

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024046.1

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
C07D 235/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 25 日

[11] 公开号 CN 1852905A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.16

[21] 申请号 200480024046.1

[30] 优先权

[32] 2003.8.21 [33] US [31] 60/496,806

[86] 国际申请 PCT/US2004/026482 2004.8.16

[87] 国际公布 WO2005/021531 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.21

[71] 申请人 OSI 制药公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 乔舒亚·博尔杰

阿尔多·L·卡斯特利亚诺

安德鲁·菲利普·克鲁 董汉清

艾雅可·洪达 拉多斯劳·洛费尔

李安虎 克里斯滕·穆维希尔

裘力

科林·彼特·桑布鲁克史密斯

孙滢川 格雷厄姆·迈克尔·温内

张涛

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 樊卫民 郭国清

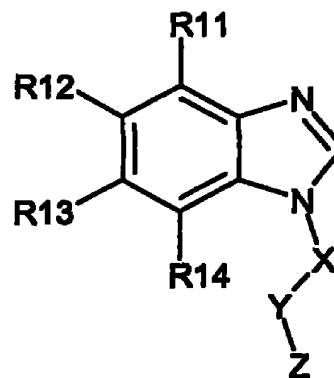
权利要求书 23 页 说明书 78 页

[54] 发明名称

具有 N-取代的苯并咪唑基的 C-KIT 抑制剂

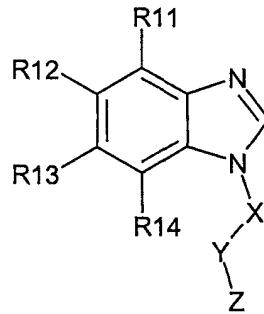
[57] 摘要

本发明公开了由式 I 表示的化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物，它们可用于治疗癌症。



(I)

1. 一种由式(I)表示的化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物:



5

(I)

其中:

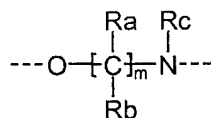
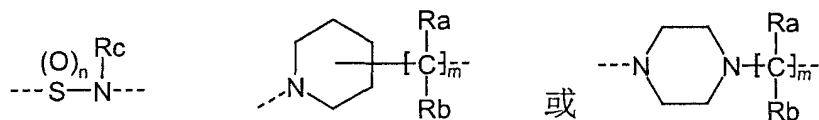
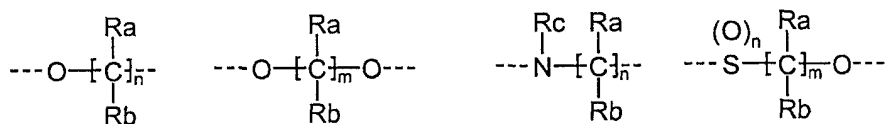
R11、R12、R13 和 R14 中的一个为  $-NR_3COR_{31}$ 、 $-NR_3CONR_3R_{31}$ 、 $-NR_3SO_2R_{31}$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $NR_3R_{31}$  或  $-CONR_3R_{31}$ ; 其它各自独立地为 F、Cl、 $C_{0-3}$  烷基、 $C_{0-8}$  烷氧基、或  $-N(C_{0-8} \text{ 烷基})(C_{0-8} \text{ 烷基})$ ;

10

X 为环基或杂环基, 其任选地被下列 1-4 个基团取代: 卤素、 $-NR_{32}R_{33}$ 、 $-NR_{32}COR_{33}$ 、 $-NR_{32}CO_2R_{33}$ 、 $-NR_{32}SO_2R_{33}$ 、 $-OR_{32}$ 、 $-SR_{32}$ 、 $-SO_2R_{32}$ 、 $-SO_2NR_{32}R_{33}$ 、 $-CO_2R_{32}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONR_{32}R_{33}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、氧基、环基或杂环基取代基;

15

Y 不存在, 或为



其中与 X 连接的点可以来自图示的左边或者右边;

$R_a$  和  $R_b$  各自独立地为  $C_{0-8}$  烷基或  $C_{3-8}$  环烷基;

或者  $R_a$  和  $R_b$  与所连接的 C 一起形成饱和或部分不饱和的 3-10 元

环，环结处任选地包含 0-4 个 N、O、S、SO、或 SO<sub>2</sub>，条件是环结处没有 N、O 或 S 原子的位置是彼此相邻的；

R<sub>c</sub> 为 C<sub>0-8</sub> 烷基；

或者 R<sub>c</sub> 与 R<sub>a</sub> 或 R<sub>b</sub> 结合形成饱和或部分不饱和的 3-7 元环；

5 m 为 0、1、2、3、4、或 5，条件是当 m 为 0 或 1 时，在 N-X-Y-Z 连接桥中没有 N、O 或 S 原子是彼此相邻的；

n 为 1、2、3、4、或 5，条件是当 n 为 1 时，在 N-X-Y-Z 连接桥中没有 N、O 或 S 原子是彼此相邻的；

10 Z 为环基或杂环基，其任选地被下列 1-5 个独立的基团取代：卤素、-NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-C(O)OR<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、-OC<sub>0-8</sub> 烷基、-SC<sub>0-8</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>0-8</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-8</sub> 烷基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)、-C(O)OC<sub>0-8</sub> 烷基、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代基；或者当 Y 存在时，Z 还可以是 C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C(O)-C<sub>0-8</sub> 烷基、或 C<sub>0-8</sub> 烷基-C(O)-O-C<sub>0-8</sub> 烷基；

15 条件是当 Y 为 -OCH<sub>2</sub>- 时，Z 必须被下列 1-5 个基团取代：-NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代基；

20 条件是当 Y 为 NHCH<sub>2</sub> 时，Z 必须被下列 1-5 个基团取代：卤素、-NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代基；

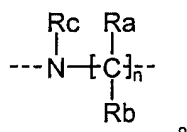
条件是当 Y 不存在时，X 和 Z 不能包含 N；

25 R<sub>3</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub> 和 R<sub>35</sub> 独立地为：被杂环基或 OH 取代基取代的 C<sub>0-8</sub> 烷基；CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C<sub>0-8</sub> 烷基、-C<sub>0-8</sub> 烷基-N(C<sub>0-8</sub> 烷基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)、-C<sub>0-8</sub> 烷基-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>0-8</sub> 烷基或 -C<sub>0-8</sub> 烷基-S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>0-8</sub> 烷基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)。

30 2. 如权利要求 1 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，



9. 如权利要求 4 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，其中 Y 为



5            10. 一种组合物，包括：如权利要求 1 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，和可药用的载体。

11. 一种组合物，包括：如权利要求 1 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物；和

10            抗肿瘤药、抗癌药、抗血管生成药、或化疗药物。

12. 一种组合物，包括：如权利要求 1 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，和细胞毒素癌症治疗药。

15            13. 一种组合物，包括：如权利要求 1 所述的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，和抑制血管生成的癌症治疗药。

14. 一种由下列物质组成的化合物、或其可药用的盐、或其 N-氧化物：

20            1-{3-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{4-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

25            15. 一种由下列物质组成的化合物、或其可药用的盐、或其 N-氧化物：

1-[3-(3-苯基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[(4-氰基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

5-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯；

5 3-(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊基乙酸酯；

1-[3-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10 4-{3-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}己酸乙酯；

1-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15 1-{4-[(4-氟苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

4-[(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯；

5-[(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯；

20 1-{3-[(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

25 1-{4-[(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

4-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯；

1-{4-[(4-三氟甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

30 1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

胺；

1-{4-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

1-[4-(环己基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰

5 胺；

1-[4-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

1-[3-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

10

1-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰

胺；

1-[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-

羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪

15

唑-5-羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪

唑-5-羧酰胺；

1-[4-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

20

1-[3-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

1-[3-(1H-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑

-5-羧酰胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑

25

-5-羧酰胺；

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑

-5-羧酰胺；

1-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并

咪唑-5-羧酰胺；

30

1-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧

酰胺；

1-{3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5 1-{3-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{4-[(噻啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10 1-[4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[3-(1,1'-联苯基-2-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15 1-{3-[(3,4-二甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[3-(环丁基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[(4-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

20 1-{3-[(2-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[(4-苄氧基-3-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

25 1-{3-[(4-{叔丁基}苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{3-[(4-苯基丁基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

30 1-[3-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-

羧酰胺；

1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[4-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[4-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10

1-[3-(呋喃-3-基甲基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-(3-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

20

1-(4-{[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

25

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(3-二甲基氨基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-二甲基氨基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

30

N-(3-甲氧基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并

咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5 N-(2-哌啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

2-(4-{[1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10 N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-[(1-氧化吡啶-3-基)甲基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15 1-{4-[3-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{4-[2-(4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-(4-{2-[2-氧代-5-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基]乙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

20 1-{4-[2-(5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

16. 一种由下列物质组成的化合物、或其可药用的盐、或其 N-氧化物：

25 1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

30 1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

- 1-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 5 1-[3-(2-乙氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[3-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 10 1-[4-[2-甲基噻唑-4-基甲基]氧}苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[3-[(噻啉-2-基甲基)氧]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 15 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-[3-(3-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 20 1-[4-[3-(4-氰基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 25 1-[4-[3-(3-甲基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[4-[3-(3-乙炔基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-[3-[3-(4-甲基苯氧基)丙氧基]苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 30

- 1-{3-[3-(4-氰基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(3-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 5 1-{3-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{3-[3-(4-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 10 1-{3-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(3-{3-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{3-[3-(3,4-二氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 15 1-{3-[3-(4-咪唑-1-基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(3-{3-[4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(3-{3-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 20 4-(3-{3-[5-(N-吡啶-3-基甲基)氨基羰基]-1H-苯并咪唑-1-基苯氧基}丙氧基)苯甲酸甲酯;
- 1-{4-[3-(4-溴苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 25 1-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[2-(3-乙炔基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 30

1- $\{4-[2-(3\text{-溴苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-氰基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 1- $\{4-[2-(4\text{-氯苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-甲氧基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

10 1- $\{4-[2-(3\text{-甲基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-吡啶-3-基甲基-1- $\{4-[2-[(3\text{-三氟甲氧基})\text{苯氧基}]\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-甲基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

15 1- $\{4-[2-(3\text{-甲氧基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{3-[2-(3\text{-氯苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

20 1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

25 1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-[3-(N,N-二甲基氨基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

30 1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

2- $\{1-[(1-\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基})-1\text{H-苯并咪唑-5-基}]羰基\}$ 哌啶-4-基}乙醇;

1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

2- $\{1-[(1-\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基})-1\text{H-苯并咪唑-5-基}]羰基\}$ 哌嗪-4-基}乙醇;

10 N-吡啶-3-基甲基-1- $\{4-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-吡啶-3-基甲基-1- $\{3-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

15 N-吡啶-3-基甲基-1- $\{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1- $\{4-[2-(2\text{-氧代吡啶-1(2H)-基})乙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-吡啶-3-基甲基-1- $\{4-[2-(吡啶-3-基氧)乙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

20 N-吡啶-3-基甲基-1- $\{3-[3-(吡啶-3-基氧)丙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-吡啶-3-基甲基-1- $\{4-[2-(5\text{-氯吡啶-2-基氧})乙氧基]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

25 5-(2- $\{4-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1\text{H-苯并咪唑-1-基}]苯氧基\}$ 乙氧基)烟酸。

17. 一种由下列物质组成的化合物、或其可药用的盐、或其 N-氧化物:

30 1- $\{3-[(4\text{-溴苄基})氨基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{3-[(3-甲氧基苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 1-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

18. 一种由下列物质组成的化合物、或其可药用的盐、或其 N-氧化物:

10 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

(4-{[1-([2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇;

15 N-乙基-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

20 1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

25 1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-(2-甲氧基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

30 N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-

苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5 N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10 N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-羟基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15 N-(3-羟基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-羟基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

20 N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

25 N-(3-甲氧基丙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5-(吗啉-4-基羰基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑；

(4-{[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇；

30 (1-{[1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}

哌啶-4-基)乙醇;

N-(2-哌啶-1-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 N-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]-1-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯基]-1H-苯并咪唑;

N-乙基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

10 1-{3-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

15 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-吡喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

20 1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-四氢-2H-吡喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

25 N-异丙基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-甲基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

30 N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯

基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-羟基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

5 N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

10 N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

15 N-乙基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

20 N-甲基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

25 N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-异丙基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

30 N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

N-(2-羟基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-异丙基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

10 1-{4-[2-(吡嗪-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{4-[2-(嘧啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

15 N-乙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-(2-甲氧基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

20 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-吡喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

25 N-环丁基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-(2-羟基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

30 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

- 4-[(1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]氨基}乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯；
- N-异丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 5 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 10 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 15 N-异丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- N-异丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- N-(2-羟基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 20 N-(2-羟基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 25 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- 30

- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-[3-(甲硫基)丙基]-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 5 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-异丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 10 N-(2-羟基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 15 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 20 N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(4-{[3-(2-吡啶氧基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 25 1-{4-[(3-苯氧基丙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 30

- 1-{3-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噻吩-3-基乙基)氨基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 5 1-[3-(环己基甲基氨基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{4-[(2-苯氧基乙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-(3-{[1-(4-氯苯基)乙基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 10 1-(3-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-吡啶-3-基甲基-1-[3-(4-噻啶-2-基哌嗪-1-基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 15 1-(3-[1,4']二哌啶基-1'-基-苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{3-[苄基(甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-异丙基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 20 N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 25 N-四氢-2H-吡喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 1-{3-[(4-三氟甲基苯基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- 30

1-(3-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-(3-[[4-(4-氯苯基)磺酰基]氨基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

5 N-吡啶-3-基甲基-1-[3-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-吡啶-3-基甲基-1-[3-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

10 1-(3-[[2,4-二氟苯基]磺酰基]氨基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-(3-[[3,4-二氯苯基]磺酰基]氨基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

15 19. 一种治疗过度增殖性疾病的方法, 该方法包括施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物的步骤。

20. 如权利要求 19 所述的方法, 还包括施用抗肿瘤药、抗癌药、抗血管生成药、或化疗药物的步骤。

20 21. 如权利要求 19 所述的方法, 其中过度增殖性疾病为乳腺癌、头癌、或颈癌。

22. 如权利要求 19 所述的方法, 其中过度增殖性疾病为胃肠癌。

25 23. 如权利要求 19 所述的方法, 其中过度增殖性疾病为白血病。

24. 如权利要求 19 所述的方法, 其中过度增殖性疾病为卵巢癌、支气管癌、肺癌、或胰腺癌。

30 25. 如权利要求 19 所述的方法, 其中过度增殖性疾病为小细胞肺

癌或结肠癌。

- 5 26. 如权利要求 19 所述的方法，其中过度增殖性疾病为：鼻及鼻窦自然杀伤细胞/T-细胞淋巴瘤、睾丸癌(精原细胞瘤)、甲状腺癌、恶性黑素瘤、卵巢癌、腺样囊性癌、急性髓细胞源性白血病(AML)、乳腺癌、儿童 T-细胞急性成淋巴细胞白血病、血管肉瘤、退行发育大细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、或前列腺癌。

## 具有 N-取代的苯并咪唑基的 C-KIT 抑制剂

## 5 发明背景

本发明涉及 N-取代的苯并咪唑基化合物。具体地，本发明涉及作为 c-Kit 原癌基因(也称为 KIT、CD-117、干细胞因子受体、肥大细胞生长因子受体)抑制剂的 N-取代的苯并咪唑基化合物。本发明还涉及作为 c-Kit 抑制剂的(N1-取代)苯并咪唑基化合物。

