



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101851173 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 06

(21) 申请号 201010195036. 1	C07D 233/84 (2006. 01)
(22) 申请日 2002. 09. 12	C07D 295/155 (2006. 01)
(30) 优先权数据	C07D 473/16 (2006. 01)
60/322, 402 2001. 09. 14 US	C07D 473/40 (2006. 01)
60/391, 728 2002. 06. 26 US	C07D 235/14 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据	C07D 239/90 (2006. 01)
02822690. 9 2002. 09. 12	C07D 495/04 (2006. 01)
(71) 申请人 梅特希尔基因公司	C07D 213/74 (2006. 01)
地址 加拿大魁北克省	C07D 271/06 (2006. 01)
(72) 发明人 D·德洛姆 S·H·禹 A·法斯博格	C07D 413/04 (2006. 01)
O·莫拉迪 S·莱特 S·来普伊尔	C07D 333/38 (2006. 01)
S·弗雷谢特 G·布尚	C07D 265/36 (2006. 01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	C07D 279/16 (2006. 01)
11105	C07D 498/04 (2006. 01)
代理人 刘蕾 沙捷	C07D 307/28 (2006. 01)
(51) Int. Cl.	C07D 239/94 (2006. 01)
C07C 237/40 (2006. 01)	A61K 31/167 (2006. 01)
C07D 213/82 (2006. 01)	A61K 31/455 (2006. 01)
C07C 235/42 (2006. 01)	A61K 31/505 (2006. 01)
C07D 239/52 (2006. 01)	A61K 31/47 (2006. 01)
C07D 215/36 (2006. 01)	A61K 31/428 (2006. 01)
C07D 277/74 (2006. 01)	A61K 31/4245 (2006. 01)
C07D 271/113 (2006. 01)	A61K 31/536 (2006. 01)
C07D 265/26 (2006. 01)	A61K 31/45 (2006. 01)
C07D 211/88 (2006. 01)	A61K 31/517 (2006. 01)
C07D 239/96 (2006. 01)	A61K 31/4402 (2006. 01)
C07D 239/38 (2006. 01)	A61K 31/423 (2006. 01)
C07D 213/38 (2006. 01)	A61K 31/381 (2006. 01)
C07C 233/80 (2006. 01)	A61K 31/4439 (2006. 01)
C07D 263/58 (2006. 01)	A61K 31/4164 (2006. 01)
C07D 277/82 (2006. 01)	A61K 31/5375 (2006. 01)
C07D 333/24 (2006. 01)	A61K 31/52 (2006. 01)
C07D 417/12 (2006. 01)	A61K 31/4184 (2006. 01)

(续)

权利要求书 33 页 说明书 346 页 附图 11 页

(54) 发明名称

组蛋白脱乙酰化酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及抑制组蛋白脱乙酰化酶。本发明

提供了涉及抑制组蛋白脱乙酰化酶活性的化合物和方法。本发明还提供了治疗细胞增殖性疾病和病症的组合物和方法。

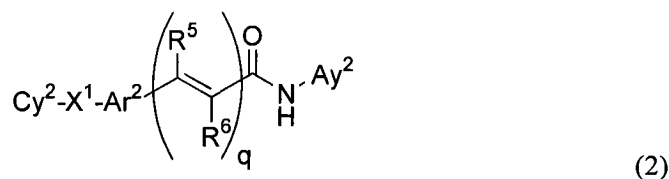
[转续页]

[接上页]

CN 101851173 A

<i>A61K 31/5377</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/538</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/519</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/5415</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/53</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/5383</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/44</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/341</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/454</i> (2006. 01)	<i>A61P 35/00</i> (2006. 01)

1. 式 (2) 的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂



或其可药用盐, 其中

Cy^2 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 每一所述基团任选被取代, 并且每一所述基团任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环任选被取代;

X^1 选自共价键、 $\text{M}^1\text{-L}^2\text{-M}^1$ 和 $\text{L}^2\text{-M}^2\text{-L}^2$, 其中

L^2 在每次出现时独立地选自化学键、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚炔基, 条件是: 当 X^1 是 $\text{M}^1\text{-L}^2\text{-M}^1$ 时, L^2 不是化学键;

M^1 在每次出现时独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 R^7 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、杂环基和杂芳基; 且

M^2 是 M^1 或任选取代的亚杂芳基;

Ar^2 是亚芳基或亚杂芳基, 每一所述基团任选被取代;

q 是 0; 且

Ay^2 是苯基、5-6 元环烷基、杂环基或杂芳基, 所述基团被氨基或羟基取代, 并且进一步任选被取代;

条件是

当 Cy^2 是萘基, X^1 是 $-\text{CH}_2-$, Ar^2 是苯基, R^5 和 R^6 是 H, 且 q 是 0 或 1 时, Ay^2 不是苯基或邻羟基苯基;

当 Ay^2 是任选被卤素、硝基或甲基取代的邻苯酚, Ar^2 是任选取代的苯基, X^1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S-CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ 时, 则 Cy^2 不是任选取代的苯基或萘基;

当 Ay^2 是任选被卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基或 $-\text{NO}_2$ 取代的邻苯胺基, q 是 0, Ar^2 是苯基, 且 X^1 是 $-\text{CH}_2-$ 时, 则 Cy^2 不是取代的吡啶;

当 Ar^2 是被氨基或羟基取代的苯基, X^1 是 $\text{C}_0\text{-C}_8$ -烷基 $-\text{X}^{1a}\text{-C}_0\text{-C}_8$ -烷基, 其中 X^{1a} 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 时, 则 Cy^2 不是任选取代的萘基或二氢萘或四氢萘;

当 Ay^2 是邻苯酚, Ar^2 是取代的苯基, X^1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O-CH}_2-$ 或 $-\text{S-CH}_2-$, 且 R^5 和 R^6 是 H 时, 则 Cy^2 不是任选取代的萘基;

当 Ay^2 是邻苯胺基, q 是 0, Ar^2 是未取代的苯基, X^1 是 $-\text{CH}_2-$ 时, 则 Cy^2 不是取代的 6-氢咪唑并 [5,4-d] 哒嗪 -7-酮 -1-基或取代的 6-氢咪唑并 [5,4-d] 哒嗪 -7-硫酮 -1-基;

当 Ay^2 是邻苯胺基, q 是 0, 且 Cy^2 是吡啶时, 则 X^1 是 L^{2a} 、 $\text{M}^{1b}\text{-L}^{2a}$ 或 $\text{L}^{2a}\text{-M}^{1b}$, 其中 L^{2a} 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚炔基, 且 M^{1b} 是 S 或 $\text{N}(\text{R}^{7a})$, 其中 R^{7a} 选自氢、烷基、芳基和芳烷基; 和

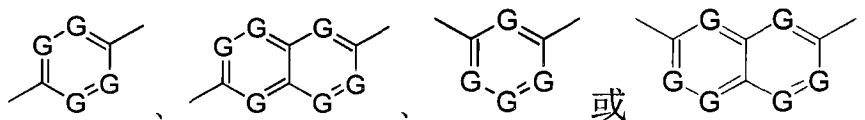
当 Ay^2 是未取代的邻苯胺基, 且 Ar^2 是任选取代的亚苯基时, 则 Cy^2 不是具有 6 个环原子的杂芳基, 所述杂芳基任选被取代并且任选与一个或两个芳基或杂芳基环或者与一个或两个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环任选被取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ay^2 是苯基或噻吩基, 所述基团分别被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代。

3. 权利要求 1 的化合物,其中所述氨基或羟基在与 Ay^2 连接的氮的邻位。

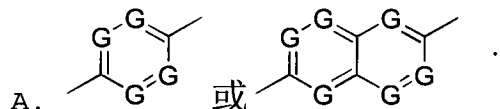
4. 权利要求 1 的化合物,其中 Ay^2 是邻苯胺、邻苯酚、3-氨基-2-噻吩基或 3-羟基-2-噻吩基。

5. 权利要求 1 的化合物,其中 Ar^2 具有下式:



且其中 G 在每次出现时独立地为 N 或 CH,并且 C 任选被取代。

6. 权利要求 5 的化合物,其中 Ar^2 具有下式:



7. 权利要求 1 的化合物,其中 Ar^2 选自亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基和亚喹啉基。

8. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是化学键。

9. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 $L^2-M^2-L^2$,且 M^2 选自 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 和 $-S-$ 。

10. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 $L^2-M^2-L^2$,其中至少一个出现的 L^2 为化学键。

11. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 $L^2-M^2-L^2$,其中至少一个出现的 L^2 为亚烷基。

12. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 $L^2-M^2-L^2$,其中至少一个出现的 L^2 为亚烯基。

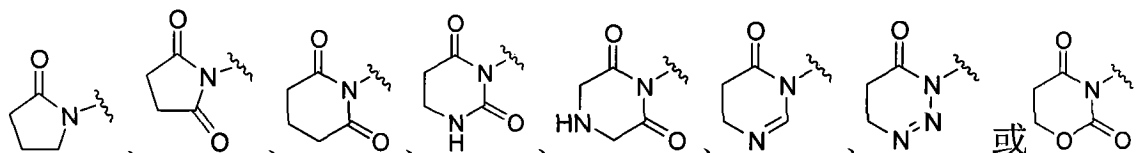
13. 权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 $M^1-L^2-M^1$,且 M^1 选自 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 和 $-S-$ 。

14. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 是分别任选被取代的芳基或杂芳基。

15. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 是分别任选被取代的苯基、吡啶基、咪唑基或喹啉基。

16. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 是杂环基。

17. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 是:

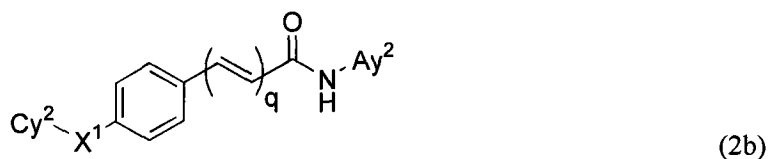


每一所述基团任选被取代,并任选与一个或两个芳基环稠合。

18. 权利要求 1 的化合物,其中 Cy^2 具有 1-3 个独立地选自下列的取代基:烷基、烷氧基、氨基、硝基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基。

19. 权利要求 1 的化合物,其中所述取代基选自甲基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、氨基甲基和羟基甲基。

20. 式 (2b) 的化合物:



及其可药用盐,其中

Ay^2 是苯基或噻吩基,每一所述基团在邻位上被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代,并分别任选被 1-3 个

