation - Differential Roles Of 14-3-3 Protein Binding Sites), *Journal of Biological Chemistry* **279(14)**: 14074-14086 (2004 年 4 月 2 日)). 从感染了人 Raf 重组杆状病毒表达载体的 sf9 昆虫细胞中纯化得到 Raf 的重组同种型。在大肠杆菌(*E.coli*)中表达重组激酶失活 MEK, 纯化后用生物素标记。每次测定中的测试化合物均用 DMSO 连续稀释, 然后与加了 ATP(1 μ M)的反应缓冲液配制的 Raf(0.50 nM)和激酶失活生物素-MEK(50 nM)混合。反应于室温孵育 2 小时, 加入 0.5 M EDTA 终止反应。终止的反应混合物转移至 neuadavin 包衣的板(Pierce), 孵育 1 小时。使用家兔抗-p-MEK(Cell Signaling)抗体作为一抗和钼标记的抗家兔抗体作为二抗, 采用 DELFIA 时间分辨的荧光系统(Wallac)测量磷酸化产物。用 Wallac 1232 DELFIA 荧光计对时间分辨的荧光读数。用 XL 拟合数据分析软件来非线性回归计算各化合物 50%抑制的浓度(IC₅₀)。

采用实施例 517 的方法证明了实施例 1-466, 468-476 和 478 的化合物显示具有 IC₅₀ 小于 10 μ M 的 raf 激酶抑制活性。

虽然已说明和描述了本发明优选的实施方案, 应该理解的是根据本发明可做出各种改变, 而不背离本发明的构思和范围。