10

据信，c-kit 原癌基因在胚胎发生、黑素生成、血细胞生成、和肥大细胞增生、胃肠肿瘤和其它实体瘤、以及某些白血病包括 AML 的发病机制中很重要。因此，希望开发作为 c-kit 受体抑制剂的新型化合物。

15

许多治疗过度增殖性疾病(癌症)的现行方案利用了抑制 DNA 合成的化合物。这类化合物的作用机理是对于细胞，尤其是迅速分裂的肿瘤细胞有毒性。因此，它们的广泛毒性对于受体患者是一个问题。但是，已经研究了不通过抑制 DNA 合成而起作用的其它抗癌药剂方法，以努力增强抗癌作用的选择性，并因此减少有害的副作用。

20

25

已经知道，通过将细胞的一部分 DNA 转化为癌基因(也就是该基因在被激活后会导致恶性肿瘤细胞的形成)，该细胞可变成癌性的。许多癌基因编码那些作为能引起细胞转化的异常蛋白质-酪氨酸激酶的蛋白。通过不同的路线，正常原癌基因酪氨酸激酶的过度表达也会导致增殖性疾病，有时会导致恶性表型。或者，在相同的细胞类型内，受体酪氨酸激酶及其同源配体的共表达也会导致恶性转化。

30

受体酪氨酸激酶是巨大的酶，它横跨细胞膜，并具有 i) 胞外结合区，用于结合生长因子如 KIT 配体(也称为干细胞因子(SCF)、青灰因子

(SLF)或肥大细胞生长因子(MGF)); ii) 跨膜区; 和 iii) 胞内部分, 其作为激酶以将蛋白质内的特异性酪氨酸残基磷酸化。将 KIT 配体结合到 KIT 酪氨酸激酶会导致受体的同二聚、KIT 酪氨酸激酶活性的激活、和随后各种蛋白质底物的磷酸化, 其中许多都是胞内信号转导的效应物。这些事件能增强细胞增殖或促进增强的细胞存活。对于一些受体激酶, 也可能发生受体的异二聚。

已知在普通人类癌症如乳腺癌、头颈癌、胃肠癌如结肠癌、直肠癌或胃癌、白血病、卵巢癌、支气管癌、肺癌或胰腺癌中, 经常异常地表达这些激酶。KIT 激酶的表达在广泛多样的人恶性病中被证明, 所述人恶性病为例如: 肥大细胞增生病/肥大细胞白血病、胃肠基质瘤(GIST)、小细胞肺癌(SCLC)、鼻及鼻窦(sinonasal)自然杀伤细胞/T-细胞淋巴瘤、睾丸癌(精原细胞瘤)、甲状腺癌、恶性黑素瘤、卵巢癌、腺样囊性癌、急性髓细胞源性白血病(AML)、乳腺癌、儿童 T-细胞急性成淋巴细胞白血病、血管肉瘤、间变性大细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、和前列腺癌。在几种这些肿瘤以及其它肿瘤的病理生理学中暗示了 KIT 的激酶活性, 所述肿瘤包括: 乳腺癌、SCLC、GIST、胚细胞瘤、肥大细胞白血病、成神经细胞瘤、AML、黑素瘤和卵巢癌。

已经报道了在肿瘤细胞内激活 KIT 的几种机理, 包括: 激活突变、受体激酶通过其配体被自分泌和旁分泌激活、蛋白-酪氨酸磷酸酶活性的损失、和通过其它激酶交叉激活。据认为, 通过激活突变引发的转化机理包括形成二聚物和增加激酶区的内在活性, 这两者都会导致组成型配体非依赖性激酶的活化, 可能会改变底物特异性。超过三十种的 Kit 蛋白激活突变与人体内的高度恶性肿瘤有关。

因此, 已知意识到, 受体酪氨酸激酶的抑制剂能用作哺乳动物癌细胞生长的选择性抑制剂。例如, Gleevec™(也称为甲磺酸伊马替尼, 或 STI571)是 2-苯基嘧啶酪氨酸激酶抑制剂, 能抑制 BCR-ABL 融合基因产物的激酶活性, 最近被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 CML。

Gleevec™除了能抑制 BCR-ABL 激酶外，还能抑制 KIT 激酶和 PDGF 受体激酶，但是它并非对 KIT 激酶的所有突变同工型都有效。Gleevec™能抑制 Kit 配体刺激的 MO7e 人白血病细胞生长，还能在这些条件下诱导细胞凋亡。相反，GM-CSF 刺激的 MO7e 人白血病细胞生长不受 Gleevec™的影响。此外，在近期用 Gleevec™治疗 GIST 患者的临床研究中，GIST 是一种在细胞转化中涉及 KIT 激酶的疾病，许多患者表现出显著的改善。

这些研究表明 KIT 激酶抑制剂如何能治疗其生长依赖于 KIT 激酶活性的肿瘤。其它激酶抑制剂显示出甚至更强的激酶选择性。例如，4-苯胺并噻唑啉化合物 Tarceva™仅能高效抑制 EGF 受体激酶，尽管它也能抑制其它受体激酶的信号转导，这可能是因为这些受体与 EGF 受体异二聚的事实。

虽然抗癌化合物如上述的那些物质对本领域有显著的贡献，但仍然继续需要改进的抗癌药物，希望开发出具有更好选择性或效力、或具有更小毒性或副作用的新型化合物。

美国专利 5,990,146 和 6,218,388 描述了苯并咪唑，用于抑制由蛋白酪氨酸激酶介导的细胞增殖。美国专利 6,348,032 描述了用苯并咪唑衍生物抑制肿瘤细胞的方法。国际专利公布 WO 01/21634 描述了苯并咪唑衍生物及其组合库。国际专利公布 WO 01/57020 描述了 Xa 因子的吲哚和苯并咪唑抑制剂。国际专利公布 WO 00/15222 描述了 cGMP 磷酸二酯酶的稠合吡啶抑制剂。国际专利公布 WO 01/12600 描述了 Xa 因子的抑制剂。国际专利公布 WO 97/12613 描述了治疗和防止炎症和动脉粥样硬化的方法。

美国专利 6,316,474 描述了 2-苄基苯并咪唑和 2-杂芳基苯并咪唑 NMDA/NR2b 拮抗剂。美国专利 6,479,508 描述了病毒聚合酶抑制剂。美国专利 6,444,617 描述了稠杂环二羧酸二酰胺衍生物或其盐、除草剂

及其用途。美国专利 6,087,380、6,414,008、和 6,469,039 描述了双取代的双环杂环。美国专利 5,118,688 描述了四氢吡啶酮喹啉酮 (tetrahydropyridonquinolone) 衍生物。美国专利 4,975,435 描述了某些用于治疗焦虑的 1H-吡咯并[3,4-b]喹啉-1-酮-9-氨基-2,3-二氢衍生物。美国专利 6,548,524 描述了邻亚磺酰氨基双环杂芳基异羟肟酸。美国专利 6,348,474 描述了磺酰胺化合物。

美国专利 5,972,980 和 6,001,866 描述了治疗和防止炎症和动脉粥样硬化的方法。美国专利 5,814,651 描述了作为选择性 PDEIV 抑制剂的儿茶酚二醚。美国专利 6,329,383 描述了 2-氨基-5-咪唑乙酸化合物。美国专利 5,688,809 描述了 5-杂芳基吲哚衍生物。欧洲专利申请 EP 0 846 689 描述了苯并咪唑化合物。国际专利公布 WO 00/59888 描述了 N-苯并咪唑基甲基-苯甲酰胺和 N-吲哚基甲基-苯甲酰胺以及它们作为 CRF 调节剂的用途。国际专利公布 WO 02/069965 描述了作为治疗药的苯并咪唑衍生物。国际专利公布 WO 02/30886 描述了杂环的血管生成抑制剂。美国专利 6,162,804 描述了酪氨酸激酶抑制剂。美国专利 6,465,484 描述了血管生成抑制剂。国际专利公布 WO 00/12089 描述了新型的血管生成抑制剂。

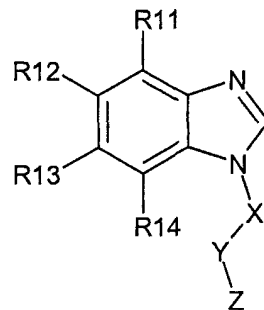
德国专利公布 DE 2244908 描述了可选择性渗透的高分子膜。欧洲专利申请 0 706 795 描述了作为 TNF 释放抑制剂的儿茶酚二醚化合物。国际专利公布 WO 02/076960 描述了过渡金属介导的方法。国际专利公布 WO 02/059118 描述了氨甲酰的 N-(烷氧基化)方法。国际专利公布 WO 02/04425 描述了病毒聚合酶抑制剂。国际专利公布 WO 02/083143 描述了 CXCR3 拮抗剂。国际专利公布 WO 01/57019 描述了 Xa 因子的吲哚酮和苯并咪唑酮抑制剂。欧洲专利申请 EP 1 085 372 描述了具有改善的彩色复制的照相材料。国际专利公布 WO 01/14342 描述了氨基羰基取代的苯并咪唑衍生物。国际专利公布 WO 00/76501 描述了 IL-8 受体拮抗剂。

30

因此，为了治疗肿瘤，希望开发能抑制 Kit 的化合物。此外，这类化合物可以在其它激酶如 GIST、FLT3、造血 R-PTK、PDGFR- $\beta$  或 KDR 中具有活性，以在肥大细胞白血病、小细胞肺癌(SCLC)、肥大细胞增生病、白血病、骨髓发育不良病、或血管生成依赖性疾病的治疗中增加效力。

### 发明概述

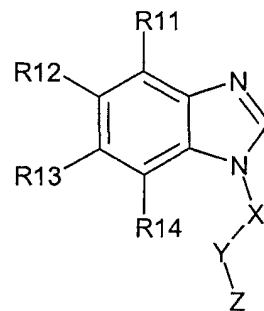
由式(I)表示的化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物可用于治疗肿瘤。



(I)

### 发明详述

本发明涉及由式(I)表示的化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物：



(I)

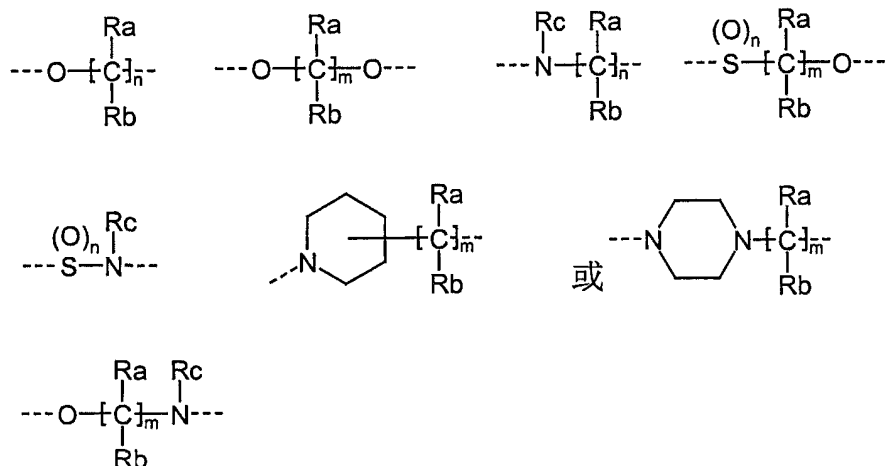
其中：

R11、R12、R13 和 R14 中的一个为  $-NR_3COR_{31}$ 、 $-NR_3CONR_3R_{31}$ 、 $-NR_3SO_2R_{31}$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $NR_3R_{31}$  或  $-CONR_3R_{31}$ ；其它分别独立地为 F、Cl、 $C_{0-3}$  烷基、 $C_{0-8}$  烷氧基、或  $-N(C_{0-8} \text{ 烷基})(C_{0-8} \text{ 烷基})$ ；

X 为环基或杂环基，其任选地被下列 1-4 个取代基取代：卤素、  
 -NR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>、-NR<sub>32</sub>COR<sub>33</sub>、-NR<sub>32</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>33</sub>、-NR<sub>32</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>33</sub>、-OR<sub>32</sub>、-SR<sub>32</sub>、  
 -SO<sub>2</sub>R<sub>32</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>32</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>、-C<sub>0-8</sub> 烷基、-C<sub>2-8</sub>  
 烯基、-C<sub>2-8</sub> 炔基、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代  
 基；

5

Y 不存在，或为



其中与 X 连接的点可以来自图示的左边或者右边；

R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地为 C<sub>0-8</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 环烷基；

10

或者 R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 与所连接的 C 一起形成饱和或部分不饱和的 3-10 元环，环结处任旋地包含 0-4 个 N、O、S、SO、或 SO<sub>2</sub>，条件是环结处没有 N、O 或 S 原子的位置是彼此相邻的；

R<sub>c</sub> 为 C<sub>0-8</sub> 烷基；

或者 R<sub>c</sub> 与 R<sub>a</sub> 或 R<sub>b</sub> 结合形成饱和或部分不饱和的 3-7 元环；

15

m 为 0、1、2、3、4、或 5，条件是当 m 为 0 或 1 时，N-X-Y-Z 连接桥中没有 N、O 或 S 原子是彼此相邻的；

n 为 1、2、3、4、或 5，条件是当 n 为 1 时，N-X-Y-Z 连接桥中没有 N、O 或 S 原子是彼此相邻的；

20

Z 为环基或杂环基，其任选地被下列 1-5 个独立的基团取代：卤素、  
 -NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、  
 -SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-C(O)OR<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、  
 C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、-OC<sub>0-8</sub> 烷基、-SC<sub>0-8</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>0-8</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-8</sub>  
 烷基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)、-C(O)OC<sub>0-8</sub> 烷基、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂

环基取代基；或者当 Y 存在时，Z 还可以是 C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C(O)-C<sub>0-8</sub> 烷基、或 C<sub>0-8</sub> 烷基-C(O)-O-C<sub>0-8</sub> 烷基；

条件是当 Y 为 -OCH<sub>2</sub>- 时，Z 必须被下列 1-5 个基团取代：-NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、  
-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、  
5 -SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基、  
C<sub>2-8</sub> 炔基、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代基；

条件是当 Y 为 NHCH<sub>2</sub> 时，Z 必须被下列 1-5 个基团取代：卤素、  
-NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>COR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>C(O)OR<sub>35</sub>、-NR<sub>34</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>35</sub>、-OR<sub>34</sub>、-SR<sub>34</sub>、  
-SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、C<sub>0-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub>  
10 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、氧基、环基或杂环基取代基；

条件是当 Y 不存在时，X 和 Z 不能包含 N；

R<sub>3</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub> 和 R<sub>35</sub> 独立地为：被杂环基或 OH 取代基  
取代的 C<sub>0-8</sub> 烷基；CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub> 烷基-O-C<sub>0-8</sub> 烷基、-C<sub>0-8</sub> 烷基-N(C<sub>0-8</sub>  
烷基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)、-C<sub>0-8</sub> 烷基-S(O)<sub>0.2</sub>-C<sub>0-8</sub> 烷基或 -C<sub>0-8</sub> 烷基-S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>0-8</sub> 烷  
15 基)(C<sub>0-8</sub> 烷基)。

在一个方面，本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐  
或其 N-氧化物，其中 R<sub>12</sub> 为 -NR<sub>3</sub>COR<sub>31</sub>、-NR<sub>3</sub>CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>、-NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>31</sub>、  
-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-C<sub>0-8</sub> 烷基 NR<sub>3</sub>R<sub>31</sub> 或 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>；其它变量如上面对  
20 式(I)的描述。