独立地选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 和卤素的取代基进一步取代；

q 是 0 或 1；

X^1 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ；

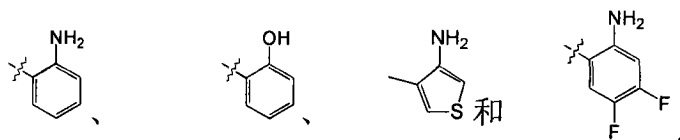
Cy^2 是单环或稠合二环芳基或杂芳基，所述基团任选被 1-3 个选自下列的取代基取代： CH_3- 、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、任选被 1-3 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 取代的苯基、吗啉基、吗啉基 $-\text{C}_1-\text{C}_3-$ 烷氧基、氰基和 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；

条件是：

当 Cy^2 是萘基， X^1 是 $-\text{CH}_2-$ ，且 q 是 0 或 1 时， Ay^2 不是邻羟基苯基；和

当 Ay^2 是未取代的邻苯胺基，且 q 是 0 时，则 Cy^2 不是具有 6 个环原子的杂芳基，所述杂芳基不是具有 6 个环原子的杂芳基，所述杂芳基任选被取代或者与一个芳基或杂芳基环或与一个饱和或部分不饱和环烷基或杂环基环稠合，每一所述环任选被 1-3 个选自下列的取代基取代： CH_3- 、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、任选被 1-3 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 取代的苯基、吗啉基、吗啉基 $-\text{C}_1-\text{C}_3-$ 烷氧基、氰基和 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。

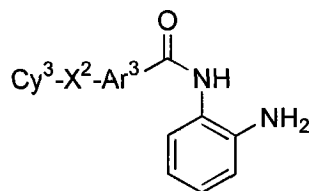
21. 权利要求 20 的化合物，其中 Ay^2 选自：



22. 权利要求 20 的化合物，其中 Cy^2 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、噻吩基、四氢喹唑啉基或 1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮，每一所述基团任选被 1-3 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 取代。

23. 权利要求 20 的化合物，其中 Cy^2 是被 1-3 个 $\text{CH}_3\text{O}-$ 取代的苯基。

24. 式 (3) 的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂：



(3)

或其可药用盐，其中

Ar^3 是亚芳基或亚杂芳基，任一所述基团任选被取代；

Cy^3 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，每一所述基团任选被取代，并且每一所述基团任选与一个或两个芳基或杂芳基环或者与一个或两个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合，每一所述环任选被取代；

条件是当 Cy^3 是在环中具有 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 的环基团时，则 Cy^3 不被包含芳基或杂芳基环的基团取代；且

X^2 选自化学键、 L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $\text{W}^1-\text{L}^3-\text{W}^1$ 和 $\text{L}^3-\text{W}^1-\text{L}^3$ ，其中

W^1 在每次出现时为 S、O 或 $\text{N}(\text{R}^9)$ ，其中 R^9 选自氢、烷基、芳基和芳烷基；且

L^3 是 C_1-C_4 亚烷基、 C_2-C_4 亚烯基或 C_2-C_4 亚炔基；

每个所述任选被取代的苯基、杂芳基、环烷基和杂环基独立地任选被 1-4 个选自如下的非氢取代基所取代：芳基氨基甲酰基、氨基烷基、芳烃磺酰基、烷基羰基、烷基羧基、氰

基、脲基和选自如下的取代基：

(a) 卤素、氧代基、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、胍基，

(b) C_1-C_5 烷基或烯基、氨基甲酰基、叠氮基、酰胺基、巯基、羟基、羟基烷基、烷基芳基、芳基烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰基氨基、 C_1-C_8 烷硫基、芳基烷硫基、芳硫基、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基、芳基烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、 C_6-C_6N - 烷基氨基甲酰基、 C_2-C_{15} N, N- 二烷基氨基甲酰基、 C_3-C_7 环烷基、芳酰基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、与环烷基或杂环或另一芳环稠合的芳基、 C_3-C_7 杂环、或者与环烷基、杂环基或芳基稠合或螺稠合的任何这些环，其中每个上述基团进一步任选被一个或多个 (a) 中列出的基团取代；和

(c) $-(CH_2)_s-NR^{30}R^{31}$ ，其中 s 为 0 至 6，并且 R^{30} 和 R^{31} 分别独立地为氢、氰基、氧代基、酰胺基、脒基、 C_1-C_8 羟基烷基、 C_1-C_3 烷基芳基、芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_2-C_8 酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳酰基、芳基、环烷基、杂环基或杂芳基，其中每个上述基团进一步任选被一个或多个在 (a) 中列出的基团取代；或者

(d) R^{30} 及 R^{31} 与它们所连接的氮一起形成杂环基或杂芳基，每个所述基团任选地被 1-3 个在 (a) 中列出的取代基取代；且其中

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的 N 一起形成，杂环基或杂芳基，每个所述基团任选被 1-3 个在 (a) 中列出的取代基取代；并且其中

除非另外指出，

烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链脂族基团；

烷基芳基和芳基烷基包括连接在 C_1-C_6 烷基上的 C_6 芳基；

芳基是包含 1 个芳环的 C_6 芳族基团；

环烷基是具有 3-12 个碳原子的饱和及部分不饱和环状烃基；

杂环基是具有 3-8 个原子的环结构，其中一个或多个原子选自 N、O 和 S；且

杂芳基是具有 6 个环原子并且除碳原子以外具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的环结构；

或者 Cy^3 具有 1-3 个式 $-K^1-N(H)(R^{10})$ 的取代基，其中

K^1 是化学键或 C_1-C_4 亚烷基；

R^{10} 选自 Z' 和 $-Ak^2-Z'$ ，其中

Ak^2 是 C_1-C_4 亚烷基；且

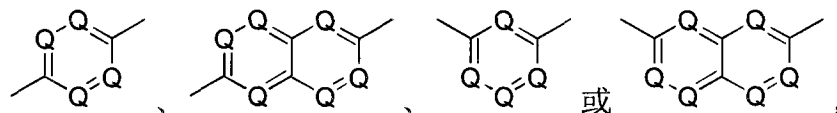
Z' 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，每一所述基团任选被取代，并且每一所述基团任选与一个或两个芳基或杂芳基环或一个或两个饱和或部分不饱和环烷基或杂环稠合；

条件是：

(a) 当 Cy^3 是吡啶时， $ze X^2$ 是 L^3 、 W^1-L^3 或 L^3-W^1 ；和

(b) 当 Ar^3 是任选取代的亚苯基时，则 Cy^3 不是具有 6 个环原子的杂芳基，所述杂芳基任选被取代，且所述杂芳基任选与一个或两个芳基环或杂芳基环或者与一个或两个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环基环稠合，每个所述环任选被取代。

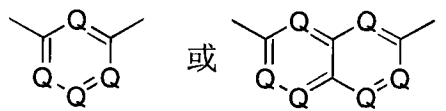
25. 权利要求 24 的化合物，其中 Ar^3 具有下列结构：



其中 Q 在每次出现时独立地为 N 或 C, 并且 C 任选被取代。

26. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 选自 L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $W^1-L^3-W^1$ 和 $L^3-W^1-L^3$ 。

27. 权利要求 24 的化合物, 其中当 X^2 是化学键时, 则 Ar^3 不是



且 Cy^3 不是取代或未取代的二氮杂卓或苯并咪唑基团。

28. 权利要求 25 的化合物, 其中 Q 在每次出现时为 $C(R^8)$, 其中 R^8 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、氨基、硝基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基。

29. 权利要求 25 的化合物, 其中 1 到约 3 个 Q 是氮。

30. 权利要求 24 的化合物, 其中 Ar^3 选自亚苯基、亚吡啶基、亚噻唑基和亚喹啉基。

31. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是化学键。

32. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是非环烷基。

33. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是亚烷基。

34. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是亚甲基或亚乙基。

35. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是亚烯基或亚炔基。

36. 权利要求 32 的化合物, 其中烃链中的一个碳被 $-NH-$ 或 $-S-$ 代替。

37. 权利要求 24 的化合物, 其中 X^2 是 $W^1-L^3-W^1$, 且 W^1 是 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ 。

38. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 是环烷基。

39. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 是环己基。

40. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 是芳基或杂芳基, 每一所述基团任选被取代, 并任选与一个或两个芳基环稠合。

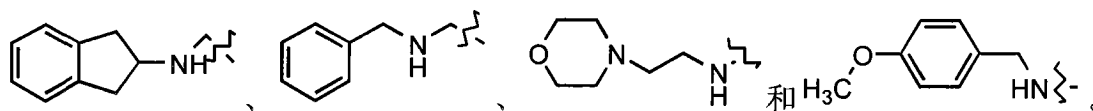
41. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、喹啉基或茚基, 每一所述基团任选被取代, 并任选与一个或两个芳基环稠合。

42. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 环基团与苯环稠合。

43. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 具有 1-3 个独立地选自下列的取代基: 烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、卤代烷基和羟基烷基。

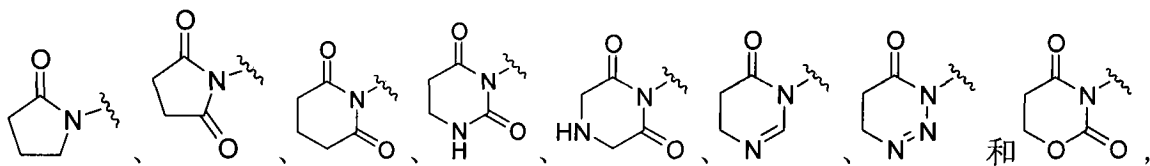
44. 权利要求 43 的化合物, 其中所述取代基选自甲基、甲氧基、氟、三氟甲基、氨基、硝基、氨基甲基、羟基甲基和苯基。

45. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 取代基选自



46. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 是杂环基, 每一所述基团任选被取代, 并任选与一个或两个芳基环稠合。

47. 权利要求 24 的化合物, 其中 Cy^3 选自:

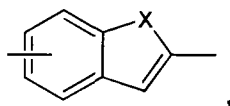


每一所述基团任选被取代,并任选与一个或多个芳基环稠合。

48. 权利要求 46 的化合物,其中 Cy^3 的杂环与苯环稠合。

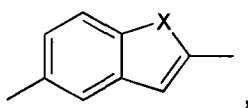
49. 权利要求 24 的化合物,其中当 Ar^3 是亚喹啉基时,则 X^2 不是 $-CH(OH)-$ 。

50. 权利要求 24 的化合物,其中 Ar^3 是:



且 X 是 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、O 或 S。

51. 权利要求 24 的化合物,其中 Ar^3 是



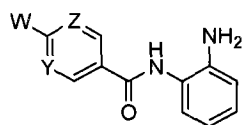
且 X 是 S 或 O。

52. 权利要求 1 的化合物,其中

Ay^2 是邻苯胺基;且

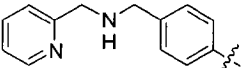
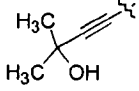
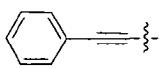
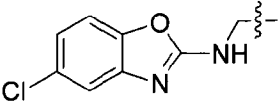
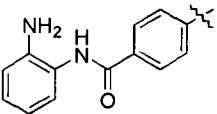
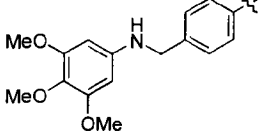
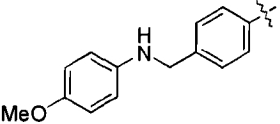
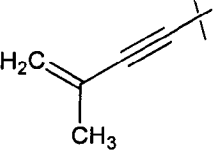
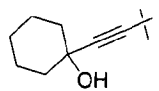
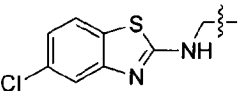
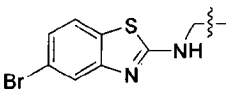
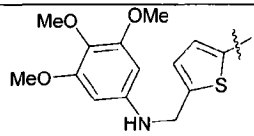
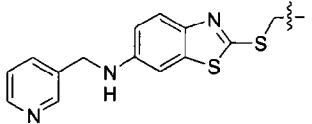
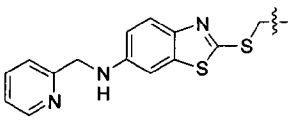
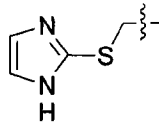
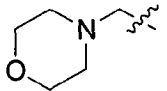
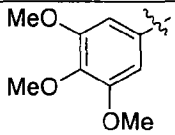
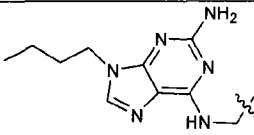
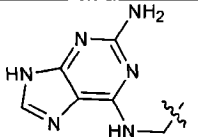
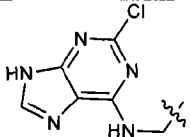
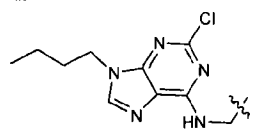
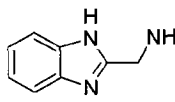
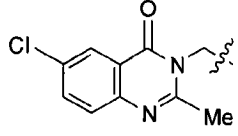
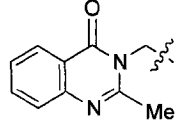
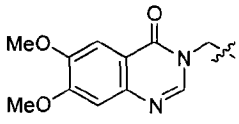
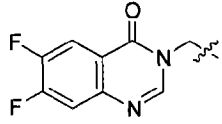
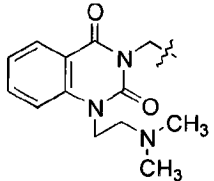
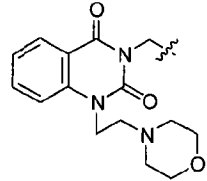
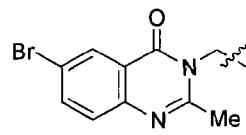
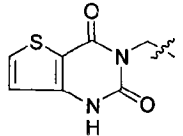
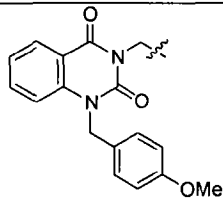
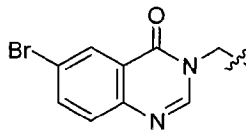
X^1 是 $M^1-L^2-M^1$ 或 $L^2-M^2-L^2$ 。

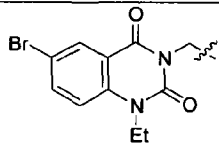
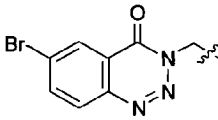
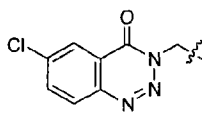
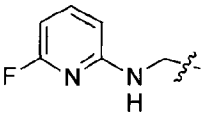
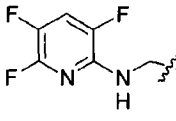
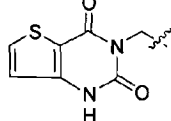
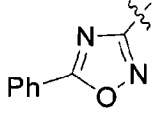
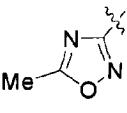
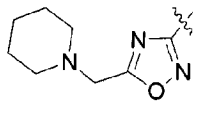
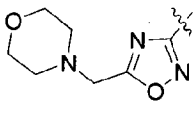
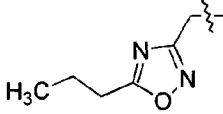
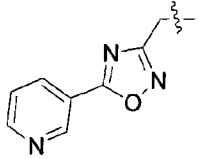
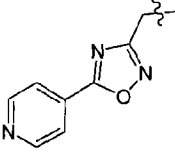
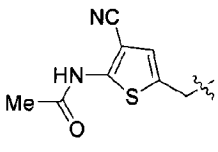
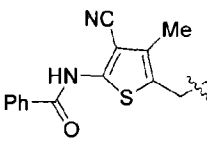
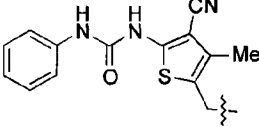
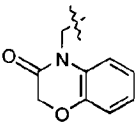
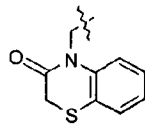
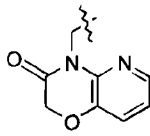
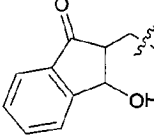
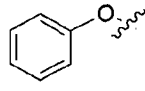
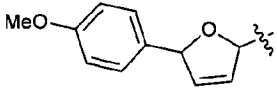
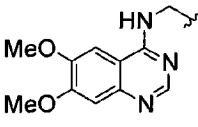
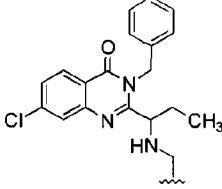
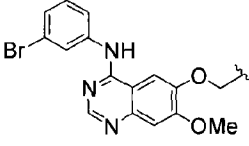
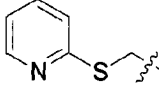
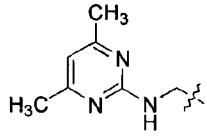
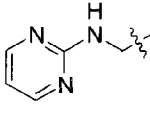
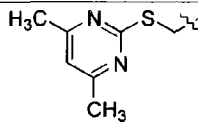
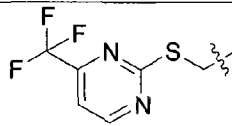
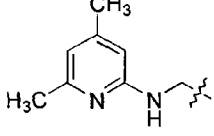
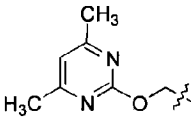
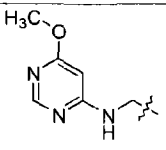
53. 式 (3b) 的化合物:

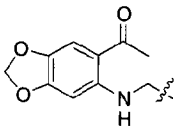
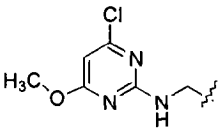
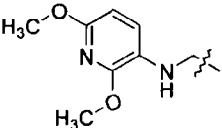
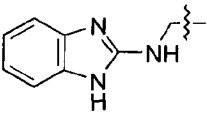
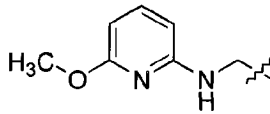
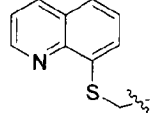
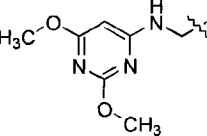
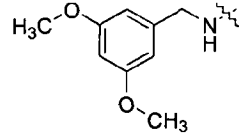
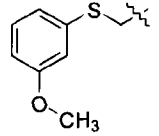
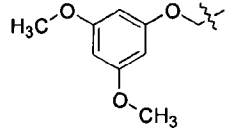
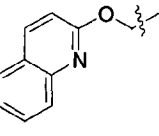
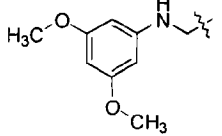
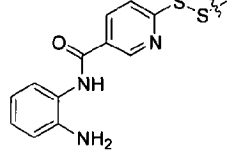
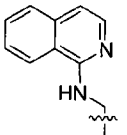
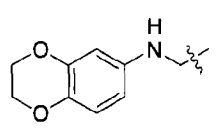
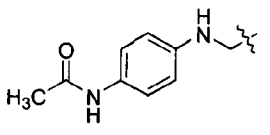
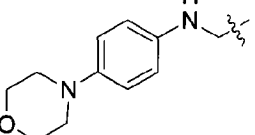
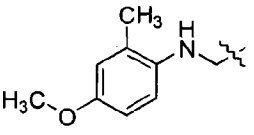
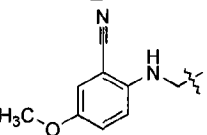
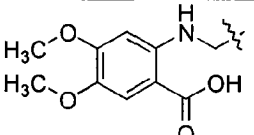
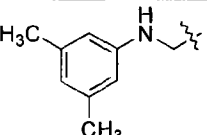
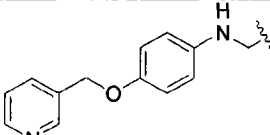
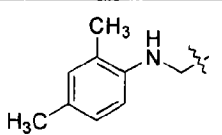
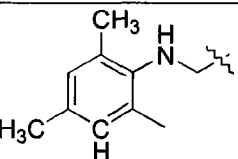
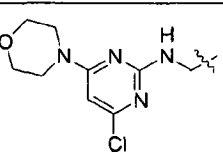
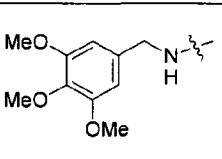
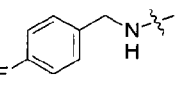
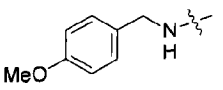
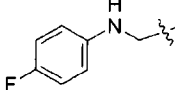
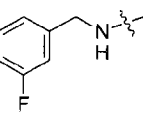
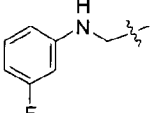
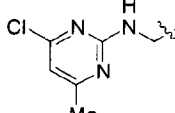