在另一个方面，本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的  
盐或其 N-氧化物，其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>；其它变量如上面对式(I)的  
描述。

25

在一个实施方案中，本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药  
用的盐或其 N-氧化物，其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>；X 为环基；其它变量  
如上面对式(I)的描述。

30

在另一个实施方案中，本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可

药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为杂环基; 其它变量如上面对式(I)的描述。

5 在还一个实施方案中, 本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为环基; Y 不存在; 其它变量如上面对式(I)的描述。

在还一个实施方案中, 本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为环基; Y 为



其它变量如上面对式(I)的描述。

在还一个实施方案中, 本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为环基; Y 为



其它变量如上面对式(I)的描述。

在还一个实施方案中, 本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为环基; Y 为



其它变量如上面对式(I)的描述。

在还一个实施方案中, 本发明涉及由式(I)表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 其中 R<sub>12</sub> 为 -CONR<sub>3</sub>R<sub>31</sub>; X 为环基; Y 为



其它变量如上面对式(I)的描述。

5 用于本文时，除非另有说明，“烷基”以及其它具有前缀“alk”的基团如烷氧基、链烷基、烯基、炔基等是指可以为直链或支链或其组合的碳链。烷基的例子包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基等。“烯基”、“炔基”和其它类似术语包括具有至少一个不饱和碳-碳键的碳链。

10 用于本文时，“C<sub>0-4</sub>烷基”用于指在直链或支链结构中具有 0-4 个碳(即 0、1、2、3、或 4 个碳)的烷基。当烷基为端基时，不含碳的烷基为氢。当烷基为桥连(连接)基团时，不含碳的烷基为直接的键。

15 术语“环烷基”、“碳环”、“环状的”、或“环基”是指不含杂原子的 3-10 元单环或多环的芳香、部分芳香或非芳香环的碳环，包括单环、双环、和三环的饱和碳环，以及稠合和桥连的体系。这类稠环体系可以包括部分或全部不饱和的环如苯环，以形成稠环体系如苯并稠合碳环。环烷基包括这些稠环体系如螺旋稠环体系。环烷基和碳环的例子包括 C<sub>3-8</sub> 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和十氢化萘、金刚烷、茛满基、1,2,3,4-四氢化萘等。

20 术语“卤素”包括氟原子、氯原子、溴原子、和碘原子。

除非另有说明，术语“氨基甲酰基”是指-C(O)-NH-或-NH-C(O)-。

25 术语“芳基”对化学工作者是公知的。优选的芳基是苯基和萘基。

30 术语“杂芳基”对化学工作者是公知的。该术语包括含 1-4 个杂原子的 5 元或 6 元杂芳环，所述杂原子选自氧、硫和氮，其中氧和硫彼此不相邻。这类杂芳环的例子是：呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、恶二

唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、和三嗪基。术语“杂芳基”包括具有部分或完全不饱和的稠合碳环体系如苯环的杂芳环，以形成苯并稠合杂芳基。例如：苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并呋喃、喹啉、异喹啉、喹喔啉等。

5

除非另有说明，术语“杂环”、“杂环的”、和“杂环基”是等同的，不仅定义为环，而且包含独立地选自 N、O 和 S 中的一个或多个原子和它们的氧化物，条件是这类衍生物具有适当和稳定的价态，并排除含 O-O、S(O)<sub>n</sub>-S(O)<sub>n</sub>、S(O)<sub>n</sub>-O 键(其中 n=0-2)的部分。这些术语包括含一个或两个杂原子的 4-8 元饱和环，所述杂原子选自氧、硫和氮。杂环的例子包括：氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环戊烷(oxepane)、氧杂环辛烷(oxocane)、硫杂环丁烷(thietane)、噻唑烷、恶唑烷、氧氮杂环丁烷、吡唑烷、异恶唑烷、异噻唑烷、四氢噻吩、四氢噻喃、硫杂环戊烷(thiepane)、硫杂环己烷(thiocane)、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环戊烷(azepane)、氮杂环己烷(azocane)、[1,3]二恶烷、恶唑烷、哌嗪、高哌嗪、吗啉、硫代吗啉等。杂环的其它例子包括含硫环的氧化形式。因此，四氢噻吩-1-氧化物、四氢噻吩-1,1-二氧化物、硫代吗啉-1-氧化物、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、噻唑烷-1-氧化物、和噻唑烷-1,1-二氧化物也可以被认为是杂环。术语“杂环”还包括稠环体系，包括杂环-杂环(het-het)稠合体系，并可包括部分或完全不饱和的碳环如苯环，以形成苯并稠合杂环。例如：3,4-二氢-1,4-苯并二恶烯、四氢喹啉、四氢异喹啉等。

10

15

20

25

30

本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心，因此会产生非对映异构体和旋光异构体。本发明包括所有这些可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物、它们的基本上纯的解析(resolved)对映体、所有可能的几何异构体、及其可药用的盐。上面所显示的式 I 没有在特定位置处的确定立体化学。本发明包括式 I 的所有立体异构体及其可药用的盐。此外，立体异构体的混合物以及经分离的特异性立体异构体

也包括在内。在用于制备这些化合物的合成方法的过程中，或在使用本领域技术人员已知的外消旋或差向异构化方法时，这些方法的产物可以是立体异构体的混合物。

5 本发明还包括由式 I 化合物与可药用载体组成的药物组合物。

优选地，组合物由可药用载体和无毒的治疗有效量的上述式 I 化合物(或其可药用的盐或其 N-氧化物)组成。

10 而且，在该优选实施方案中，本发明包括通过抑制 c-Kit 激酶来治疗疾病的药物组合物，所述激酶可以是野生型或变异形式的蛋白质，该药物组合物包括：可药用的载体和无毒的治疗有效量的上述式 I 化合物(或其可药用的盐或其 N-氧化物)。

15 本发明的化合物和组合物能有效治疗哺乳动物如人。

术语“可药用的盐”是指从可药用的无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时，它对应的盐可以从可药用的无毒碱中容易地制得，所述碱包括无机碱和有机碱。源自这些无机碱的盐包括铝盐、  
20 铵盐、钙盐、铜(二价铜和一价铜)盐、正铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐(三价锰和二价锰)、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。源自可药用的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、以及环胺和取代的胺如天然和合成的取代胺。可以从中形成盐的其它可药用的有机无毒碱包括离子交换树脂，如：精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、  
25 2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

30

当本发明的化合物为碱性时，它对应的盐可以从可药用的无毒酸中容易地制备，所述酸包括无机酸和有机酸。这些酸包括例如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸(pamoic acid)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸、甲磺酸和酒石酸。

本发明的药物组合物包括：作为活性成分的由式 I 表示的化合物(或其可药用的盐或其 N-氧化物)、可药用的载体和任选的其它治疗成分或佐剂。组合物包括适于口服给药、直肠给药、局部给药、和肠外给药(包括皮下、肌内、和静脉内)的组合物，但是在任何给定的情况下，最合适的途径将取决于被施用活性成分进行治疗的具体宿主、以及疾病的性质和严重性。药物组合物可以方便地存在于单元剂型中，可以通过药学领域中公知的任何方法制备。

在实践中，可以按照常规配药技术，将本发明的式 I 化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物作为活性成分在紧密混合物中与可药用载体联用。载体可以采用广泛多样的形式，这取决于给药如口服或肠外给药(包括静脉内给药)所需的制剂形式。因此，本发明的药物组合物可以作为适于口服给药的离散单元出现，例如分别包含预定量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂。此外，组合物可以作为粉剂、作为颗粒剂、作为溶液、作为水性液体中的悬浮液、作为非水液体、作为水包油型乳剂、或作为油包水型液体乳剂出现。除了上述普通剂型外，还可以通过控释手段和/或递药装置施用由式 I 表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物。可以通过任一种配药方法来制备组合物。通常，这类方法包括将活性成分与载体结合的步骤，所述载体构成一种或多种必需成分。通常，通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或这两者均匀和紧密地掺合，以制备组合物。然后将产物方便地成型为所需的外观。

因此，本发明的药物组合物可以包括可药用的载体与式 I 化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物。也可以在药物组合物中包括式 I 的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，以及与一种或多种其它的治疗活性的化合物。

本发明的药物组合物包括可药用的脂质体剂型，该剂型中包含式 I 的化合物或其可药用的盐或其 N-氧化物。

所用的可药用载体可以是例如固体、液体、或气体。固体载体的例子包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、和硬脂酸。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油、和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。

在制备用于口服剂型的组合物时，可以使用任何方便的药用介质。例如：水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等可以用于形成口服液体制剂，如混悬剂、酏剂和溶液；而载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可以用于形成口服固体制剂如粉剂、胶囊和片剂。因为易于给药，所以片剂和胶囊是使用固体药用载体的优选口服剂量单元。任选地，可以通过标准的水性或非水技术将片剂包衣。

通过将本发明组合物任选地与一种或多种辅助成分或佐剂压制或模制，可以制备含本发明组合物的片剂。可以按如下制备压制片：将自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂或其它这类赋形剂混合，在合适的机器中压片。这些赋形剂可以是例如：惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉、或海藻酸；粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的，或者可以用已知技术将它们包衣，以

延迟在胃肠道内的崩解和吸收，从而在更长的时间内提供缓释作用。例如，可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

5 在硬明胶胶囊中，将活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合。在软明胶胶囊中，将活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。可以按如下制备模制片：在合适的机器中模塑被惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物。每个片剂优选包含约 0.05mg 至约 5g 活性成分，每个扁囊剂或胶囊优选包含约 0.05mg 至约 5g 活性成分。

10

例如，用于向人口服施用的剂型可以包含约 0.5mg 至约 5g 活性成分，并混有适当和方便量的载体材料，该载体材料占总组合物的约 5% 至约 95%。单元剂型通常会包含约 1mg 至约 2g 活性成分，典型地包含 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、  
15 或 1000mg 活性成分。

15

可以将适于肠外给药的本发明药物组合物制成为活性化合物在水中的溶液或悬浮液。可以包括合适的表面活性剂，如羟丙基纤维素。也可以在甘油、液体聚乙二醇、及它们在油中的混合物中制备分散体。  
20 此外，可以包括防腐剂以防止微生物的有害生长。

20

适于注射使用的本发明药物组合物包括无菌的水溶液或分散体。此外，组合物可以是无菌粉末形式，以用于这类无菌注射用溶液或分散体的即时制备。在所有情况下，最终的注射形式必须是无菌的，且  
25 必须是有效流动的，以便于注射。在制备和保藏条件下，药物组合物必须是稳定的；因此，优选的是，应在保存时能抵抗微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，其包含例如：水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油、及其合适的混合物。

30

本发明的药物组合物可以是适于局部应用的形式，例如：气雾剂、乳膏、软膏剂、洗剂、扑粉等。此外，组合物可以是适合在透皮装置中使用的形式。可以通过常规加工方法，利用本发明的式 I 化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物来制备这些剂型。例如，可以按如下制备  
5 乳膏或软膏剂：将亲水材料与水以及约 5wt%至约 10wt%的化合物掺混，以产生具有所需稠度的乳膏或软膏剂。

本发明的药物组合物可以是适于直肠给药的形式，其中载体为固体。优选由混合物形成单位剂量的栓剂。合适的载体包括可可油和本  
10 领域常用的其它材料。可以按如下方便地形成栓剂：首先将组合物与软化或熔化的载体掺混，然后冷却并在模具中成型。

除了上述载体成分外，上述药物剂型还可以适当地包括一种或多种其它的载体成分，例如：稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面  
15 活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外，可以包括其它佐剂，以使剂型与预定受体的血液等渗压。包含式 I 化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物的组合物也可以被制成粉末或液体浓缩物形式。

通常，在治疗上述病症时，每天大约使用约 0.01mg/kg 体重至约  
20 750mg/kg 体重的剂量水平，或者每位患者每天使用约 0.5mg 至约 75g。例如，通过按每千克体重每天施用约 0.01mg 至 500mg 化合物，或每位患者每天施用约 0.5mg 至约 50g 化合物，可以有效地治疗乳腺癌、头颈癌、和胃肠癌如结肠癌、直肠癌或胃癌。

25 类似地，通过按每千克体重每天施用约 0.01mg 至 500mg 化合物，或每位患者每天施用约 0.5mg 至约 50g 化合物，可以有效地治疗白血病、卵巢癌、支气管癌、肺癌、和胰腺癌。

30 通过按每千克体重每天施用约 0.01mg 至 500mg 化合物，或每位

患者每天施用约 0.5mg 至约 50g 化合物，可以有效地治疗肥大细胞增生病/肥大细胞白血病、胃肠基质瘤(GIST)、小细胞肺癌(SCLC)、结肠癌、鼻及鼻窦自然杀伤细胞/T-细胞淋巴瘤、睾丸癌(精原细胞瘤)、甲状腺癌、恶性黑素瘤、卵巢癌、腺样囊性癌、急性髓细胞源性白血病(AML)、  
5 乳腺癌、儿童 T-细胞急性成淋巴细胞白血病、血管肉瘤、间变性大细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、和前列腺癌。

但是应该理解，任何具体患者的具体剂量水平将取决于各种因素，这些因素包括：年龄、体重、总体健康、性别、饮食、给药时间、给  
10 药途径、排泄速率、药物组合以及正在治疗的具体疾病的严重性。

也可以将本发明的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物与其它癌症治疗化合物有效地联合施用。例如，细胞毒素剂和血管生成抑制剂可以是本发明化合物的有利共用药剂。因此，本发明包括如下组  
15 合物，其包括：由式 I 表示的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物，和细胞毒素剂或血管生成抑制剂。每种成分的量可以是单独治疗有效的量，在这种情况下，加成效果能克服对单一治疗有抵抗力的癌症。任一成分的量也可以是亚剂量的，从而使副作用最小化，尤其是在敏感患者体内。

20 应理解，癌症的治疗取决于癌症的类型。例如，对于第一线治疗，肺癌的治疗与结肠癌或乳腺癌的治疗不同。例如，即使在肺癌中，第一线治疗也不同于第二线治疗，第二线治疗又不同于第三线治疗。可能用含顺铂的方案治疗新诊断的患者。如果失败，会转向第二线治疗  
25 如紫杉烷。最后，如果这也失败了，可能会给他们使用酪氨酸激酶 EGFR 抑制剂作为第三线治疗。此外，地区与地区之间的管理批准程序也不同。因此，地区与地区之间可接受的治疗方案可能不同。然而，本发明的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物可以有益地与其它这类癌症治疗化合物联合或组合起来共同施用。这类其它化合物包括例如：  
30 各种细胞毒素剂(烷化剂、DNA 拓扑异构体酶抑制剂、抗代谢药、微管

蛋白结合剂); 血管生成抑制剂; 和其它不同类型的治疗药, 包括激酶抑制剂如 Tarceva、单克隆抗体、和癌疫苗。能够有益地与本发明化合物共同施用的其它这类化合物包括: 多柔比星、长春新碱、顺铂、卡铂、吉西他滨、和紫杉烷。因此, 本发明的组合物包括: 式 I 的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物, 和抗肿瘤药、抗癌药、抗血管生成药、或化疗药物。

除了治疗癌症外, 本发明的化合物、或其可药用的盐或其 N-氧化物也可以有效地与其它治疗化合物联合施用。例如, 能有效改善不利副作用的治疗药可以有利地与本发明化合物共同施用。