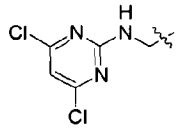
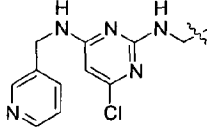
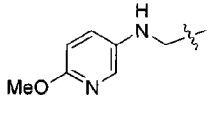
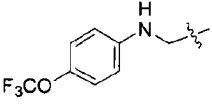
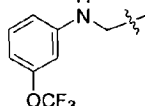
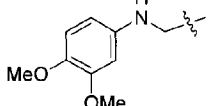
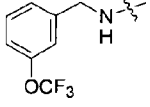
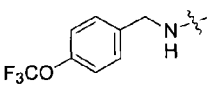
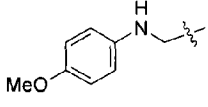
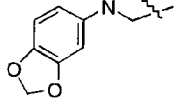
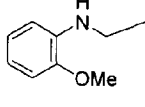
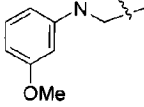
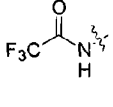
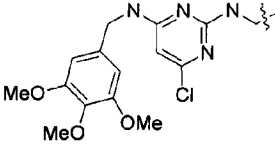
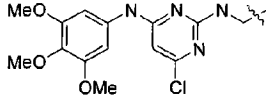
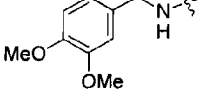
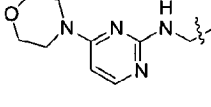
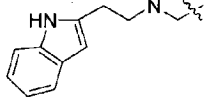
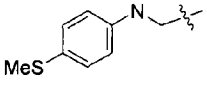
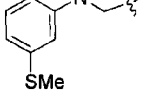
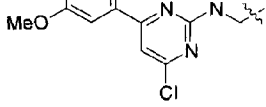
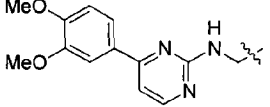
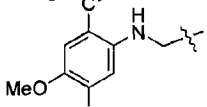
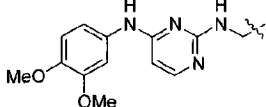
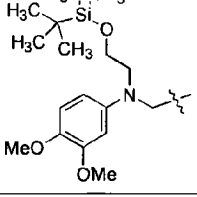
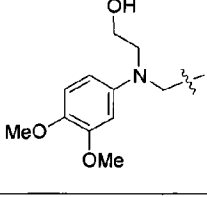
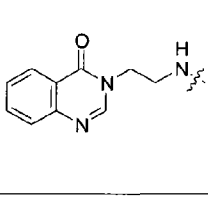
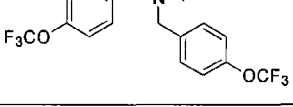
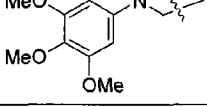
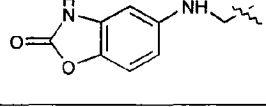
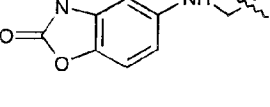
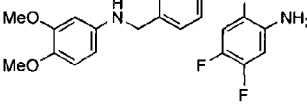
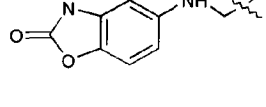
(3b)

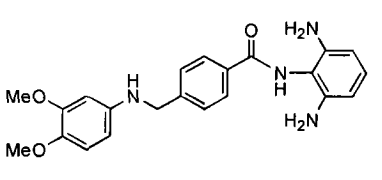
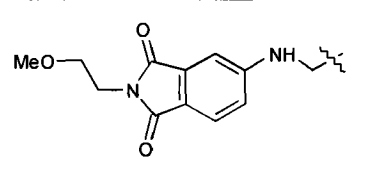
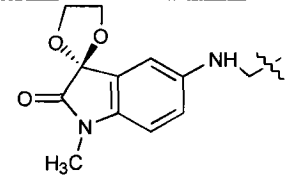
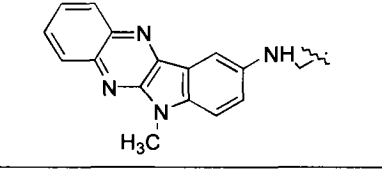
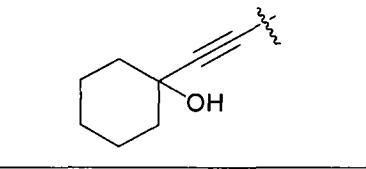
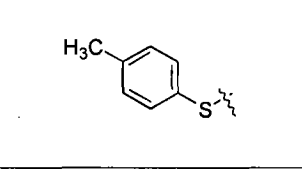
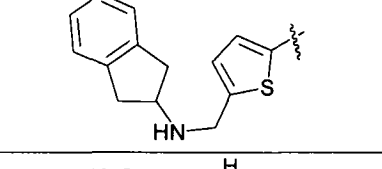
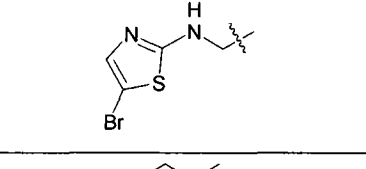
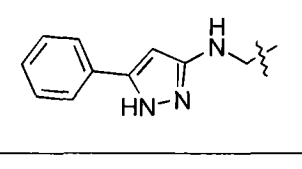
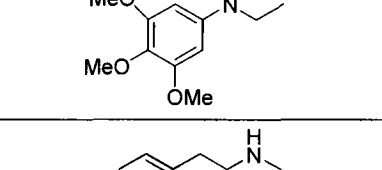
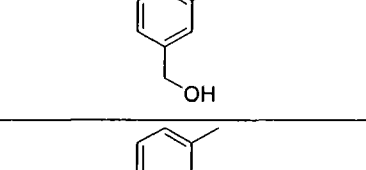
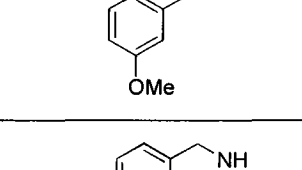
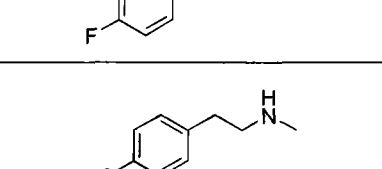
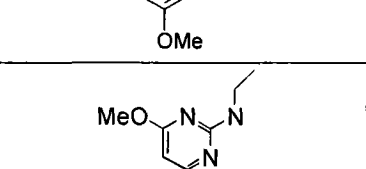
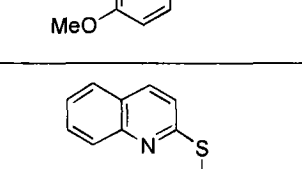
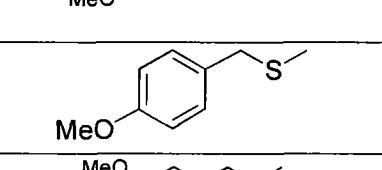
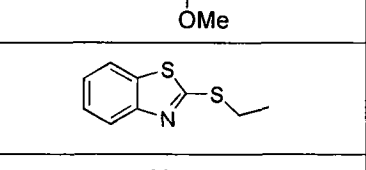
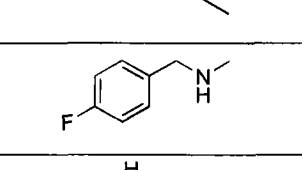
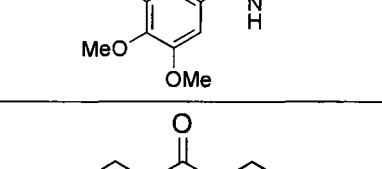
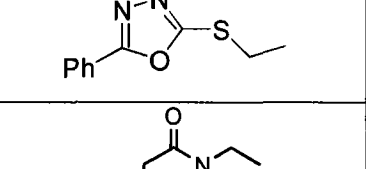
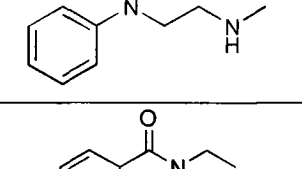
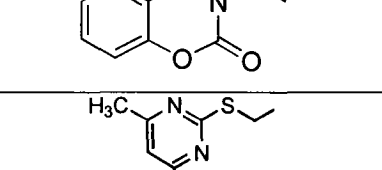
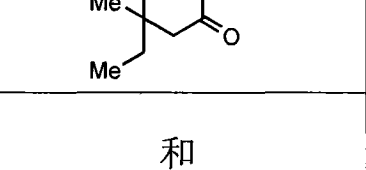
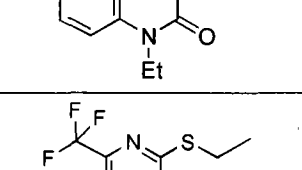
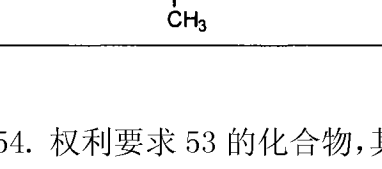
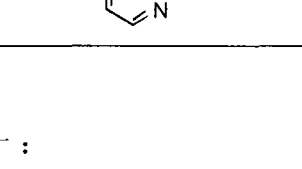
其中 Y 和 Z 独立地为 N 或 CH, 且 W 选自:

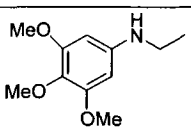
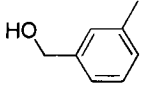
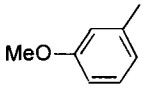
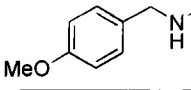
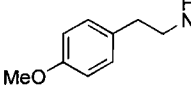
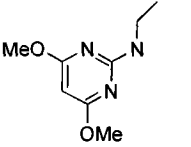
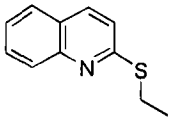
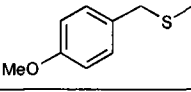
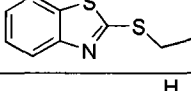
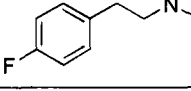
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

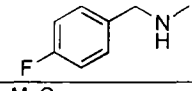
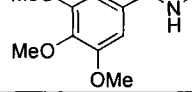
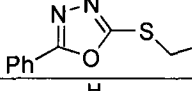
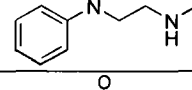
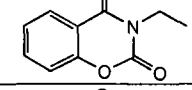
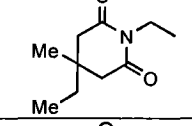
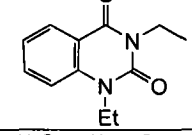
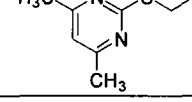
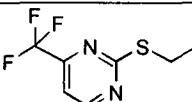
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

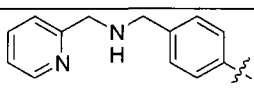
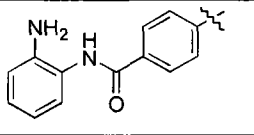
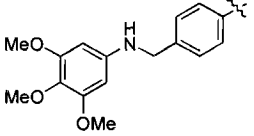
		
		
		
		
		
		
		
		
	和	

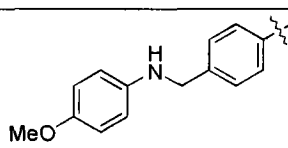
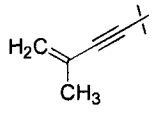
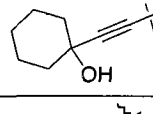
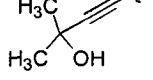
54. 权利要求 53 的化合物, 其中 Y、Z 和 W 是下列组合之一:

CPD	W	Y	Z
164		CH	CH
165		N	CH
166		CH	CH
167		CH	N
168		CH	N
169		CH	CH
170		CH	CH
171		N	CH
172		CH	CH
174		CH	N

CPD	W	Y	Z
175		CH	N
176		CH	N
177		CH	CH
178		N	CH
179		CH	CH
180		CH	CH
181		CH	CH
182		CH	CH
和			
183		CH	CH

55. 权利要求 53 的化合物, 其中 Y、Z 和 W 是下列组合之一:

CPD	W	Y	Z
187		CH	CH
188		CH	CH
189		CH	CH

CPD	W	Y	Z
190		CH	CH
193		CH	CH
194		CH	CH
195		CH	CH

CPD	W	Y	Z
196		CH	CH
320		CH	CH
321		CH	CH
322		CH	CH
323		CH	CH
325		CH	CH
326		CH	CH
327		CH	CH
328		CH	CH
329		CH	CH
330		CH	CH
331		CH	CH
332		CH	CH
333		CH	CH
334		CH	CH

CPD	W	Y	Z
335		CH	CH
336		CH	CH
337		CH	CH
338		CH	CH
339		CH	CH
340		CH	CH
341		CH	CH
342		CH	CH
343		CH	CH
344		CH	CH
345		CH	CH
346		CH	CH

CPD	W	Y	Z
347		CH	CH
348		CH	CH
349		CH	CH
350		CH	CH
351		CH	CH
352		CH	CH
353		CH	CH
354		CH	CH
355		CH	CH
356		CH	CH
357		CH	CH
358		CH	CH
359		CH	CH
360		CH	CH
361		CH	CH
362		CH	CH
363		CH	CH
364		CH	CH
365		CH	CH
366		CH	CH
367		CH	CH
368		CH	CH
369		CH	CH
370		CH	CH
375		CH	CH
377		CH	CH

CPD	W	Y	Z
378		CH	CH
379		CH	CH
380		N	CH
381		CH	CH
382		CH	CH
383		CH	CH
384		CH	CH
385		CH	CH
386		CH	CH
387		CH	CH
388		CH	CH
389		CH	CH
390		CH	CH

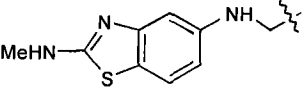
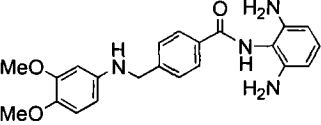
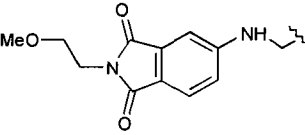
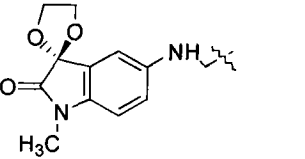
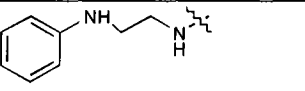
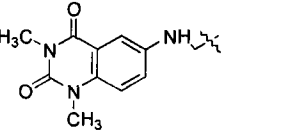
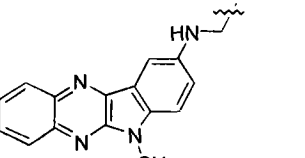
CPD	W	Y	Z
391		CH	CH
392		CH	CH
393		CH	CH
394		CH	CH
395		CH	CH
396		CH	CH
397		CH	CH
398		CH	N
399		CH	CH
400		CH	CH
401		CH	CH
402		CH	CH
403		CH	CH

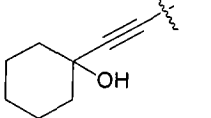
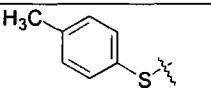
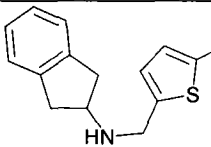
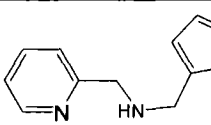
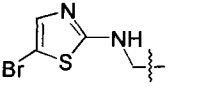
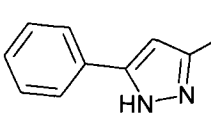
CPD	W	Y	Z
404		CH	CH
405		CH	CH
406		CH	CH
407		CH	CH
408		CH	CH
409		CH	CH
410		CH	CH
411		CH	CH
412		CH	CH
413		CH	CH
414		CH	CH
415		CH	CH
416		CH	CH
417		CH	CH

CPD	W	Y	Z
418		CH	CH
419		CH	CH
420		CH	CH
421		CH	CH
422		CH	CH
423		CH	CH
424b		CH	CH
425		CH	CH
426		CH	CH
427		CH	CH
428		CH	CH
429		CH	CH
430		CH	CH

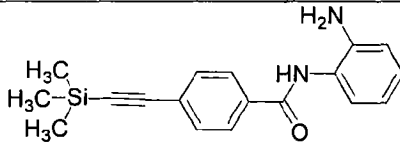
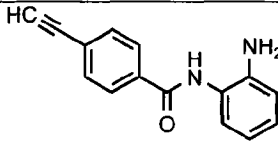
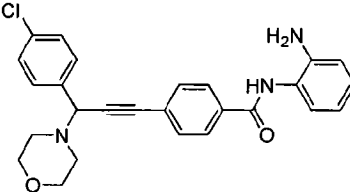
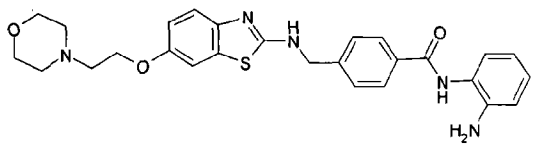
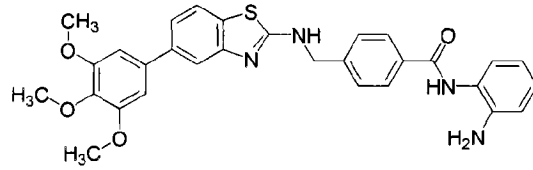
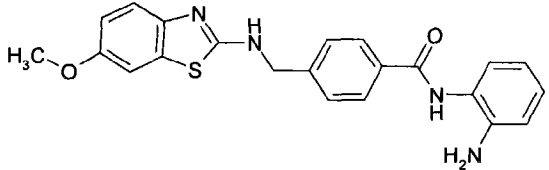
CPD	W	Y	Z
431		CH	CH
432		CH	CH
433		CH	CH
434		CH	CH
435		CH	CH
436		CH	CH
437		CH	CH
438		CH	CH
439		CH	CH
440		CH	CH
441		CH	CH
442		CH	CH

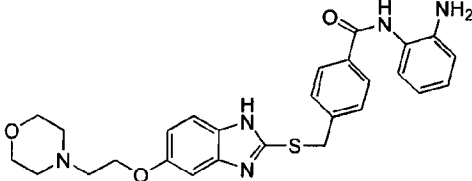
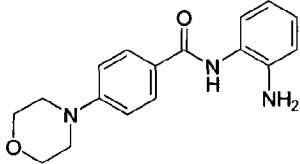
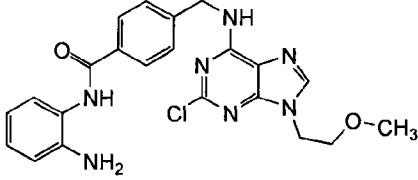
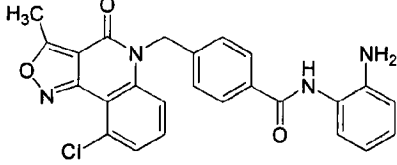
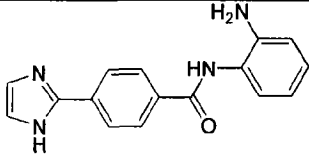
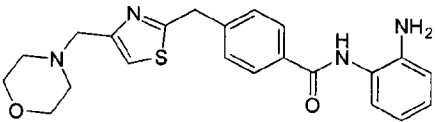
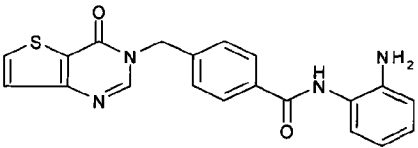
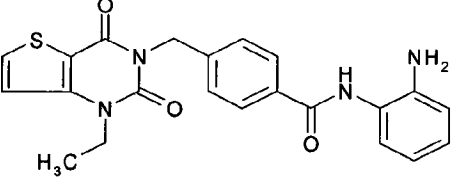
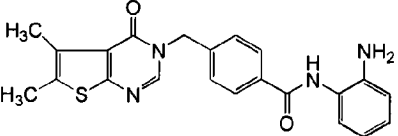
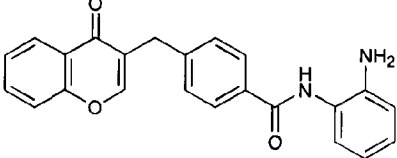
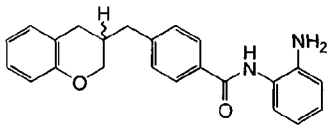
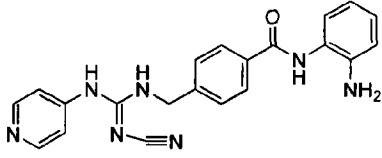
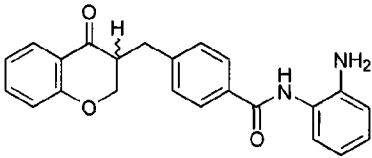
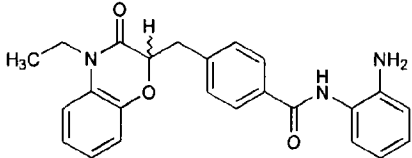
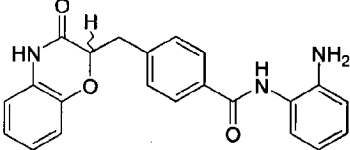
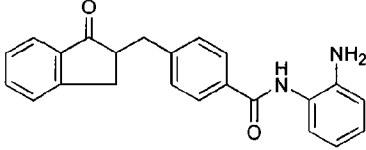
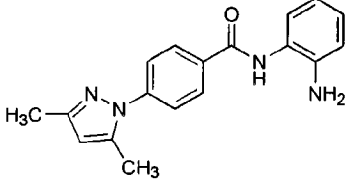
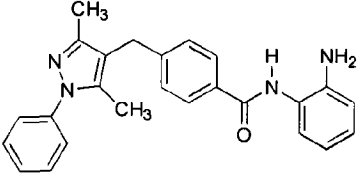
CPD	W	Y	Z
443		CH	CH
444		CH	CH
445		CH	N
446		CH	N
447		CH	CH
448		CH	CH
449		CH	CH
450		CH	CH
451	F	CH	CH
452		CH	CH
453		CH	CH
454		CH	CH
455		CH	CH