#### I. 在完整细胞内抑制 c-Kit 的测定

在基于细胞的 ELISA 测定法中, 使用 H526 细胞系(ATCC # CRL-5811)来确定化合物抑制 c-Kit 的酪氨酸激酶活性的能力, 所述 H526 细胞系源自人小细胞肺癌。该测定法确定了化合物阻断配体刺激的野生型 c-Kit 受体蛋白的酪氨酸磷酸化的能力, 在 H526 细胞中内源表达所述 c-Kit 受体蛋白。在添加干细胞因子(SCF)即 c-Kit 受体酪氨酸激酶的配体之前, 用各种浓度的化合物预先培育细胞。然后制备细胞溶解产物, 将 c-Kit 蛋白质捕获到涂布了 c-Kit 抗体的 96-孔 ELISA 平板上。然后通过量化抗体结合的程度来监测受体蛋白的磷酸酪氨酸含量, 所述抗体仅识别在被捕获的蛋白内的磷酸化酪氨酸残基。所用抗体具有共价连接的报告酶(例如辣根过氧化物酶, HRP), 从而可以通过用合适的 HRP 底物培育来定量测定抗体与磷酸化 c-Kit 的结合。

所用贮存试剂如下:

细胞溶解缓冲液:

50mM Tris(三羧甲基氨基甲烷缓冲液)-HCl, pH7.4

150mM NaCl

10%甘油

1% Triton X-100

- 0.5mM EDTA  
1 $\mu$ g/mL 亮抑酶肽  
1 $\mu$ g/mL 抑酶肽  
1mM 原钒酸钠
- 5  
抗 c-Kit 抗体：  
0.5 $\mu$ g/mL 抗 c-Kit Ab-3(Lab Vision, 目录#MS289P1)在 50mM 碳酸氢钠中，pH 9
- 10  
ELISA 测定平板：  
通过将 100 $\mu$ L 抗 c-Kit 抗体添加到 96-孔 Microlite-2 平板(Dynex, 目录#7417)的每个孔内，然后在 37 $^{\circ}$ C 培育 2h，从而制得 ELISA 测定平板。然后用 300 $\mu$ L 洗涤缓冲液将孔洗涤两次。
- 15  
平板洗涤缓冲液：  
含 0.5% Tween-20 的 PBS(PBST)
- 细胞测定介质：  
含 0.1% BSA 的 RPMI
- 20  
pY20-HRP：  
25ng/mL pY20-HRP(Calbiochem, 目录# 525320)的 PBS 溶液，包含 0.5% Tween-20、5% BSA、1mM 原钒酸钠
- 25  
HRP 底物：  
化学发光检测试剂(Pierce, 目录# 37075)
- 测定方案：  
通过离心来收集在含 10%胎牛血清的 RPMI 中生长的 H526 细胞培养物，用 PBS 洗涤两次，悬浮于细胞测定介质中。然后在 100 $\mu$ L 细胞
- 30

测定介质中，以  $7.5 \times 10^4$  个细胞/孔将细胞分布到 V 形底 96-孔平板内。

5 通过在细胞测定介质中稀释，从 10mM DMSO 原料中制备化合物  
稀释物，DMSO 在测定中的最终浓度为 0.1%。向化合物培育孔中添加  
50 $\mu$ L 受试化合物(在 0.1nM 和 100 $\mu$ M 之间的浓度下测定化合物)；向阳  
极和阴性对照孔中添加含 0.1% DMSO 的 50 $\mu$ L 细胞测定介质。然后在  
37 $^{\circ}$ C 下，用化合物将细胞培育 3h。然后添加 SCF(R&D Systems, 目录#  
255-SC-010)，以刺激 Kit 受体并诱导其酪氨酸磷酸化。然后，除了阴  
10 性对照孔之外，向所有孔中添加 10 $\mu$ L 1.6 $\mu$ g/mL SCF 的细胞测定介质溶  
液，将细胞在 37 $^{\circ}$ C 下另外培育 15min。添加冰冷的 PBS 后，以 1000rpm  
将平板离心 5min，通过抽吸除去介质，通过向每个孔中添加 120 $\mu$ L 冰  
冷的细胞溶解缓冲液来溶解细胞团块(pellet)。将平板在冰上放置  
20min，然后从每个孔中转移 100 $\mu$ L 细胞溶解物至 ELISA 测定平板的  
孔中，在 4 $^{\circ}$ C 培育 16h。

15

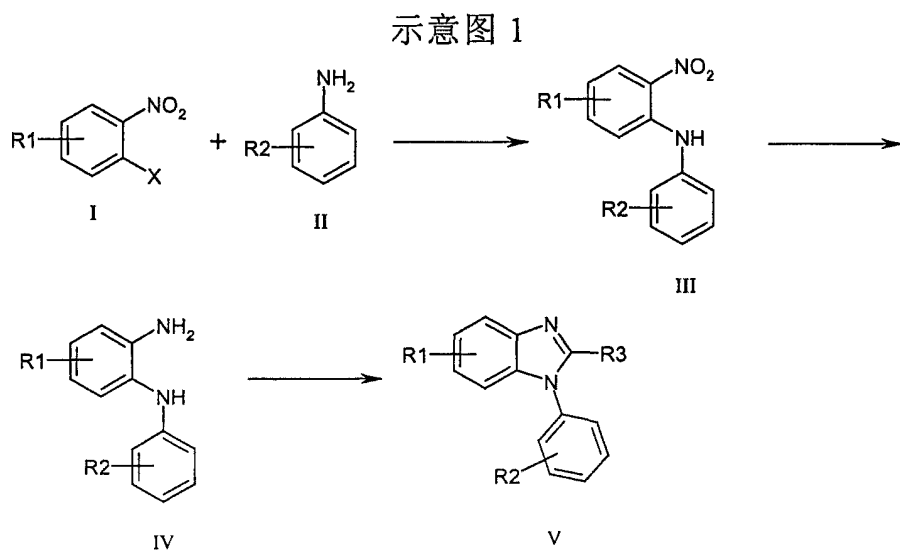
在 ELISA 平板内培育细胞溶解物后，用 300 $\mu$ L 洗涤缓冲液将孔洗  
涤 4 次，然后向每个孔中添加 100 $\mu$ L 磷酸酪氨酸检测抗体 pY20-HRP，  
将平板在室温下培育 2h。然后用 300 $\mu$ L 洗涤缓冲液将孔洗涤 4 次。然  
后，将 50 $\mu$ L 化学发光 HRP 底物添加到每个孔中，用于定量发光检测  
20 结合到平板的抗磷酸酪氨酸-HRP 共轭物量。

比较在化合物存在时获得的测定信号与阳性和阴性对照(在存在  
或不存在 SCF 的情况下培育细胞，不添加化合物)的测定信号，在化  
合物浓度范围内确定抑制 c-Kit 受体酪氨酸磷酸化的程度。将这些抑制值  
25 拟合到 S 型剂量-响应抑制曲线，以确定 IC<sub>50</sub> 值(即抑制了 50% SCF-诱  
导的 c-Kit 蛋白质酪氨酸磷酸化的化合物浓度)。

如上面测定法中所确定的，在完整 H526 细胞中，本发明实施例减  
少了 SCF-诱导的 Kit 酪氨酸磷酸化水平，其 IC<sub>50</sub> 值在 15 $\mu$ M 和 0.1nM  
30 之间。

### 实验

通过下列示意图中所示的方法，按照下列步骤制备本发明的实施例。本领域的普通技术人员可以容易地选择合适的溶剂、温度、压力和  
5 和其它反应条件。类似地，本领域的普通技术人员可以从商业上得到或容易地制得合适的原材料。



10

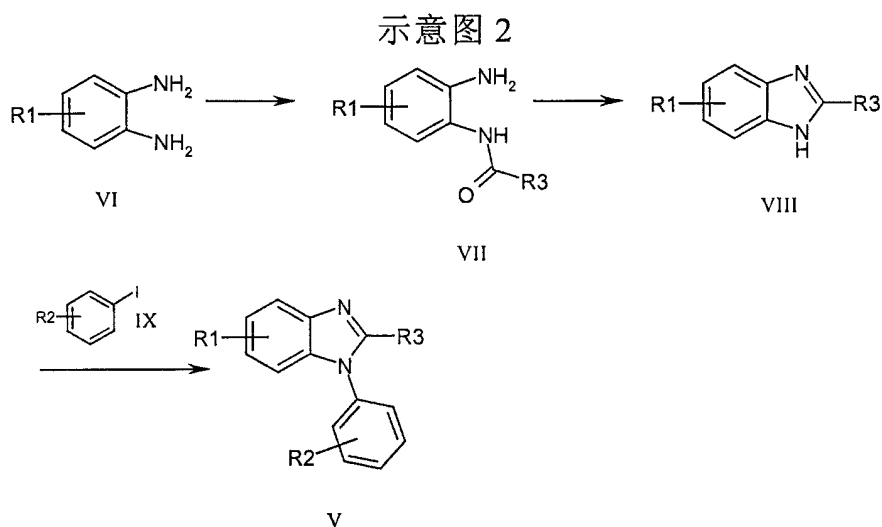
在示意图 1 中，将硝基苯(I, X=F、OMS、OTs)与取代苯胺(II)缩合，可以制得二芳基胺(III)。当 X=I、Br、Cl、OTf 时，通过利用 Pd(0) 介导的 Buchwald-Hartwig 型条件(如 J. of Organic Chem. (1996), 61(21), 7240 中所述的那些)或使用 Cu(I)催化剂和碱(如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)，也可以偶合苯胺(II)。在酸性条件下，在合适的过渡金属催化剂(钨、铂、钨、镍)、  
15 铁、锌或钛的存在下，使用例如氢与亚硫酸氢钠或与二水合氯化锡(II)，可以将 III 还原得到苯二胺(IV)。通过使 IV 与相应的羧酸、酰基卤、酸酐或原甲酸酯(例如(MeO)<sub>3</sub>CH)和酸如甲酸或对甲苯磺酸反应，可以将 IV 环化为苯并咪唑(V)。在用于还原 III 的某些条件下，例如在铁粉的甲酸溶液中，可以在单罐中将 III 转化为苯并咪唑 V。而且，通过将原甲酸三甲酯包括到与 III 的氢化混合物中，能直接将 III 转化为 V。  
20

下面的示意图 2 显示，通过所述方法，也可形成 N-芳基苯并咪唑

(V)，由此在 Pd(0)介导的条件下，可以将 N<sup>1</sup>H 苯并咪唑(VIII)芳化，如在 J. Amer Chem. Soc. (2000), 122, 7600 中公开的。可以通过本领域技术人员已知的许多手段来分离所得的位置异构体(regioisomer)，这些手段包括但不限于：色谱法或通过从合适的溶剂中结晶。可以用酸将酰基苯胺(VII)环化，以产生苯并咪唑(VIII)，所述酸包括但不限于：乙酸、对甲苯磺酸、氢氯酸、硫酸或磷酸。接着，可以在本领域技术人员已知的合适偶合剂的存在下，使邻苯二胺与酰基卤或酸酐或与羧酸反应，制备酰基苯胺(VII)，所述偶合剂为例如但不限于：EDC、DCC、HOAt、HOBt、HATU、TBTU、CDI，包括这些溶液相试剂的固体负载形式。

5 当 R<sub>3</sub>=H 时，可以通过用甲酸烷基酯(例如甲酸甲酯)将 VI 甲酰化而制得化合物如 VII。在上述方法中，将 VI 转化为 VII 也可能导致它部分或全部地转化为 VIII。

10



15

通过适当地选择原材料如 I、II、VI 和 IX 的类型，可以将官能团 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 包括到目标分子中。当不能通过该方法直接获得最终官能团时，或者当这类官能团可能在随后制备最终分子的化学过程中受损害时，可以使用替代官能团，随后通过本领域技术人员容易确定的方法在依照顺序的点处转化为最终希望的官能团。

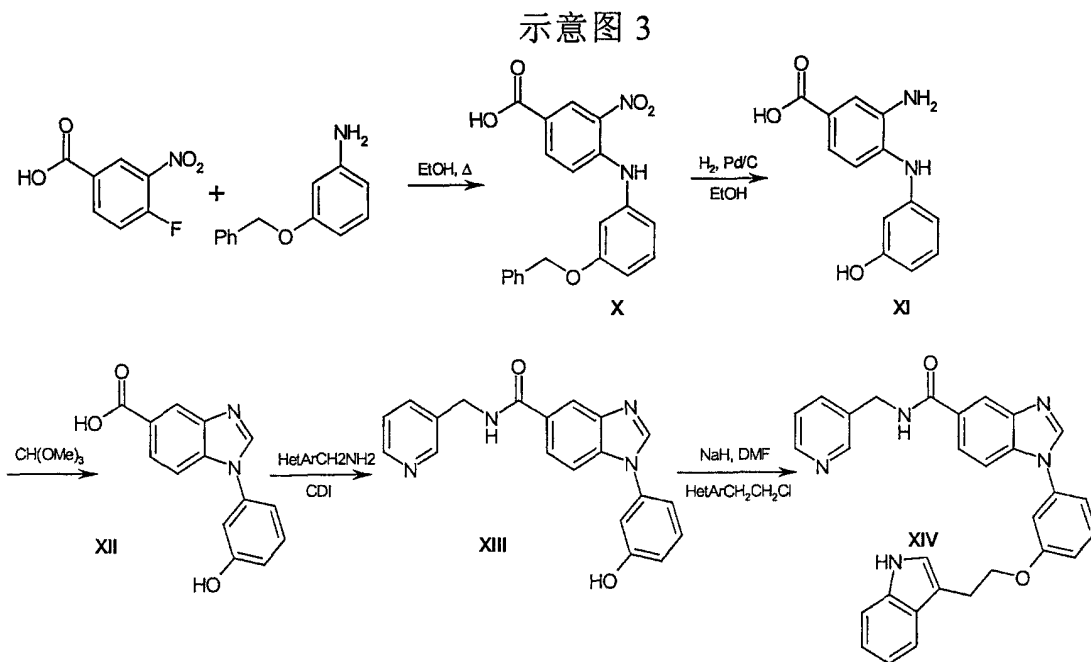
20

例如，这类转化的非详尽列表包括如下转化：OMe $\rightarrow$ OH(BBr<sub>3</sub>)、

$\text{NH}_2 \rightarrow \text{Cl}(\text{NaNO}_2, \text{CuCl})$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{CN}(\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{Zn}(\text{CN})_2, \text{DPPF})$ 、  
 $\text{Me} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{KMnO}_4)$ 、 $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CO}_2\text{Me}(\text{MeOH}, \text{H}_2\text{SO}_4)$ 、 $\text{OH} \rightarrow \text{O}$  烷基(烷  
 基卤, 碱)、 $\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{CONR}'\text{R}''(\text{EDC}, \text{HOAt}, \text{DIPEA}, \text{HNR}'\text{R}'')$ 、  
 5  $\text{Br} \rightarrow \text{CO}_2\text{Me}(\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{DPPF}, \text{CO}(\text{g}), \text{MeOH})$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{tBuLi}, \text{CO}_2)$ 、  
 $\text{Ar-H} \rightarrow \text{Ar-Br}(\text{NBS})$ 、 $\text{CN} \rightarrow \text{CO}_2\text{H}(\text{浓 H}_2\text{SO}_4)$ 、 $\text{Br} \rightarrow \text{NR}'\text{R}''(\text{Pd}_2(\text{dba})_3,$   
 $\text{DPPF}, \text{HNR}'\text{R}'')$ 。