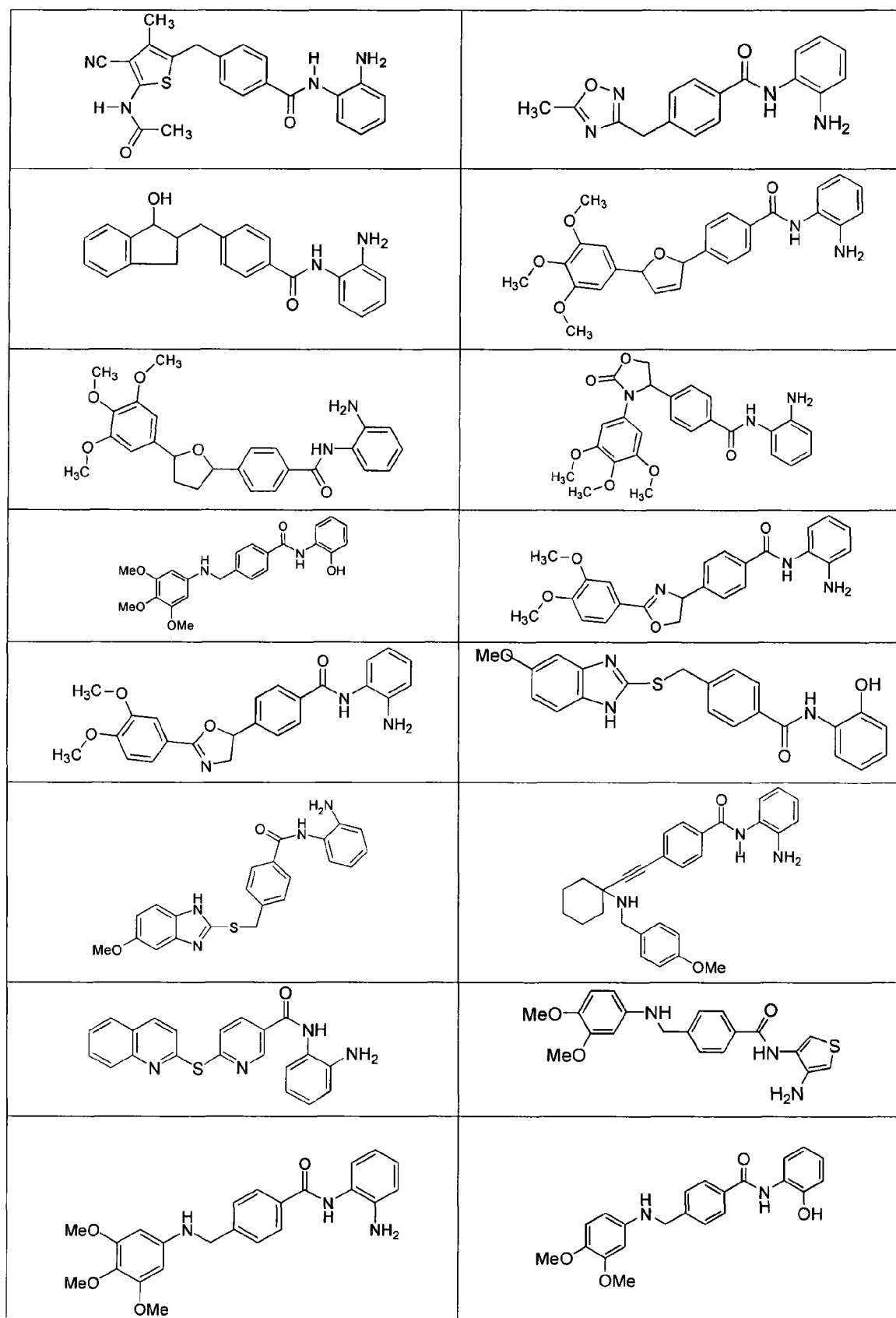
CPD	W	Y	Z
456		CH	CH
457			
458		CH	CH
459		CH	CH
460		CH	N
461		CH	CH
462		CH	CH

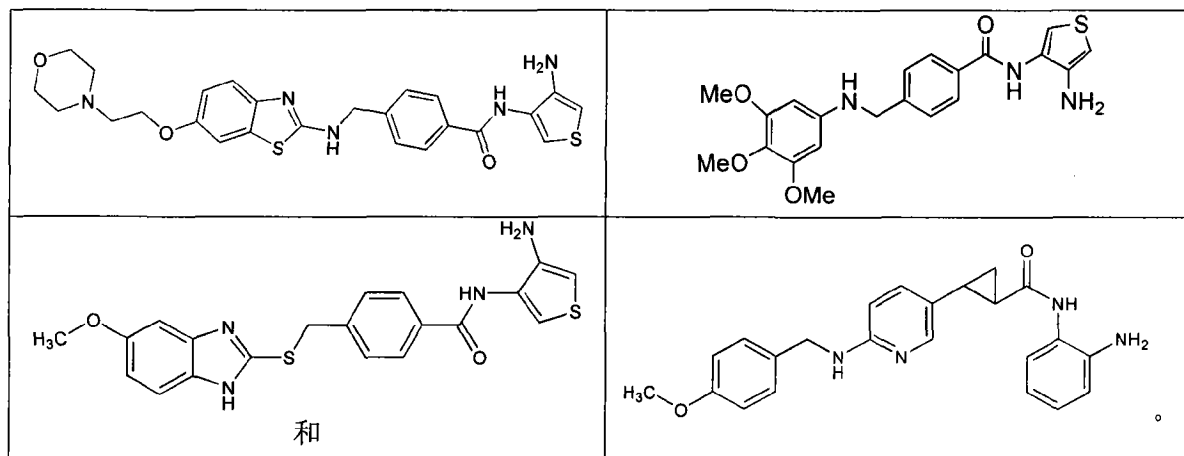
CPD	W	Y	Z
463		N	CH
464		N	CH
465		CH	CH
466		CH	CH
467		CH	CH
468		CH	CH

56. 选自下列的化合物及其可药用盐：

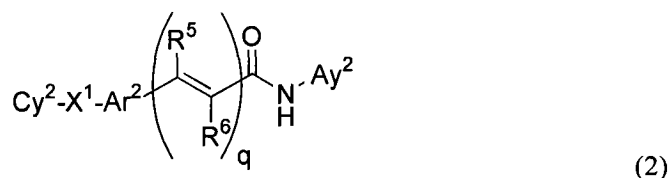
	
	
	
	
	
	
	
	
	





57. 一种组蛋白脱乙酰化酶抑制剂,其选自列在表 2a-b、3a-d、4a-c 和 5a-5f 中的化合物或其可药用盐。

58. 式 (2) 的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂



或其可药用盐,其中

Cy^2 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,每一所述基团任选被取代,并且每一所述基团任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合,每一所述环任选被取代;

X^1 选自共价键、 $\text{M}^1\text{-L}^2\text{-M}^1$ 和 $\text{L}^2\text{-M}^2\text{-L}^2$, 其中

L^2 在每次出现时独立地选自化学键、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚炔基,条件是:当 X^1 是 $\text{M}^1\text{-L}^2\text{-M}^1$ 时, L^2 不是化学键;

M^1 在每次出现时独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-$ 、 $\text{NH-C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O}-$ 和 $-\text{O-C}(\text{O})\text{-NH}-$, 其中 R^7 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、杂环基和杂芳基;且

M^2 选自 M^1 、亚杂芳基和亚杂环基,任一所述环任选被取代;

Ar^2 是亚芳基或亚杂芳基,每一所述基团任选被取代;

R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基;

q 是 1;且

Ay^2 是苯基、5-6 元环烷基、杂环基或杂芳基,所述基团被氨基或羟基取代,并且进一步任选被取代;

条件是:

当 X^1 是 $-\text{CH}_2-$, Ar^2 是任选取代的苯基,且 R^6 是 H 时,则 Cy^2 不是任选取代的咪唑;

当 Ay^2 是任选被卤素、硝基或甲基取代的邻苯酚, Ar^2 是任选取代的苯基, X^1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S-CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $-\text{OCH}_2-$ 时, Cy^2 不是任选取代的苯基或萘基;

当 Ar^2 是被氨基或羟基取代的苯基, X^1 是 $\text{C}_0\text{-C}_8\text{-烷基}$ $-\text{X}^{1a}\text{-C}_0\text{-C}_8\text{-烷基}$, 其中 X^{1a}

是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 时, Cy^2 不是任选取代的萘基或二氢萘基或四氢萘基;

当 Ay^2 是邻苯酚, Ar^2 是取代的苯基, X^1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$, 且 R^5 和 R^6 是 H 时, 则 Cy^2 不是任选取代的萘基。

59. 权利要求 58 的化合物, 其中 Ay^2 是苯基或噻吩基, 所述基团分别被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代。