将这类官能团包括到目标分子中的代表性例子示于下面示意图  
 3-5 中。

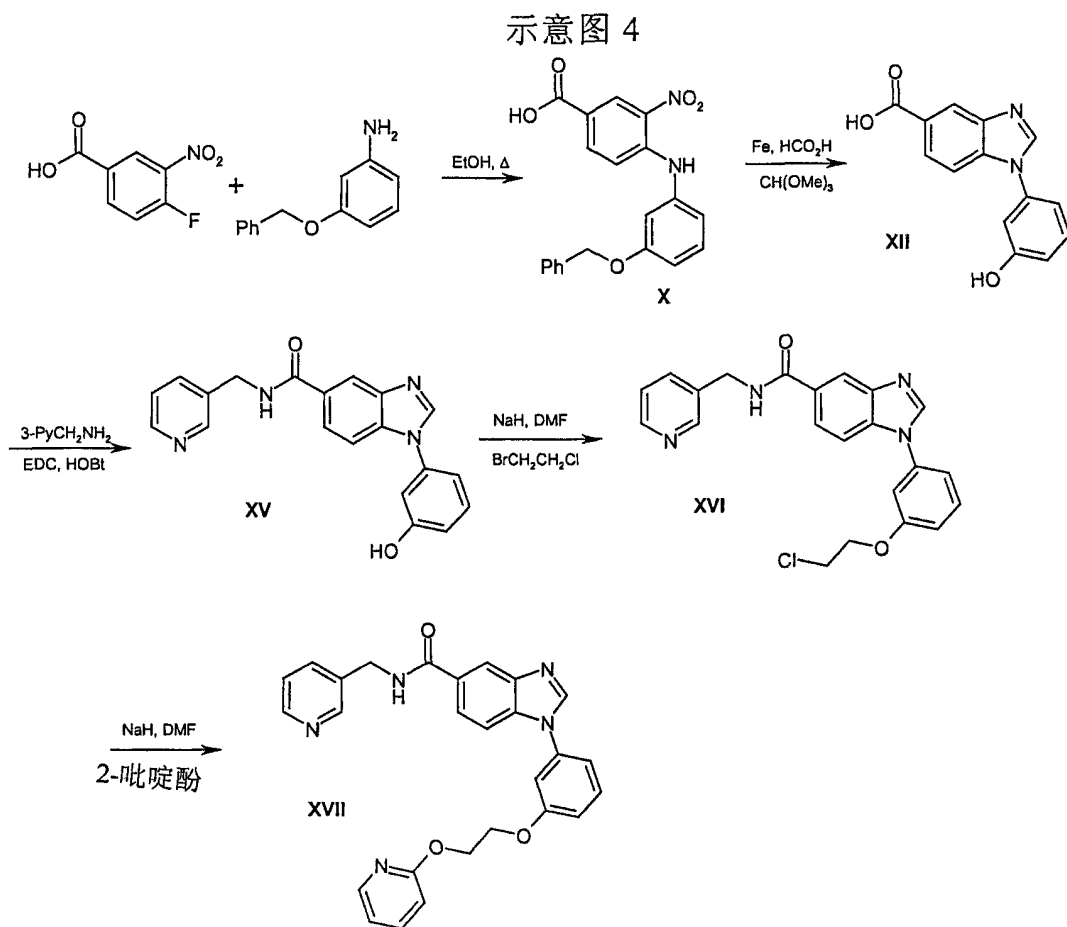
10



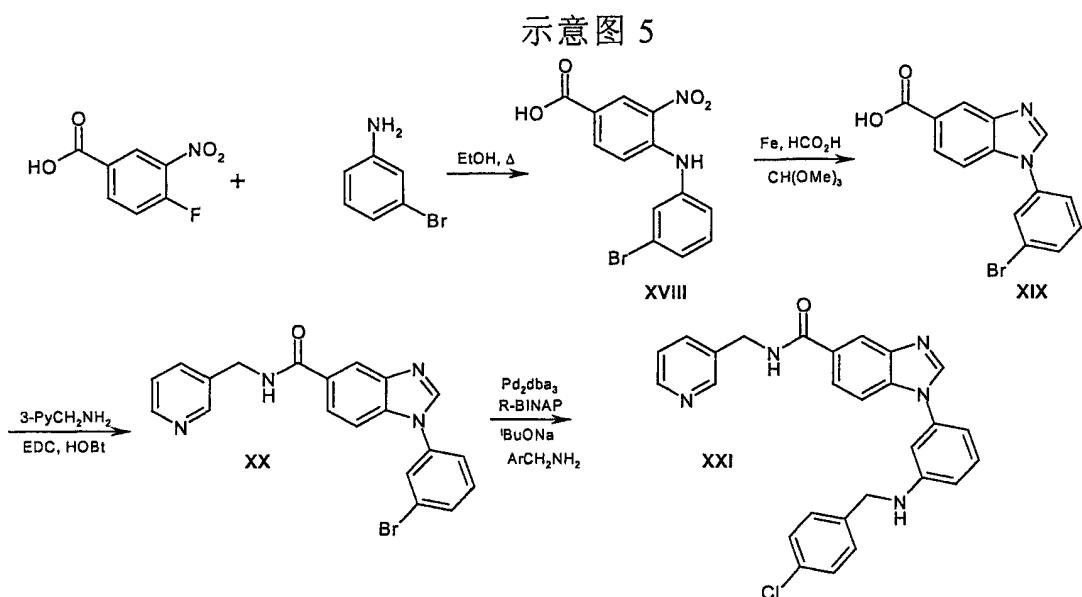
15

通过在乙醇中加热, 使 3-苄氧基苯胺与 4-氟-3-硝基苯甲酸缩合,  
 得到 X, 通过在 10%  $\text{Pd/C}$  的乙醇溶液中催化氢化, 可以将 X 还原得到  
 苯二胺(XI)。通过用过量的原甲酸三甲酯加热, 将 XI 环化为苯并咪唑  
 (XII)。用 1,1'-羰基二咪唑介导使 XII 与 3-吡啶基甲胺偶合, 得到酰胺  
 XIII, 在氢化钠存在的情况下, 可以用 3-(2-氯乙基)-吲哚将 XIII 烷基化。

20



在示意图 4 中，在单罐中，在还原性的铁和甲酸混合物的存在下，  
 5 用原甲酸三甲酯来还原并环化苯胺 X。利用 EDC 和 HOBt 使这种情况下的酸 XII 与 3-氨基甲基吡啶偶合，以得到酰胺 XV，用 1-溴-2-氯乙烷和氯化钠将 XV 烷基化。再次使用氯化钠作为碱，用所得的卤代烷基衍生物 XVI 将 2-吡啶酚烷基化，以得到目标分子 XVII。



可以按示意图 5 所示制备类型 XXI 的氨基衍生物，由此在示意图 4 所用的条件下，形成合适的溴苯并咪唑(XX)，在这种情况下，用 Pd(0) 介导的胺化条件处理 XX，以引入取代的苄氨基。

定义：EDC=乙基二甲氨基丙基碳二亚胺盐酸盐，HOAt=1-羟基氮杂苯并三唑，HOBT=1-羟基苯并三唑，CDI=1,1'-羰基二咪唑，TBTU=邻苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)四氟硼酸盐，HATU=氮杂苯并三唑基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐，DIPEA=二异丙基乙胺，TEA=三乙胺，DMF=N,N-二甲基甲酰胺，NMP=N-甲基吡咯烷酮，DCM=二氯甲烷，DMAP=4-二甲氨基吡啶，TFA=三氟乙酸，Boc=叔丁氧羰基，Fmoc=苄基甲氧基羰基，DMSO=二甲亚砜，OMs=OSO<sub>2</sub>Me，OTs=OSO<sub>2</sub>-(4-Me)Ph，OTf=OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，DPPF= $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，NBS=N-溴丁二酰亚胺，HCl(aq)=盐酸水溶液，DMA=N,N-二甲基乙酰胺，MeOH=甲醇，EtOH=乙醇，EtOAc=乙酸乙酯，DCM=二氯甲烷，THF=四氢呋喃，HOAc=乙酸，DMF=N,N-二甲基甲酰胺，HPLC=高效液相色谱法。

制备 N-取代的苯并咪唑的通用方法：

a) 在氩气中，将 3-氟-2-硝基苯甲酸(21.6mmol)与苯胺(43.2mmol)的 15mL 乙醇溶液回流搅拌 5h，形成橙色沉淀物。12h 后，将非均匀反应混合物倒入到 50mL 1N HCl(aq)中，用 100mL 水稀释。将溶液搅拌

20min, 然后过滤沉淀物, 获得 4-苯胺基-3-硝基苯甲酸: 例如 4-{{3-(苄氧基)苯基}氨基}-3-硝基苯甲酸。

5           b) 向 4-苯胺基-3-硝基苯甲酸(20.1mmol)的 THF(100mL)溶液中投入 10% Pd/C(500mg), 将反应烧瓶抽空, 然后充入 H<sub>2</sub>(g)三次。将混合物剧烈搅拌 12h, 此后, 将混合物通过硅藻土过滤, 将滤液真空浓缩, 得到所需的 3-氨基-4-苯胺基苯甲酸: 例如 3-氨基-4-[(3-羟基苯基)氨基]苯甲酸。

10           c) 向 3-氨基-4-苯胺基苯甲酸(20.1mmol)的甲酸(40mL)溶液中投入原甲酸三甲酯(2.4mL, 22.0mmol), 加热回流 3h, 此后, 将混合物冷却到室温, 搅拌 12h。然后将反应混合物倒入到 150mL H<sub>2</sub>O 中, 搅拌 20min, 产生沉淀物, 过滤分离, 得到 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸: 例如 1-(3-羟基苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸。

15           d) 用 CDI(95mg, 0.58mmol)处理 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (0.39mmol)的 DMF(5mL)溶液, 搅拌 15min, 形成白色沉淀物。然后添加伯胺或仲胺(0.78mmol), 将混合物搅拌过夜, 然后倒入到 75mL H<sub>2</sub>O 中, 过滤分离随后形成的所有固体, 得到 1-芳基-N-(取代的)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。当所需的产物没有从反应溶液中或者在处理过程(work up)中沉淀出来时, 通过如下方法分离它: 添加水, 萃取进入有机溶剂(典型地为 EtOAc)中, 将萃取物干燥并浓缩, 然后通过制备性 HPLC 或通过硅胶上的正相色谱法纯化残余物。

25           e) 或者:

30           用 EDC(227mg, 1.18mmol)和 DMAP(9mg, 0.07mmol)处理 1-芳基-1H-苯并咪唑-5-羧酸(0.78mmol)的 DMF(4mL)溶液, 将混合物搅拌 10min, 然后添加伯胺或仲胺(1.68mmol)。将混合物搅拌过夜, 此后, 通过过滤来分离产物, 用甲醇(3×5mL)洗涤滤饼, 得到所需的 1-芳基-N-(取代的)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

再一次，当所需的产物没有从反应溶液或者在加工过程中沉淀出来时，则通过如下方法分离它：添加水，萃取进入有机溶剂(典型地为 EtOAc)中，将萃取物干燥并浓缩，然后通过制备性 HPLC 或通过硅胶上的正相色谱法来纯化残余物。

[1] 将 N-(羟基苯基)苯并咪唑衍生物烷基化的通用方法：

f) 用烷基溴(0.22mmol)处理 1-(3-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(如上所述制备，75mg，0.22mmol)和碳酸钾(33mg，0.24mmol)在乙腈(4mL)、DMF(1mL)、和蒸馏水(0.5mL)中的混合物，在 N<sub>2</sub> 中，将反应混合物于 60℃ 加热 16h。然后将反应混合物真空浓缩，将残余物进行反相制备性 HPLC 纯化，得到 1-(3-烷氧基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

按照上面所述的方法，利用合适的取代苯酚和烷基化剂分别代替 1-(3-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和“烷基”溴，以制备下列化合物。

#### 实施例 1

1-{3-[2-(苯硫基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.41 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.37 (dd, 2H, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.15 (t, 1H, J = 6.0); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 481 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 2

1-[3-(3-苯基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 463 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 3

1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 479 [MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 4

1-{3-[(4-氰基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 460 [MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 5

5-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]-2-糠酸乙酯. MS (ES+): m/z 497 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 6

15

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 7

20

3-(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊基乙酸酯. MS (ES+): m/z 473 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 8

25

1-[3-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 485 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 9

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 503 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 10

4- $\{3-[5-(\text{吡啶-3-基甲基氨基羰基})-1\text{H-苯并咪唑-1-基}]苯氧基\}$ 己酸乙酯. MS (ES+): m/z 487 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 11

5 1- $\{3-(2\text{-吗啉-4-基乙氧基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 458 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 12

10 1- $\{4-[(4\text{-氟苄基})氧]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 452 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 13

15 1- $\{4-[2-(\text{苯硫基})乙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 481 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 14

4- $\{(4-\{5-[(\text{吡啶-3-基甲基氨基})羰基]-1\text{H-苯并咪唑-1-基}\}苯氧基)甲基\}$ 苯甲酸甲酯. MS (ES+): m/z 493 [MH<sup>+</sup>]

#### 20 实施例 15

5- $\{(4-\{5-[(\text{吡啶-3-基甲基氨基})羰基]-1\text{H-苯并咪唑-1-基}\}苯氧基)甲基\}$ -2-糠酸乙酯. MS (ES+): m/z 497 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 16

25 1- $\{3-[(4\text{-甲基苄基})氧]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 17

30 1- $\{3-[(4\text{-硝基苄基})氧]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 18

1-{4-[(4-甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 19

1-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 479 [MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 20

5-(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)戊基乙酸酯. MS (ES+): m/z 473 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 21

15

4-[(3-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯. MS (ES+): m/z 493 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 22

20

1-[4-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 23

25

4-{4-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}己酸乙酯. MS (ES+): m/z 487 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 24

1-{4-[(4-三氟甲基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 503 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 25

1-[4-(2-萘基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 485 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 26

5 1-[4-(1,1'-联苯基-2-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 511 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 27

10 1-{4-[(4-硝基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 28

15 1-[4-(环己基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 441 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 29

1-[4-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

20 实施例 30

1-[3-(1-苯乙基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 31

25 1-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 449 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 32

30 1-[4-(1,1'-联苯基-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 511 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 33

1-[4-(1H-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 488 [MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 34

1-[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 458 [MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 35

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 36

15

1-[4-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 465 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 37

20

1-[3-(2-苯氧基乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 465 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 38

25

1-[3-(1H-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 488 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 39

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 497 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 40

1- $\{3-[3-(4\text{-氟苯氧基})丙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 497 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 41

5 1- $\{4-[2-(4\text{-氟苯氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 544 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 42

10 1- $\{3-(2\text{-甲氧基乙氧基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 403 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 43

15 1- $\{4-[2-(2\text{-甲氧基乙氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 447 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 44

1- $\{4-(2\text{-甲氧基乙氧基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 403 [MH<sup>+</sup>]

20 实施例 45

1- $\{3-[2-(2\text{-甲氧基乙氧基})乙氧基]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 447 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 46

25 1- $\{4-(2\text{-乙氧基乙氧基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 417 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 47

30 1- $\{3-(2\text{-乙氧基乙氧基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 417 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 48

1-{3-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 543 [Br<sup>79</sup>MH<sup>+</sup>], 545 [Br<sup>81</sup>MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 49

1-{4-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 543 [Br<sup>79</sup>MH<sup>+</sup>], 545 [Br<sup>81</sup>MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 50

1-{4-[2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 456 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 51

15

1-{3-[(2-甲基噻唑-4-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 456 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 52

20

1-{3-[(噻啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 486 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 53

25

1-{4-[(噻啉-2-基甲基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 486 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 54

1-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 55

N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

将 1-[4-(2-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(按上述制备, 使用 1-(4-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺作为酚, 使用 1-溴-3-氯丙烷作为烷化剂)(100mg, 0.24mmol)、  
5 3-三氟甲氧基苯酚(42mg, 31 $\mu$ L 0.24mmol)和碳酸钾(36mg, 0.26mmol)悬浮在乙腈(2mL)、DMF(1mL)和水(0.5mL)中, 将混合物在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 18h。然后将反应混合物真空浓缩, 通过反相制备性 HPLC 纯化, 得到  
10 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.90-6.78 (m, 3H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22  
15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (五重峰, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 563 [MH<sup>+</sup>]

根据类似上述的步骤制备下列化合物。

#### 20 实施例 56

1-{4-[3-(3-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 509 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 57

25 1-{4-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 513 [MH<sup>+</sup>], 515 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 58

30 1-{4-[3-(4-氰基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 504 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 59

1-{4-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 509 [MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 60

1-{4-[3-(3-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 493 [MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 61

1-{4-[3-(3-乙炔基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 503 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 62

15

1-{3-[3-(4-甲基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 493 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 63

20

1-{3-[3-(4-氰基苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 504 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 64

25

1-(3-{3-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]丙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 563 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 65

1-{3-[3-(3-氯苯氧基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 513 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 66

1- $\{3-[3-(4\text{-氯苯氧基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 513 [MH<sup>+</sup>], 515 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 67

5 1- $\{3-[3-(4\text{-溴苯氧基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 557 [MH<sup>+</sup>], 559 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 68

10 1-(3- $\{3-[4-(\text{三氟甲氧基})\text{苯氧基}]\text{丙氧基}\}$ 苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 563 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 69

15 1- $\{3-[3-(3,4\text{-二氯苯氧基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 547 [MH<sup>+</sup>], 548 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 70

1- $\{3-[3-(4\text{-咪唑-1-基苯氧基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 545 [MH<sup>+</sup>]

#### 20 实施例 71

1-(3- $\{3-[4-(4\text{H-1,2,4-三唑-4-基})\text{苯氧基}]\text{丙氧基}\}$ 苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 546 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 72

25 1-(3- $\{3-[4-(\text{三氟甲基})\text{苯氧基}]\text{丙氧基}\}$ 苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 550 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 73

30 4-(3- $\{3-[5-(\text{N-吡啶-3-基甲基})\text{氨基羰基}]\text{-1H-苯并咪唑-1-基苯氧基}\}$ 丙氧基)苯甲酸甲酯. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 537 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 74

1- $\{4-[3-(4\text{-溴苯氧基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 557 [Br<sup>79</sup>MH<sup>+</sup>], 559 [Br<sup>81</sup>MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 75

1- $\{3-[2-(4\text{-甲基苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺.

将 1-(3-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(5.0g, 14.5mmol)、碘化四丁基铵(536mg, 1.5mmol)和氢氧化钠(9.8g, 41.7mmol)溶于无水乙醇,回流加热 15min。然后添加 2-氯乙基甲苯磺酸酯(581mg, 41.67mmol, 7.6mL),使混合物在 80℃搅拌 18h。此后,将反应混合物真空浓缩,通过色谱法纯化粗产物,在硅胶上用 50%乙酸乙酯/己烷对 10%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到 1-[3-(2-氯乙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。

10  
15

使用前述步骤,使该物质与 4-甲基苯酚反应,得到标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.29 (s, 3H), 4.35 (dd, 2H, J = 5.6, 2.8 Hz), 4.39 (dd, 2H, J = 5.2, 3.2 Hz), 4.74 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 7.2, 7.2 Hz), 6.85 (ddd, 2H, J = 9.6, 3.2, 3.2 Hz), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H, J = 7.6, 4.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 6.4, 1.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 2.0 Hz); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 479 [MH<sup>+</sup>]

20  
25

根据前述步骤制备下列化合物,在可适用的地方用 1-(3-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺代替 1-(4-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺,用 4-甲基苯酚代替被适当取代的苯酚。

30

## 实施例 76

1-{4-[2-(3-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>], 501 [MH<sup>+</sup>]

## 5 实施例 77

1-{4-[2-(3-乙炔基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 78

10 1-{4-[2-(3-溴苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 543 [Br<sup>79</sup>MH<sup>+</sup>], 545 [Br<sup>81</sup>MH<sup>+</sup>]

## 实施例 79

15 1-{4-[2-(4-氰基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 490 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 80

20 1-{4-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 499 [Cl<sup>35</sup>MH<sup>+</sup>], 501 [Cl<sup>37</sup>MH<sup>+</sup>]

## 实施例 81

1-{4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 495 [MH<sup>+</sup>]

## 25 实施例 82

1-{4-[2-(3-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 479 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 83

30 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{2-[(3-三氟甲氧基)苯氧基]乙氧基}苯

基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 549 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 84

5 1-{4-[2-(4-甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 479 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 85

10 1-{4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 495 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 86

1- $\{3-[2-(3\text{-氯苯氧基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+); m/z 499 [Cl<sup>35</sup>MH<sup>+</sup>], 501 [Cl<sup>37</sup>MH<sup>+</sup>]

#### 15 实施例 f1

1-[4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺.

20 在 N<sub>2</sub> 中, 滴加 DIAD(偶氮二羧酸二异丙基)(66mg, 0.33mmol, 64 $\mu$ L), 以处理 1-(4-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (75mg, 0.22mmol)、PS-三苯膦树脂(327mg, 0.33mmol)和 3-吡啶甲醇 (35mg, 32 $\mu$ L, 0.33mmol)在无水 DMF(或 THF)(2mL)中的混合物。在氮气中, 于 40 $^{\circ}$ C 加热混合物并剧烈搅拌 18h, 此后将其真空浓缩, 通过反相制备性 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 为不透明的玻璃状

25 固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.74 (dd, J = 2.4, 0.4 Hz, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 5.18 (s, 2H),

30 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+): m/z 436 (100) [MH<sup>+</sup>], 437 (30)

[MH<sup>+</sup>2].

5 根据前述步骤制备下列化合物，分别用 1-(4-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 3-吡啶甲醇代替被适当取代的苯酚和伯醇。

#### 实施例 F2

1-[3-((1,1'-联苯基-2-基甲氧基)苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 511 [MH<sup>+</sup>]

10

#### 实施例 F3

1-{3-[(3,4-二甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 495 [MH<sup>+</sup>]

15

#### 实施例 F4

1-[3-(环丁基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 413 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F5

20

1-{3-[(4-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 465 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F6

25

1-{3-[(2-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 465 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F7

1-{3-[(4-苄氧基-3-甲氧基苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES<sup>+</sup>): m/z 571 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 F8

1-{3-[(4-{叔丁基}苄基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 491 [MH<sup>+</sup>]

## 5 实施例 F9

1-{3-[(4-苯基丁基)氧]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 477 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 F10

10 1-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 436 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 F11

15 1-[3-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 464 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 F12

20 1-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 436 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 F13

1-[4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 436 [MH<sup>+</sup>]

## 25 实施例 F14

1-[4-(3-吡啶-4-基丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 464 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 F15

30 1-{4-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯

并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 470 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F16

5 1-[3-(呋喃-3-基甲基)氧]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 425 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F17

10 N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噁吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F18

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噁吩-2-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

15 实施例 F19

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[(2-噁吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F20

20 1-(3-[[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 509 [Cl<sup>35</sup>MH<sup>+</sup>], 511 [Cl<sup>37</sup>MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F21

25 1-(4-[[1-(4-氯苯基)环丙基]甲氧基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 509 [Cl<sup>35</sup>MH<sup>+</sup>], 511 [Cl<sup>37</sup>MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 F22

30 N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(2-噁吩-3-基乙基)氧]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 455 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G1

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 541 [MH<sup>+</sup>]

5 a) 用 12M HCl(15mL, 177mmol)处理 1-(4-羟基苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(4.5g, 17.7mmol)的 0.02M 甲醇溶液(methanolic solution), 将所得混合物回流加热(90°C)2d. 在反应结束后, 将混合物真空浓缩, 得到 1-(4-羟基苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯, 可直接使用, 无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.89 (s, 3H), 7.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.34 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); MS (ES+): m/z 269 (MH<sup>+</sup>).

15 b) 将 1-(4-羟基苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(3.0g, 9.8mmol)与 KO<sup>t</sup>Bu(2.2g, 19.6mmol)的 0.2M DMF 溶液在室温下搅拌 20min, 然后用 NaI(9.8mmol, 1.47g)和对(三氟甲氧基)苄基溴(1.88mL, 11.2mmol)处理。将混合物在 60°C加热 24h, 然后将混合物真空浓缩, 通过色谱法纯化残余物, 在硅胶上用 1:1 EtOAc:己烷洗脱, 得到 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3.89 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.61–7.65 (m, 5H), 7.86 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.65 (s, 1H); MS (ES+): m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

25 c) 将 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(3.7g, 8.4mmol)的 0.5M THF 溶液用 10M NaOH(8.4mL, 84mmol)和足够的甲醇处理, 以使混合物均匀。然后将反应混合物在 70°C加热 24h, 此后将其真空浓缩, 在水中处理, 用 2M HCl(aq)酸化至 pH 4。过滤所得沉淀物, 用水洗涤, 得到 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5.26 (s, 2H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63–7.66 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 0.8

30

Hz), 8.62 (s, 1H); MS (ES+): m/z 429 (MH<sup>+</sup>).

5 d) 将 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸 (100mg, 0.23mmol)和 CDI(76mg, 0.46mmol)的 0.3M THF 溶液在 60°C 搅拌 4h, 此后用伯胺或仲胺(0.35mmol)处理混合物, 继续加热另外的 16h。然后, 将混合物真空浓缩, 通过色谱法在硅胶上纯化所得残余物。重结晶所得的洗脱产物。

10 根据上面关于实施例 G1 所述的步骤, 利用合适的烷基卤和胺制备下列化合物。

#### 实施例 G2

15 N-(3-二甲基氨基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 513 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G3

N-(2-二甲基氨基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>]

#### 20 实施例 G4

N-(3-甲氧基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 500 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G5

25 N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 486 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G6

30 N-(2-哌啶-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 539 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G7

2-(4-{[1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇. MS (ES+): m/z 541 [MH<sup>+</sup>]

5

## 实施例 G8

N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 568 [MH<sup>+</sup>]

10

## 实施例 G9

N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 555 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G10

15

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 532 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G11

20

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 505 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G12

25

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 463 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 G13

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-[3-(N,N-二甲基氨基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 477 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 G14

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 464 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G15

5 1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 450 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G16

10 2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}乙醇. MS (ES+): m/z 504 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G17

15 1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 503 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G18

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>]

#### 20 实施例 G19

1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 420 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G20

25 2-{1-[(1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}乙醇. MS (ES+): m/z 505 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 G21

30 N-[(1-氧化吡啶-3-基)甲基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺.

将 N-吡啶-3-基甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(实施例 35, 31mg, 0.060mmol)溶于 DCM(3mL), 用间氯过苯甲酸(18mg, 0.72mmol)处理, 将混合物在室温下搅拌 4h。然后将混合物真空浓缩, 通过制备性 HPLC 纯化粗产物, 得到标题化合物。

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  4.63 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.24 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.51–7.60 (m, 6H), 7.66 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.90 (dd, 1H,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). MS (ES+);  $m/z$  535 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 536 (25) [ $\text{MH}^{+2}$ ].

10

#### 实施例 G22

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

15 将 1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(25mg, 0.058mmol)、PS-TFP(37mg, 0.053mmol)、和 DMAP(4mg, 0.032mmol)添加到 24mL 闪烁管。添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)和 DMF(0.25mL), 将管摇动 5min。然后添加 DIC(33mg, 0.263mmol), 将管摇动 3h。过滤树脂, 并用 DMF( $3 \times 1\text{mL}$ )、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $3 \times 1\text{mL}$ )、DMF( $3 \times 1\text{mL}$ )、和 THF( $3 \times 1\text{mL}$ )洗涤。将树脂重新悬浮在 DMF(1mL)中, 然后添加 DIEA( $10\mu\text{L}$ ,  
20 0.058mmol)和 2-吡咯烷-1-基乙胺(7mg, 0.058mmol)。在摇动 48h 后, 过滤反应物, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤树脂。真空浓缩滤液。使用 Waters 质量控制(mass-directed) HPLC 纯化系统来纯化所得白色粗固体, 得到 N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为灰白色固体。MS (ES+):  $m/z$  526 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

25

#### 实施例 G23

N-异丙基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+):  $m/z$  452 [ $\text{MH}^+$ ].

30

#### 实施例 G24

N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 508 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G25

5 N-异丙基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 454 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G26

10 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 477 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G27

15 (4-{[1-([2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙醇; MS (ES+): m/z 505.1 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G28

20 N-乙基-1-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 420 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G29

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 509 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G30

25 N-(2-羟基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 456 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G31

30 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G32

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 478 [MH<sup>+</sup>].

5

## 实施例 G33

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 464 [MH<sup>+</sup>].

10

## 实施例 G34

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(3-吗啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 533 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G35

15

1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G36

20

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-{4-[3-(4-氟苯氧基)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 477 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G37

25

N-(2-甲氧基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 486 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G38

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 499 [MH<sup>+</sup>].

30

## 实施例 G39

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 541 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G40

5 N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 568 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G41

10 N-甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+) m/z 442 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.85 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H).

15

#### 实施例 G42

N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 526 [MH<sup>+</sup>].

20

#### 实施例 G43

N-[2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 522 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G44

25 N-(2-羟基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 472 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G45

30 N-(3-羟基丙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 486 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G46

1- {4- [3- (4- 氟苯氧基) 丙氧基] 苯基} -N- (2- 羟基乙基) -1H- 苯并咪唑-5- 羧酰胺; MS (ES+): m/z 450 [MH<sup>+</sup>].

5

## 实施例 G47

1- {4- [3- (4- 氟苯氧基) 丙氧基] 苯基} -N- (2- 哌啶-1- 基乙基) -1H- 苯并咪唑-5- 羧酰胺; MS (ES+): m/z 517 [MH<sup>+</sup>].

10

## 实施例 G48

N- (3- 吗啉-4- 基丙基) -1- (3- {[4- (三氟甲氧基) 苄基] 氧} 苯基) -1H- 苯并咪唑-5- 羧酰胺; MS (ES+): m/z 555 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G49

15

N- [3- (二甲基氨基) 丙基] -1- (3- {[4- (三氟甲氧基) 苄基] 氧} 苯基) -1H- 苯并咪唑-5- 羧酰胺; MS (ES+): m/z 513 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G50

20

N- (3- 甲氧基丙基) -1- (3- {[4- (三氟甲氧基) 苄基] 氧} 苯基) -1H- 苯并咪唑-5- 羧酰胺; MS (ES+): m/z 500 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G51

25

5- (吗啉-4- 基羰基) -1- (3- {[4- (三氟甲氧基) 苄基] 氧} 苯基) -1H- 苯并咪唑; MS (ES+): m/z 498 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G52

(4- {[1- (3- {[4- (三氟甲氧基) 苄基] 氧} 苯基) -1H- 苯并咪唑-5- 基] 羰基} 哌嗪-1- 基) 乙醇; MS (ES+): m/z 541 [MH<sup>+</sup>].