60. 权利要求 58 的化合物, 其中所述氨基或羟基在与 Ay^2 连接的氮的邻位。

61. 权利要求 58 的化合物, 其中 Ay^2 是邻苯胺、邻苯酚、3-氨基-2-噻吩基或 3-羟基-2-噻吩基。

62. 权利要求 58 的化合物, 其中 Ar^2 选自亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基和亚喹啉基。

63. 权利要求 58 的化合物, 其中 X^1 是化学键。

64. 权利要求 58 的化合物, 其中 X^1 是 $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$, 且 M^2 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 。

65. 权利要求 58 的化合物, 其中 X^1 是 $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$, 其中至少一个出现的 L^2 为化学键。

66. 权利要求 58 的化合物, 其中 X^1 是 $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$, 其中至少一个出现的 L^2 为亚烷基。

67. 权利要求 58 的化合物, 其中 X^1 是 $\text{L}^2-\text{M}^2-\text{L}^2$, 其中至少一个出现的 L^2 为亚烯基。

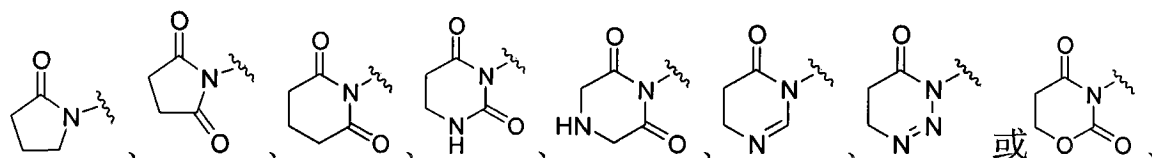
68. 权利要求 1 的化合物, 其中 X^1 是 $\text{M}^1-\text{L}^2-\text{M}^1$, 且 M^1 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 。

69. 权利要求 58 的化合物, 其中 Cy^2 是分别任选被取代的芳基或杂芳基。

70. 权利要求 58 的化合物, 其中 Cy^2 是分别任选被取代的苯基、吡啶基、咪唑基或喹啉基。

71. 权利要求 58 的化合物, 其中 Cy^2 是杂环基。

72. 权利要求 58 的化合物, 其中 Cy^2 是



每一所述基团任选被取代, 并任选与一个或两个芳基环稠合。

73. 权利要求 58 的化合物, 其中 Cy^2 具有 1-3 个独立地选自下列的取代基: 烷基、烷氧基、氨基、硝基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基。

74. 权利要求 58 的化合物, 其中所述取代基选自甲基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、氨基甲基和羟基甲基。

75. 权利要求 58 的化合物, 其中

Ay^2 是邻苯胺基;

Ar^2 是芳基或杂芳基; 且

Cy^2-X^1- 选自

a) $\text{A}_1-\text{L}_1-\text{B}_1-$, 其中 A_1 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_1 是 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{NHCH}_2-$; 且其中 B_1 是苯基或共价键;

b) $\text{A}_2-\text{L}_2-\text{B}_2-$, 其中 A_2 是 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{CH}_2)-$ 、任选取代的环烷基、任选取代的烷基或任选取代的芳基; 其中 L_2 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; 且其中 B_2 是共价键;

c) $\text{A}_3-\text{L}_3-\text{B}_3-$, 其中 A_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中

L_3 是共价键 ; 且其中 B_3 是 $-\text{CH}^2\text{NH}-$;

d) $A_4-L_4-B_4-$, 其中 A_4 是任选取代的芳基 ; 其中 L_4 是 $-\text{NHCH}_2-$; 且其中 B_4 是噻吩基 ;

e) $A_5-L_5-B_5-$, 其中 A_5 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_5 是共价键 ; 且其中 B_5 是 $-\text{SCH}_2-$;

f) 吗啉基 $-\text{CH}_2-$;

g) 任选取代的芳基 ;

h) $A_6-L_6-B_6-$, 其中 A_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_6 是共价键 ; 且其中 B_6 是 $-\text{NHCH}_2-$;

i) $A_7-L_7-B_7-$, 其中 A_7 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_7 是共价键 ; 且其中 B_7 是 $-\text{CH}_2-$;

j) 任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ;

k) $A_8-L_8-B_8-$, 其中 A_8 是任选取代的苯基 ; 其中 L_8 是共价键 ; 且其中 B_8 是 $-\text{O}-$;

l) $A_9-L_9-B_9-$, 其中 A_9 是任选取代的芳基 ; 其中 L_9 是共价键 ; 且其中 B_9 是呋喃基 ;

m) $A_{10}-L_{10}-B_{10}-$, 其中 A_{10} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{10} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$; 且其中 B_{10} 是 $-\text{NHCH}_2-$;

n) $A_{11}-L_{11}-B_{11}-$, 其中 A_{11} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{11} 是共价键 ; 且其中 B_{11} 是 $-\text{OCH}_2-$;

o) $A_{12}-L_{12}-B_{12}-$, 其中 A_{12} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{12} 是 $-\text{NHC}(\text{O})-$; 且其中 B_{12} 是 $-\text{N}(\text{任选取代的芳基})\text{CH}_2-$;

p) $A_{13}-L_{13}-B_{13}-$, 其中 A_{13} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{13} 是共价键 ; 且其中 B_{13} 是 $-\text{NHC}(\text{O})-$;

q) $A_{14}-L_{14}-B_{14}-$, 其中 A_{14} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{14} 是 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{任选取代的杂芳基})-$; 且其中 B_{14} 是 $-\text{S}-\text{S}-$;

r) $\text{F}_3\text{CC}(\text{O})\text{NH}-$;

s) $A_{15}-L_{15}-B_{15}-$, 其中 A_{15} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{15} 是 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}(\text{任选取代的杂芳基})-$; 且其中 B_{15} 是 $-\text{NHCH}_2-$;

t) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{16} 是共价键 ; 且其中 B_{16} 是 $-\text{N}(\text{任选取代的烷基})\text{CH}_2-$; 和

u) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{16} 是共价键 ; 且其中 B_{16} 是 $-(\text{任选取代的芳基})-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-$ 。

76. 权利要求 58 的化合物, 其中

Ay^2 是邻苯胺基 ;

Cy^2-X^1- 整体选自 :

a) $D_1-E_1-F_1-$, 其中 D_1 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_1 是 $-\text{CH}_2-$ 或共价键 ; 且其中 B_1 是共价键 ;

b) $D_2-E_2-F_2-$, 其中 D_2 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_2 是 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}-$; 且其中 F_2 是共价键 ;

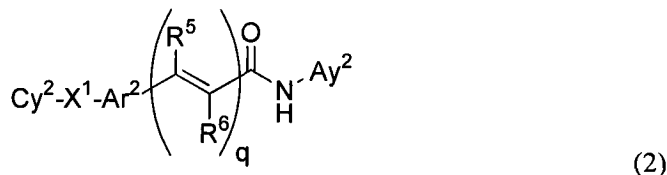
c) $D_3-E_3-F_3-$, 其中 D_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_3 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}-$; 且其中 F_3 是共价键 ;

d) $D_4-E_4-F_4-$, 其中 D_4 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_4 是 $-S(CH_2)_{0-2}-$; 且其中 F_4 是共价键 ;

e) $D_5-E_5-F_5-$, 其中 D_5 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_5 是 $-(CH_2)_{0-2}S-$; 且其中 F_5 是共价键 ; 和

f) $D_6-E_6-F_6-$, 其中 D_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_6 是 $-NH(CH_2)_{0-2}NH-$; 且其中 F_6 是共价键。

77. 式 (2) 的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂



或其可药用盐, 其中

Ar^2 是亚芳基或亚杂芳基, 每一所述基团任选被取代 ;

R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基 ;

q 是 0 ; 且

Ay^2 是 5-6 元环烷基、杂环基或杂芳基, 所述基团被氨基或羟基取代, 并且进一步任选被取代 ; 且

$\text{Cy}^2\text{-X}^1-$ 整体选自 :

a) $A_2-L_2-B_2-$, 其中 A_2 是 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{CH}_2)-$ 、任选取代的环烷基、任选取代的烷基或任选取代的芳基 ; 其中 L_2 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; 且其中 B_2 是共价键 ;

b) $A_3-L_3-B_3-$, 其中 A_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_3 是共价键 ; 且其中 B_3 是 $-\text{CH}_2\text{NH}-$;

c) $A_4-L_4-B_4-$, 其中 A_4 是任选取代的芳基 ; 其中 L_4 是 $-\text{NHCH}_2-$; 且其中 B_4 是噻吩基 ;

d) $A_5-L_5-B_5-$, 其中 A_5 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_5 是共价键 ; 且其中 B_5 是 $-\text{SCH}_2-$;

e) 吗啉基 $-\text{CH}_2-$;

f) 任选取代的芳基 ;

g) $A_6-L_6-B_6-$, 其中 A_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_6 是共价键 ; 且其中 B_6 是 $-\text{NHCH}_2-$;

h) $A_7-L_7-B_7-$, 其中 A_7 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_7 是共价键 ; 且其中 B_7 是 $-\text{CH}_2-$;

i) 任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ;

j) $A_8-L_8-B_8-$, 其中 A_8 是任选取代的苯基 ; 其中 L_8 是共价键 ; 且其中 B_8 是 $-\text{O}-$;

k) $A_9-L_9-B_9-$, 其中 A_9 是任选取代的芳基 ; 其中 L_9 是共价键 ; 且其中 B_9 是呋喃基 ;

l) $A_{10}-L_{10}-B_{10}-$, 其中 A_{10} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{10} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$; 且其中 B_{10} 是 $-\text{NHCH}_2-$;

m) $A_{11}-L_{11}-B_{11}-$, 其中 A_{11} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{11} 是共价键 ; 且其中 B_{11} 是 $-\text{OCH}_2-$;

n) $A_{12}-L_{12}-B_{12}-$, 其中 A_{12} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其

中 L_{12} 是 $-NHC(O)-$; 且其中 B_{12} 是 $-N$ (任选取代的芳基) CH_2- ;

o) $A_{13}-L_{13}-B_{13}-$, 其中 A_{12} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_{13} 是共价键; 且其中 B_{13} 是 $-NHC(O)-$;

p) $A_{14}-L_{14}-B_{14}-$, 其中 A_{14} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_{14} 是 $-NHC(O)$ (任选取代的杂芳基); 且其中 B_{14} 是 $-S-S-$;

q) $F_3CC(O)NH-$;