30

## 实施例 G53

(1-{{1-(3-{{4-(三氟甲氧基)苄基}氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-基}羰基}哌啶-4-基)乙醇; MS (ES+): m/z 540 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G54

5 N-(2-哌啶-1-基乙基)-1-(3-{{4-(三氟甲氧基)苄基}氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 539 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G55

10 5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基羰基]-1-[3-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯基]-1H-苯并咪唑; MS (ES+): m/z 555 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G56

15 N-乙基-1-(3-{{4-(三氟甲氧基)苄基}氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 456 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G57

1-{{3-{{3-(4-氟苯氧基)丙氧基}苯基}-N-{{3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基}}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 532 [MH<sup>+</sup>].

#### 20 实施例 G58

1-{{3-{{3-(4-氟苯氧基)丙氧基}苯基}}-N-{{3-吗啉-4-基-丙基}}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G59

25 N-{{2-{{二甲基氨基}乙基}}-1-{{3-{{2-{{4-氟苯氧基}乙氧基}苯基}}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 463 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G60

30 N-{{3-{{二甲基氨基}丙基}}-1-{{3-{{2-{{4-氟苯氧基}乙氧基}苯基}}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 477 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G61

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 450 [MH<sup>+</sup>].

5

## 实施例 G62

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-吡喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 476 [MH<sup>+</sup>].

10

## 实施例 G63

1-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 490 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G64

15

N-四氢-2H-吡喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 513 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G65

20

N-环丁基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 482 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G66

25

N-异丙基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 486 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G67

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 558 (100) [MH<sup>+</sup>].

30

## 实施例 G68

N-甲基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 458 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G69

5 N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 542 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G70

10 N-(2-羟基乙基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 488 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G71

15 N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 528 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G72

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 470 [MH<sup>+</sup>].

#### 20 实施例 G73

1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 412 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G74

25 N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 426 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 G75

30 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 525 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G76

N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 510 [MH<sup>+</sup>].

5

## 实施例 G77

N-乙基-1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 559 (100) [MH<sup>+</sup>].

10

## 实施例 G78

1-[4-({4-[(三氟甲基)硫代]苄基}氧)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 444 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G79

15

1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 410 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G80

20

N-甲基-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 424 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G81

25

N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 523 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 G82

N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 507 [MH<sup>+</sup>].

30

## 实施例 G83

N-(2-甲氧基乙基)-1-(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氧}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 468 [MH<sup>+</sup>].

### 实施例 H1 和 H2

5 N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 1-{4-[3-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

10 在 N<sub>2</sub> 中, 将 1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(185mg, 0.44mmol)、2-吡啶酚(42mg, 0.44mmol)、碳酸铯(156mg, 0.48mmol)和碘化钠(72mg, 0.48mmol)溶于 DMF(4mL)中, 将混合物在 80℃ 加热 16h。然后将反应混合物真空浓缩, 并通过反相制备性 HPLC 纯化, 得到分离物 N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]和  
15 1-{4-[3-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]

根据上面关于实施例 H1 和 H2 所述的步骤, 利用合适的烷基卤和吡啶酚分别代替 1-[4-(3-氯丙氧基)苯基]-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 2-吡啶酚, 以制备下列实施例。

20

### 实施例 H3

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]

25

### 实施例 H4 和 H5

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 466 [MH<sup>+</sup>]; 和 1-{4-[2-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 466 [MH<sup>+</sup>]

30

## 实施例 H6

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(吡啶-3-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 466 [MH<sup>+</sup>]

## 5 实施例 H7

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[3-(吡啶-3-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 480 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 H8

10 1-{4-[2-(4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 466 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 H9

15 1-(4-{2-[2-氧代-5-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基]乙氧基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 534 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 H10 和 H11

20 N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(5-氯吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 500 [MH<sup>+</sup>]; 和 1-{4-[2-(5-氯-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 500 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 H12

25 5-(2-{4-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}乙氧基)烟酸

将氢氧化钠 (0.107mmol, 43 $\mu$ L, 100mg/mL) 水溶液添加到 5-(2-{4-[5-(吡啶-3-基甲基氨基羰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯氧基}乙氧基)烟酸甲酯(根据上述步骤, 利用 5-羟基烟酸甲酯代替 3-羟基吡啶而制得, 37mg, 0.07mmol)的甲醇溶液中, 将混合物回流加热 18h。然后将混合物真空浓缩, 通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR

30

(d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  9.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60–8.50 (m, 2H), 8.40–8.39 (m, 2H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 3H), 7.35 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50–4.4 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 510 [MH<sup>+</sup>], 511 [MH<sup>2+</sup>].

### 实施例 H13

N-吡啶-3-基甲基-1-{4-[2-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 568 [MH<sup>+</sup>], 570 [MH<sup>2+</sup>]. 在上述测定中, 该组合物显示的结果大于 10 $\mu$ M。

### 实施例 I1

1-{3-[(4-氯苄基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

a) 在 N<sub>2</sub> 中, 将 4-氟-3-硝基苯甲酸(5) (10.2g, 54.9mmol)、N-(3-氨基苯基)乙酰胺(9.21g, 66.6mmol)和 Et<sub>3</sub>N (1.4mL, 10.1mmol)在无水 EtOH (160mL)中的混合物回流加热过夜。然后将反应混合物冷却, 过滤, 过滤收集橙色固体。然后用 2M HCl(aq)洗涤, 真空干燥, 得到 4-[[3-(乙酰基氨基)苯基]氨基]-3-硝基苯甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.03 (s, 3H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.02 (br, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 316 [MH<sup>+</sup>]

25

b) 在 N<sub>2</sub> 中, 将 4-[[3-(乙酰基氨基)苯基]氨基]-3-硝基苯甲酸 (1.27g, 4.04mmol)、Fe(1.77g, 31.6mmol, 粉末)在 HCO<sub>2</sub>H(30mL)和 HC(OMe)<sub>3</sub>(20mL)中的悬浮液在室温下搅拌 18h。然后, 通过塞里塑料 (Celite)过滤反应混合物, 用 EtOH 洗涤滤饼, 真空浓缩滤液。通过柱色谱法纯化所得粗物质, 在硅胶上用 10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得

30

到 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 296 [MH<sup>+</sup>]

c) 在室温下, 将 DIPEA(0.75mL, 4.31mmol)添加到 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸(0.83g, 2.8mmol)、EDC(0.81g, 4.22mmol)、HOBT (0.57g, 4.22mmol)在无水 DMA(10mL)的混合物中。将反应混合物搅拌 30min, 然后滴加 3-氨基甲基吡啶(0.57mL, 5.62mmol)。在另外搅拌 25h 后, 真空除去溶剂, 通过柱色谱法纯化粗物质, 在硅胶上用 5-15% MeOH 的 DCM 溶液洗脱。通过在丙酮中重结晶来进一步纯化产物, 得到 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.35-7.4 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 386 [MH<sup>+</sup>]

d) 将 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(0.47g)在 2M HCl(aq) (5mL)中的溶液回流加热, 直至通过 LC-MS 判断原材料被全部消耗(约 40min)。真空浓缩粗反应混合物, 真空干燥残余物, 得到 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 其可直接使用, 无需进一步纯化。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.5-5.5 (br), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (1H, J = 5.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H). MS

(ES+): m/z 344 [MH<sup>+</sup>]

5 e) 将 1-(3-氨基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1.0eq)和 4-氯苯甲醛(1.0eq)在 MeOH:HOAc (10:1 v/v, 0.017M)中的混合物在室温下搅拌 15min, 然后添加(聚苯乙烯基甲基)三甲基铵氰基硼氢化物(3.5-5.0mmol/g, 2.5eq)。在室温下, 将反应混合物在加盖的管中摇动过夜, 然后通过棉绒塞过滤。用 MeOH 洗涤树脂, 将合并的滤液和 MeOH 洗涤液减压浓缩, 通过硅胶色谱法纯化, 用 5% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得到 1-{3-[(4-氯苄基)氨基]苄基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4.38 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 2.0 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 7H), 7.81 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H). MS (ES+): m/z 469 [MH<sup>+</sup>]

15

根据上面关于实施例 I1 所述的步骤, 利用合适的醛代替 4-氯苯甲醛, 以制备下列化合物。

#### 实施例 I2

20 1-{3-[(4-溴苄基)氨基]苄基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 513 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 I3

25 1-{3-[(3-甲氧基苄基)氨基]苄基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 464 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 I4

30 1-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]苄基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺. MS (ES+): m/z 435 [MH<sup>+</sup>]

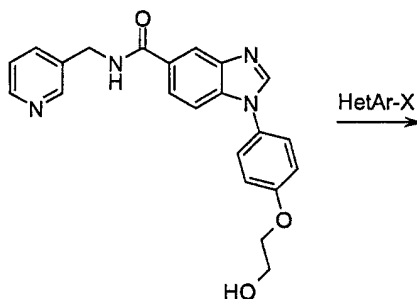
### 实施例 I5

1-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺.

5 在 N<sub>2</sub> 中, 将 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(在合成实施例 I1 用的方法的步骤(a)-(d)中制得, 70.2mg, 0.205mmol)和烟醛(nicotinaldehyde)(20μL, 0.21mmol)在 DCM(1mL)中的溶液用 TFA(1mL)处理, 在 5min 后, 回流加热 2h。然后将冷却的反应混合物用 Et<sub>3</sub>SiH(70μL, 0.44mmol)处理, 将混合物重新回流加热 19h。  
10 然后通过真空浓缩除去溶剂和过量的试剂, 通过柱色谱法纯化粗残余物, 在硅胶上用 0.7–15% MeOH/DCM 洗脱, 得到标题化合物; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 435 [MH<sup>+</sup>]

### 实施例 M1

15 1-{4-[2-(吡嗪-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺



20 a) 将 1-(3-羟基苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(实施例 B25, 2g, 5.81mmol)、碳酸钾(4.41g, 31.94mmol)和碘化钠(1.92g, 12.77mmol)溶于 DMF(100mL)。在 N<sub>2</sub> 气氛中, 滴加 2-溴乙醇(3.63g, 17.42mmol), 并将反应物在 80°C 加热 16h。真空浓缩反应混合物, 通过硅胶色谱法(1:1 乙酸乙酯/己烷对 1:9 甲醇/乙酸乙酯)纯化粗反应混合物, 得到 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 1-{4-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺二烷基化副产物的混合物, 为粘性棕色固体。将混合物  
25 物传送至下一步, 无需进一步纯化。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 389.27 (100) [MH<sup>+</sup>].

b) 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 将 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(100mg, 0.26mmol)和氢氧化钠(6mg, 0.26mmol)溶于无水 DMF(2mL)中。将反应混合物加热至 60℃, 直至不再放出氢气。然后滴加 2-氯吡嗪(35mg, 0.31mmol, 28μL), 将反应物加热至 100℃。在 18h 后, 真空浓缩反应混合物, 通过质量控制纯化法来纯化, 得到 1-{4-[2-(吡嗪-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(OSIP484814AA), 为白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 9.17 (brt, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 8.6, 1.8Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 3H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.2, 2.2, 2.2 Hz, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.47 (m, 2H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 467 (100) [MH<sup>+</sup>].

15

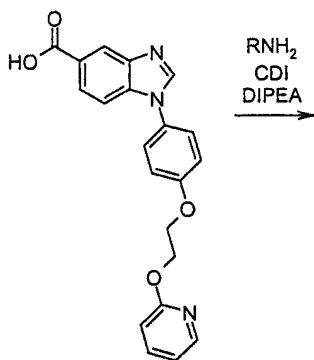
根据上面关于实施例 M1 所述的步骤, 利用 2-氯嘧啶代替 2-氯吡嗪, 以制备下列化合物。

#### 实施例 M2

20 1-{4-[2-(嘧啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES<sup>+</sup>): m/z 467 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N1

25 N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺



5 a) 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 将乙二醇(30.1g, 484mmol)、2-氯吡啶(10.0g, 88mmol)、粉状氢氧化钾(9.9g, 176.13mmol)、和 18-冠-6 醚(9.3g, 35mmol) 溶于无水甲苯(500mL)中。剧烈搅拌反应混合物, 并回流加热。48h 后, 反应达到 50%转化率。真空浓缩反应混合物至约 100mL 体积, 然后用水(100mL)稀释。在搅拌 0.5h 后, 分离有机层, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水层。合并有机萃取物, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。通过 Jones 柱色谱法(100%己烷对 50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物, 得到 2-(吡啶-2-基氧)乙醇, 为暗棕色油, 包含 15% w/w 的 18-冠-6 醚。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 8.14 (ddd, J = 5.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 9.4, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.4, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H).

15

b) 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 向氢化钠(21.6mg, 0.90mmol)的无水 DMF(0.5mL) 悬浮液中滴加 2-(吡啶-2-基氧)-乙醇(100mg, 0.72mmol)的 DMF(1.5mL) 溶液。一旦不再放出氢气, 向黄色悬浮液中滴加 4-硝基氟苯 (102mg, 0.72mmol, 76μL)。将所得红橙色溶液在室温下搅拌 18h。结束后, 添加蒸馏水(2mL), 过滤嫩黄色固体沉淀物, 用蒸馏水洗涤, 真空干燥, 得到 2-[2-(4-硝基苯氧基)乙氧基]吡啶, 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 8.21 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.72 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (m, 2H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 261 [MH<sup>+</sup>].

25

c) 在氮气中，将 2-[2-(4-硝基苯氧基)乙氧基]吡啶(100mg, 0.38mmol)和二水合氯化锡(II)(433mg, 1.92mmol)溶于乙醇(1.5mL)中，并回流 18h。用 3M 氢氧化钠水溶液将反应混合物碱化至 pH12。将反应混合物搅拌 1h，然后通过塞里塑料过滤。将反应混合物真空浓缩，分离出水层，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5x)萃取该水层。将合并的有机萃取物真空浓缩，得到 4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯胺，为红紫色玻璃状固体。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 8.16 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.2, 5.2, 1.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 6.50 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 4.62 (brs, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.15 (m, 2H).

d) 在氮气中，将 4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯胺(4.50g, 19.50mmol)和 4-氟-3-硝基苯甲酸(3.60g, 19.50mmol)溶于乙醇(100mL)中，并回流 18h。过滤反应混合物，用冷乙醇(x2)洗涤，得到 3-硝基-4-({4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}氨基)苯甲酸，为红橙色固体。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 9.77 (brs, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.8, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 6.4, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 5.6, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.4, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 2H). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 396.45 (100) [MH<sup>+</sup>].

e) 将 3-硝基-4-({4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}氨基)苯甲酸(6.00g, 15.20mmol)、铁粉(8.49g, 152.00mmol)和甲酸(68mL)溶于无水原甲酸三甲酯(175mL)中。在室温下搅拌反应物。18h 后，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释反应混合物，通过塞里塑料过滤，得到鲜橙色固体。从甲醇中重结晶粗混合物，得到 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸，为黄褐色粉末。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 5.2, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93

(dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J = 8.8, 6.8, 1.8$ , Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 4.8, 2.8, 2.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 5.2, 3.2, 3.2$  Hz, 2H), 7.01 (ddd,  $J = 6.8, 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.4, 4.0$  Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 4.43 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H). MS(ES+):  $m/z$  376.47 (10) [MH<sup>+</sup>].

5

10

15

20

f) 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 将 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸(100mg, 0.266mmol)和 1,1'-羰基二咪唑(86mg, 0.53mmol)溶于无水 THF(2mL)中。将反应混合物在 60℃加热 1h, 然后冷却到室温。添加盐酸甲胺(27mg, 0.40mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(52mg, 0.40mmol, 70μL), 在室温下搅拌反应物。18h 后, 将反应混合物真空浓缩, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)稀释, 用蒸馏水(1mL)洗涤。水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL x 5)反萃取, 将合并的有机萃取物真空浓缩。使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化所得黄色固体, 得到 N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.49 (brq,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.19 (ddd,  $J = 5.2, 2.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J = 8.8, 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 5.2, 3.2, 3.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J = 5.8, 3.6, 3.6$  Hz, 2H), 7.01 (ddd,  $J = 7.2, 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J = 8.4, 0.8, 0.8$  Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.82 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H). MS(ES+):  $m/z$  389 [MH<sup>+</sup>].

根据上面关于实施例 N1 所述的步骤, 利用合适的胺代替盐酸甲胺, 以制备下列化合物。

25

#### 实施例 N2

N-乙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+):  $m/z$  403 [MH<sup>+</sup>].

30

#### 实施例 N3

N-(2-甲氧基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 433 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N4

5 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 488 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N5

10 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 473 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N6

15 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-四氢-2H-吡喃-4-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 459 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N7

N-环丁基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 430 [MH<sup>+</sup>].

#### 20 实施例 N8

N-(2-羟基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

25 向 20mL Bohdan MiniBlock 12-位玻璃反应管中添加 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸(100mg, 0.27mmol)、PS-HOBt (HL; 269mg, 0.24mmol)、DMAP (18mg, 0.15mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)和 DMF(0.25mL)。将反应混合物摇动 5min。将 1,3-二异丙基碳二亚胺(138mg, 1.09mmol)添加到反应混合物中, 摇动 4h。过滤溶液, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x3mL)、DMF(3x3mL)和 THF(3x3mL)洗涤树脂。将树脂重悬浮在 DMF(1mL)中, 添加 2-氨基乙醇(15mg, 0.24mmol)和  
30 DIEA(31mg, 0.24mmol)。将反应混合物摇动过夜。然后过滤反应混合

物，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x3mL)、DMF(3x3mL)和 THF(3x3mL)洗涤。合并滤液和洗涤液，并真空浓缩。使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化粗产物，得到 N-(2-羟基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺，为黄白色粉末。<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.49 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 5.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 5.6, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 6.0, 3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 7.2, 5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.4, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H). MS(ES+): m/z 419 (60) [ $\text{MH}^+$ ].

根据上面关于实施例 N8 所述的步骤，利用合适的胺代替 2-氨基乙醇，以制备下列化合物。

#### 15 实施例 N9

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS(ES+): m/z 472 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 实施例 N10

20 4-[(1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]氨基}乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯；MS(ES+): m/z 587 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 实施例 N11

25 N-异丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS(ES+): m/z 417 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 实施例 N12

1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS(ES+): m/z 375 [ $\text{MH}^+$ ].

30 根据上面关于实施例 N8 所述的步骤，分别利用合适的二醇和胺代

替乙二醇和 2-氨基乙醇，以制备下列化合物。

#### 实施例 N13

5 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 503 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N14

10 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 517 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N15

15 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 389 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N16

20 N-异丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 N-异丙基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 431 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N17

25 N-(2-羟基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 N-(2-羟基乙基)-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 533 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N18

30 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙

基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 487 [MH<sup>+</sup>].

5 实施例 N19

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 474 [MH<sup>+</sup>].

10

实施例 N20

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 N-[3-(甲硫基)丙基]-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 478 [MH<sup>+</sup>].

15

实施例 N21

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 403 [MH<sup>+</sup>].

20

实施例 N22

N-异丙基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 446 [MH<sup>+</sup>].

25

实施例 N23

N-(2-羟基乙基)-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 447 [MH<sup>+</sup>].

实施例 N24

30

1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(2-吡咯烷-1-基乙

基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 501 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N25

5 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-(1-四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 488 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N26

10 1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-N-[3-(甲硫基)丙基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 492 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N27

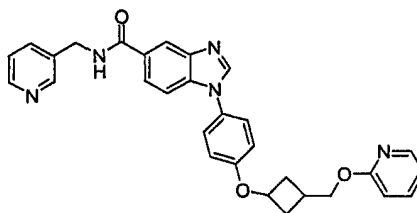
15 N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)乙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺和 N-甲基-1-{4-[2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺 (1:1 位置异构体混合物); MS(ES+): m/z 403 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 N28

20 N-甲基-1-{4-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧)丙氧基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS(ES+): m/z 417 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 O1

25 1-(4-{[3-(2-吡啶氧基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺



25 a) 将 3-羟基环丁烷羧酸甲酯(671mg, 5.16mmol)溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中。然后添加吡啶(0.63mL, 7.73mmol), 接着添加对甲苯磺酸酐(1.85g, 5.67mmol), 将反应物在室温下搅拌 14h。将反应物真空浓缩, 溶于醚中, 用 H<sub>2</sub>O、2M HCl、2M NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。然后

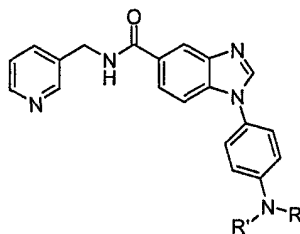
5 过滤溶液，真空浓缩，得到 3-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氧]环丁烷羧酸甲酯，为无色油，将其作为粗产物取出。在 50mL 圆底烧瓶内，将 1-(4-羟基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(0.88g, 2.56mmol)、18-冠-6(1.36g, 5.13mmol)和  $K_2CO_3$ (0.71g, 5.13mmol)溶于 DMF(26mL)。在  $N_2$  气氛中，将反应物加热至  $80^\circ C$ ，然后滴加 3-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氧]环丁烷羧酸甲酯。在  $80^\circ C$  加热 48h 后，将反应物冷却至室温，真空浓缩，使用硅胶色谱法(5%甲醇: $CH_2Cl_2$ )纯化。为了除去残余的对甲苯磺酸和 18-冠-6，用乙酸乙酯洗涤泡沫状白色固体。然后用水洗涤合并的有机洗涤液，用  $MgSO_4$  干燥，过滤，真空浓缩，  
10 得到 3-(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)环丁烷羧酸甲酯，为灰白色泡沫状固体(3:1 反式异构体 : 顺式异构体)。MS (ES+): m/z 457 (100) [ $MH^+$ ].

15 b) 将 3-(4-{5-[(吡啶-3-基甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}苯氧基)环丁烷羧酸甲酯(150mg, 0.33mmol)和硼氢化钠(25mg, 0.66mmol)溶于 THF(3mL)中，放置于  $N_2$  气氛中，加热至  $60^\circ C$ 。然后添加甲醇( $13\mu L$ , 0.33mmol)，将反应物在  $60^\circ C$  搅拌 48h。然后机将反应物冷却至室温，并真空浓缩。然后添加甲醇(2mL)以及氢氧化钠(3M, 5mL)，真空除去甲醇。用乙酸乙酯(3x)萃取所得水溶液，用  $MgSO_4$  干燥，过滤，真空浓  
20 缩。使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化粗固体，得到 1-(4-{[3-(羟基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺，为白色固体。MS (ES+): m/z 429 (90) [ $MH^+$ ].

25 c) 将 1-(4-{[3-(羟基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(33mg, 0.08mmol)溶于 DMF 至，放置在  $N_2$  气氛中。添加氢化钠(2mg, 0.08mmol)，将反应物加热至  $60^\circ C$ 。然后添加 2-氟吡啶，接着将反应物在  $80^\circ C$  加热 14h。将反应物冷却至室温，真空浓缩。使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化粗固体，得到 1-(4-{[3-(2-吡啶氧基甲基)环丁基]氧}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺，  
30 为灰白色固体。MS (ES+): m/z 507 (10) [ $MH^+$ ].

### 实施例 P1

1-{4-[(3-苯氧基丙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺



5

将含有 1-(4-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(实施例 C2, 100mg, 0.25mmol)和 3-苯氧基丙胺盐酸盐(54mg, 0.29mmol)的烧瓶抽空, 再充以  $N_2$ (2x)。向其中添加一份 BINAP(112mg, 0.18mmol)、 $Pd_2dba_3$ (55mg, 0.06mmol)和 t-BuONa(68mg, 0.71mmol)的混合物, 使其在空气中的暴露最小化。再次将烧瓶抽空, 并充以  $N_2$ (3x)。通过注射器添加脱气的无水二恶烷(2mL), 在室温下, 在  $N_2$  中将溶液搅拌 10min, 然后在 80°C 搅拌 18h。随后, 将反应物冷却至室温, 通过塞里塑料过滤(使用 MeOH 和  $CH_2Cl_2$  来漂洗塞里塑料), 减压浓缩, 并使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化, 得到 1-{4-[(3-苯氧基丙基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为白色固体。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 478 (100) [ $MH^+$ ].

10

15

根据上面关于实施例 P1 所述的步骤, 利用合适的胺代替 3-苯氧基丙胺以及 1-(3-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺或 1-(4-溴苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 以制备下列化合物。

20

### 实施例 P2

1-{4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES<sup>+</sup>): m/z 506 (100) [ $MH^+$ ].

25

### 实施例 P3

1-{4-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪

唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 507 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P4

1- $\{3-[4-(4\text{-氟苯基})\text{哌啶-1-基}]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 506 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P5

10 N-吡啶-3-基甲基-1- $\{3-[(2\text{-噻吩-3-基乙基})\text{氨基}]苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 454 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P6

1- $\{3-(\text{环己基甲基氨基})苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 440 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 15 实施例 P7

1- $\{4-[(2\text{-苯氧基乙基})\text{氨基}]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 464 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P8

20 1- $\{3-[\{1-(4\text{-氯苯基})\text{乙基}\}\text{氨基}]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 482 (100) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P9

25 1- $\{3-[\{3-(1\text{H-咪唑-1-基})\text{丙基}\}\text{氨基}]苯基\}$ -N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 452 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 P10

30 N-吡啶-3-基甲基-1- $\{3-(4\text{-噻啶-2-基哌嗪-1-基})苯基\}$ -1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 491 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 P11

1-(3-[1,4']二哌啶基-1'-基-苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 495 [MH<sup>+</sup>].

## 5 实施例 P12

1-{3-[苄基(甲基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 448 [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 P13

10 N-异丙基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 469 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 P14

15 N-甲基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 441 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 P15

20 N-(2-吗啉-4-基乙基)-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 540 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 实施例 P16

N-四氢-2H-吡喃-4-基-1-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 511 (100) [MH<sup>+</sup>].

## 25 实施例 P17

N-吡啶-3-基甲基-1-(3-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 518 (100) [MH<sup>+</sup>].

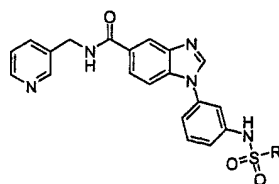
## 实施例 P18

30 1-{3-[(4-三氟甲基苯基)氨基]苯基}-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪

唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 489 (100) [MH<sup>+</sup>].

### 实施例 Q1

1-(3-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺



a) 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 将 4-氟-3-硝基苯甲酸(10.2g, 54.9mmol)、N-(3-氨基苯基)-乙酰胺(9.21g, 66.6mmol)和 Et<sub>3</sub>N(1.4mL, 10.1mmol)在无水 EtOH(160mL)中的混合物回流加热。16h 后, 冷却反应混合物, 并过滤所得沉淀物。用 2M HCl 水溶液洗涤橙色固体, 干燥, 得到 4-[[3-(乙酰基氨基)苯基]氨基]-3-硝基苯甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.03 (s, 3H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.02 (brs, 1H). MS (ES+): m/z 316 [MH<sup>+</sup>].

b) 室温下, 在 N<sub>2</sub> 气氛中, 搅拌 4-[[3-(乙酰基氨基)苯基]氨基]-3-硝基苯甲酸(1.27g, 4.04mmol)和铁粉(1.77g, 31.6mmol)在 HCO<sub>2</sub>H(30mL)和 HC(OMe)<sub>3</sub>(20mL)中的悬浮液。18h 后, 通过塞里塑料过滤反应混合物, 用 EtOH 洗涤塞里塑料垫。真空除去溶剂。通过硅胶色谱法(10% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)纯化所得粗物质, 得到 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸, 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.3 (s, 1H). MS (ES+): m/z 296 [MH<sup>+</sup>].

c) 在室温下, 向 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-羧酸(0.83g, 2.8mmol)、EDCI(0.81g, 4.22mmol)、HOBT(0.57g, 4.22mmol)

5 在无水DMA(10mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(0.75mL, 4.31mmol)。将反应混合物搅拌 0.5h, 然后滴加(3-氨基甲基)吡啶(0.57mL, 5.62mmol)。继续搅拌另外的 25h。真空蒸发溶剂, 通过硅胶色谱法(5%-15% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)纯化粗物质, 然后从丙酮中重结晶, 得到 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.09 (3H, s), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (1H, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 386 [MH<sup>+</sup>].

15 d) 回流加热 1-[3-(乙酰基氨基)苯基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺(0.47g)的 HCl(2M, 5mL)水溶液。40min 后, 在室温下减压蒸发粗反应混合物, 真空干燥, 得到 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺二盐酸盐, 为红紫色固体。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4.00 (brs, 2H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.50 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (1H, J = 5.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 344 [MH<sup>+</sup>].

25 e) 在 0°C, 将 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺二盐酸盐(47mg, 0.14mmol)和 TsCl(27mg, 0.14mmol)的混合物溶于无水 THF(3mL)中, 用 Et<sub>3</sub>N(95μL, 0.68mmol)处理。将反应混合物搅拌 72h, 然后过滤。用 THF 洗涤固体残余物, 真空浓缩合并的洗涤液和滤液。通过硅胶色谱法(0-7% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液)纯化所得残余物。通过用 MeOH 研磨实现进一步的纯化, 得到 1-(3-[[4-甲基苯基]磺酰基]氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.35 (s, 3H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz,

30

2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.44 (m, 4H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68–7.81 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (brs, 1H). MS (ES+): m/z 498 [MH<sup>+</sup>].

- 5 根据上面关于实施例 Q1 所述的步骤, 利用合适的磺酰氯代替 TsCl, 以制备下列化合物。

#### 实施例 Q2

- 10 1-(3-[[4-氯苯基]磺酰基]氨基)苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; MS (ES+): m/z 518 (100) [M], 519 (30) [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 Q3

N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺

- 15 在 0°C, 将 1-(3-氨基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺二盐酸盐(60mg, 0.17mmol)溶于 2mL 吡啶中, 向混合物中以一份形式添加 2-噻吩磺酰氯(31mg, 0.17mmol), 在室温下搅拌反应物。16h 后, 真空浓缩反应混合物。使用 Waters 质量控制 HPLC 纯化系统来纯化残余物, 得到 N-吡啶-3-基甲基-1-{3-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基]苯基}-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.60 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 1.2 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 7.48–7.43 (m, 3 H), 7.37 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H). MS (ES+): m/z 490 [MH<sup>+</sup>].

25

根据上面关于实施例 Q3 所述的步骤, 利用合适的磺酰氯代替噻吩磺酰氯, 以制备下列化合物。

#### 实施例 Q4

- 30 N-吡啶-3-基甲基-1-[3-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]苯

基]-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS (ES+): m/z 490 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 Q5

5 1-(3-{{(3-氯苯基)磺酰基}氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS (ES+): m/z 519 [MH<sup>+</sup>]. 在上述测定中，该组合物显示的结果大于 10 $\mu$ M。

#### 实施例 Q6

10 1-(3-{{(2,4-二氟苯基)磺酰基}氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS (ES+): m/z 520 [MH<sup>+</sup>].

#### 实施例 Q7

1-(3-{{(3,4-二氯苯基)磺酰基}氨基}苯基)-N-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；MS (ES+): m/z 553 [MH<sup>+</sup>].