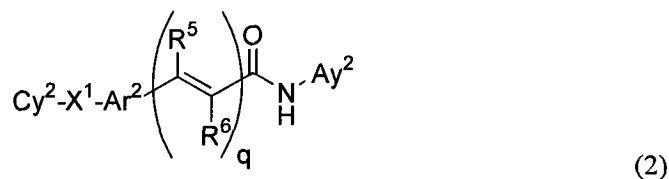
r) $A_{15}-L_{15}-B_{15}-$, 其中 A_{15} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_{15} 是 $-(CH_2)_{0-1}NH$ (任选取代的杂芳基)-; 且其中 B_{15} 是 $-NHCH_2-$;

s) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_{16} 是共价键; 且其中 B_{16} 是 $-N$ (任选取代的烷基) CH_2- ; 和

t) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_{16} 是共价键; 且其中 B_{16} 是 $-($ 任选取代的芳基 $-(CH^2)_2-N-$,

条件是: 当 Ay^2 是未取代的邻苯胺基, 且 Ar^2 是任选取代的亚苯基时, 则 Cy^2 不是具有 6 个环原子的亚芳基, 所述亚芳基任选被取代, 且所述亚芳基任选地与一个或两个芳基环或杂芳基环或者与一个或两个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环基环稠合, 每一所述环任选被取代。

78. 式 (2) 的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂



或其可药用盐, 其中

Ar^2 是亚芳基或亚杂芳基, 每一所述基团任选被取代;

R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基;

q 是 0; 且

Ay^2 是邻苯胺基; 且

Cy^2-X^1- 整体选自:

a) $D_1-E_1-F_1-$, 其中 D_1 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_1 是 $-CH_2-$ 或共价键; 且其中 F_1 是共价键;

b) $D_2-E_2-F_2-$, 其中 D_2 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_2 是 $-NH(CH_2)_{0-2}-$; 且其中 F_2 是共价键;

c) $D_3-E_3-F_3-$, 其中 D_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_3 是 $-(CH_2)_{0-2}NH-$; 且其中 F_3 是共价键;

d) $D_4-E_4-F_4-$, 其中 D_4 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_4 是 $-S(CH_2)_{0-2}-$; 且其中 F_4 是共价键;

e) $D_5-E_5-F_5-$, 其中 D_5 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_5 是 $-(CH_2)_{0-2}S-$; 且其中 F_5 是共价键; 和

f) $D_6-E_6-F_6-$, 其中 D_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 E_6 是 $-NH(CH_2)_{0-2}NH-$; 且其中 F_6 是共价键,

条件是：当 Ar^2 是任选取代的亚苯基时，则 Cy^2 不是具有 6 个环原子的亚芳基，所述亚芳基任选被取代，且所述亚芳基任选地与一个或两个芳基环或杂芳基环或者与一个或两个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环基环稠合，每一所述环任选被取代。

79. 权利要求 58 的化合物，其中

M^1 在每次出现时选自 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ，其中 R^7 选自氢、烷基、芳基、芳基烷基和酰基；且

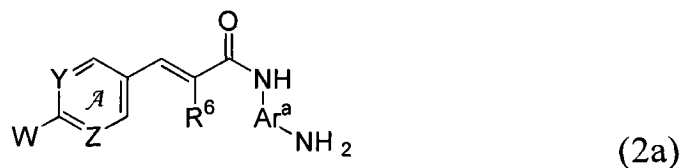
Ay^2 是任选被取代的苯胺基。

80. 权利要求 79 的化合物，其中 Ay^2 的 $-\text{NH}_2$ 基团相对于 Ay^2 所连接的氮原子位于邻位。

81. 权利要求 80 的化合物，其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。

82. 权利要求 80 的化合物，其中 R^5 和 R^6 是氢。

83. 权利要求 58 的结构式 (2a) 的化合物：



其中

Ar^a 是苯基或噻吩基；

R^6 是 H 或 C_1-C_6 - 烷基；

Y 和 Z 独立地是 $-\text{CH} =$ 或 $-\text{N} =$ ；

W 是卤素或 $(\text{V}'-\text{L}^4)_t-\text{V}-\text{L}^3-$ ；

L^3 是直接键、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烃基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3$ - 烃基) $_{m1}-\text{X}'-(\text{C}_1-\text{C}_3$ - 烃基) $_{m2}$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_6-\text{C}_3$ - 烃基)、 $(\text{C}_1-\text{C}_3$ - 烃基) $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_3$ - 烃基) $-\text{NH}-$ ；

$m1$ 和 $m2$ 独立地是 0 或 1；

X' 是 $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

R^{21} 是 $-\text{H}$ 或 $\text{V}''-(\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烃基) $_c$ ；

L^4 是 $(\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烃基) $_a-\text{M}-(\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烃基) $_b$ ；

a 和 b 独立地是 0 或 1；

M 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ；

V、V' 和 V'' 独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

t 是 0 或 1；

或者 W、其所键连的环 C 及 Y 一起形成单环的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；且

其中 A 和 Ar^a 环任选进一步被 1-3 个选自甲基、羟基、甲氧基、卤素和氨基的取代基取代。

84. 权利要求 83 的化合物，其中：

Y 和 Z 是 $-\text{CH} =$ ，且 R^6 是 H；

W 是 $\text{V}-\text{L}^3$ ；

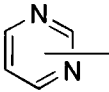
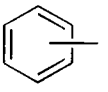
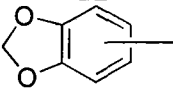
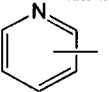
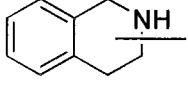
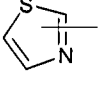
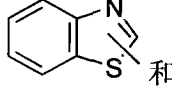
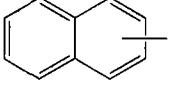
L^3 是 $-\text{NH}-\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}-\text{NH}-$ ；

V 是任选被 1-3 个独立地选自下列的基团取代的苯基：卤素、羟基、 C_1-C_6 - 烃基、 C_1-C_6 - 烃氧基或 C_1-C_6 - 烃硫基（特别是甲氧基或甲硫基），其中每一所述烃基任选地被一个

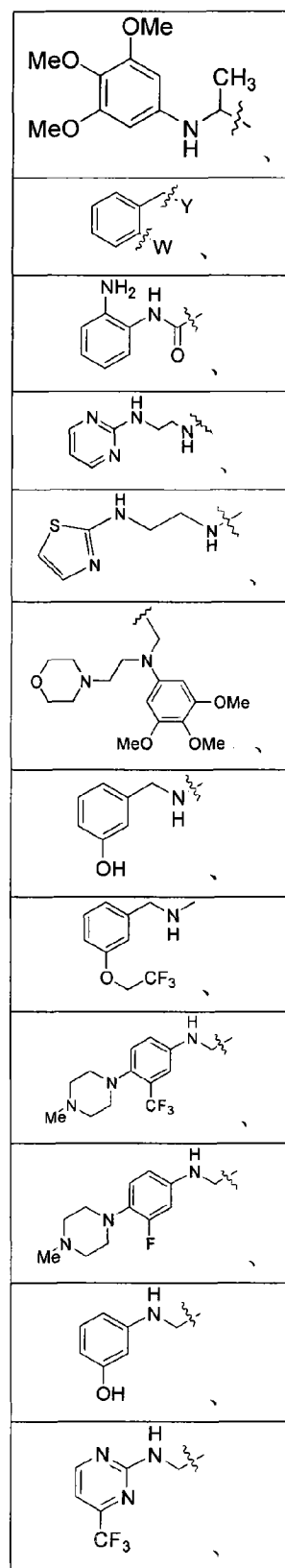
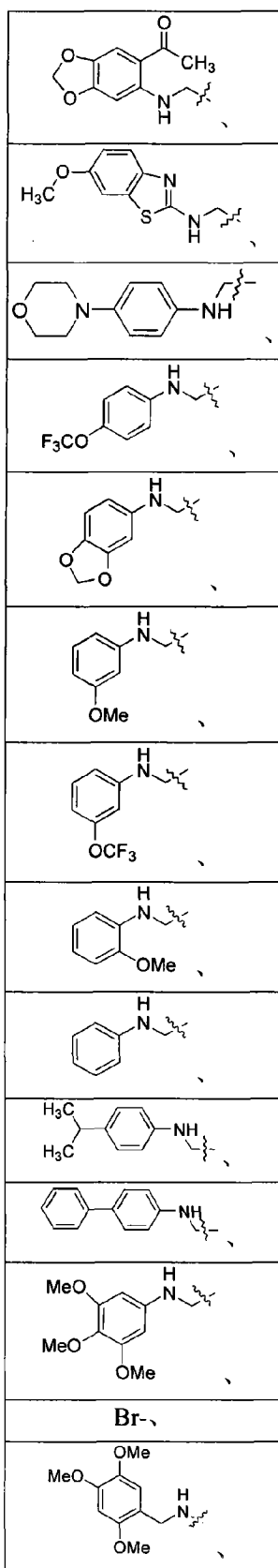
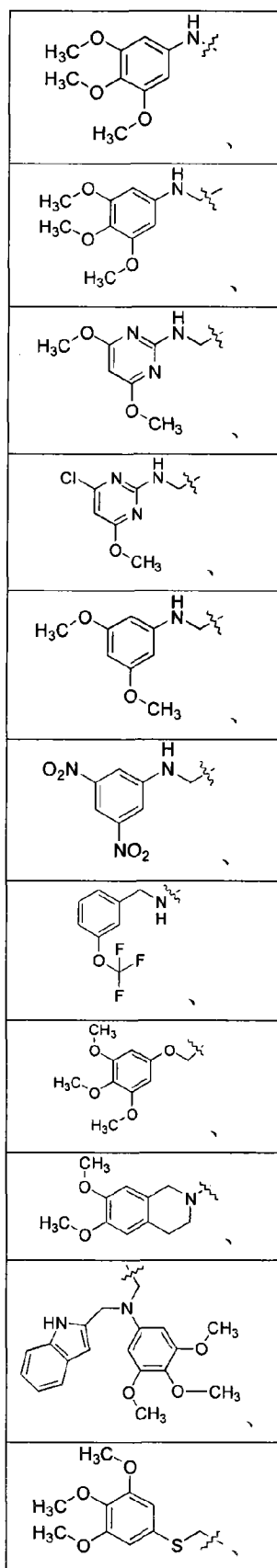
或多个独立选自卤素、亚硝基、氨基、磺氨基和氰基的基团取代；且

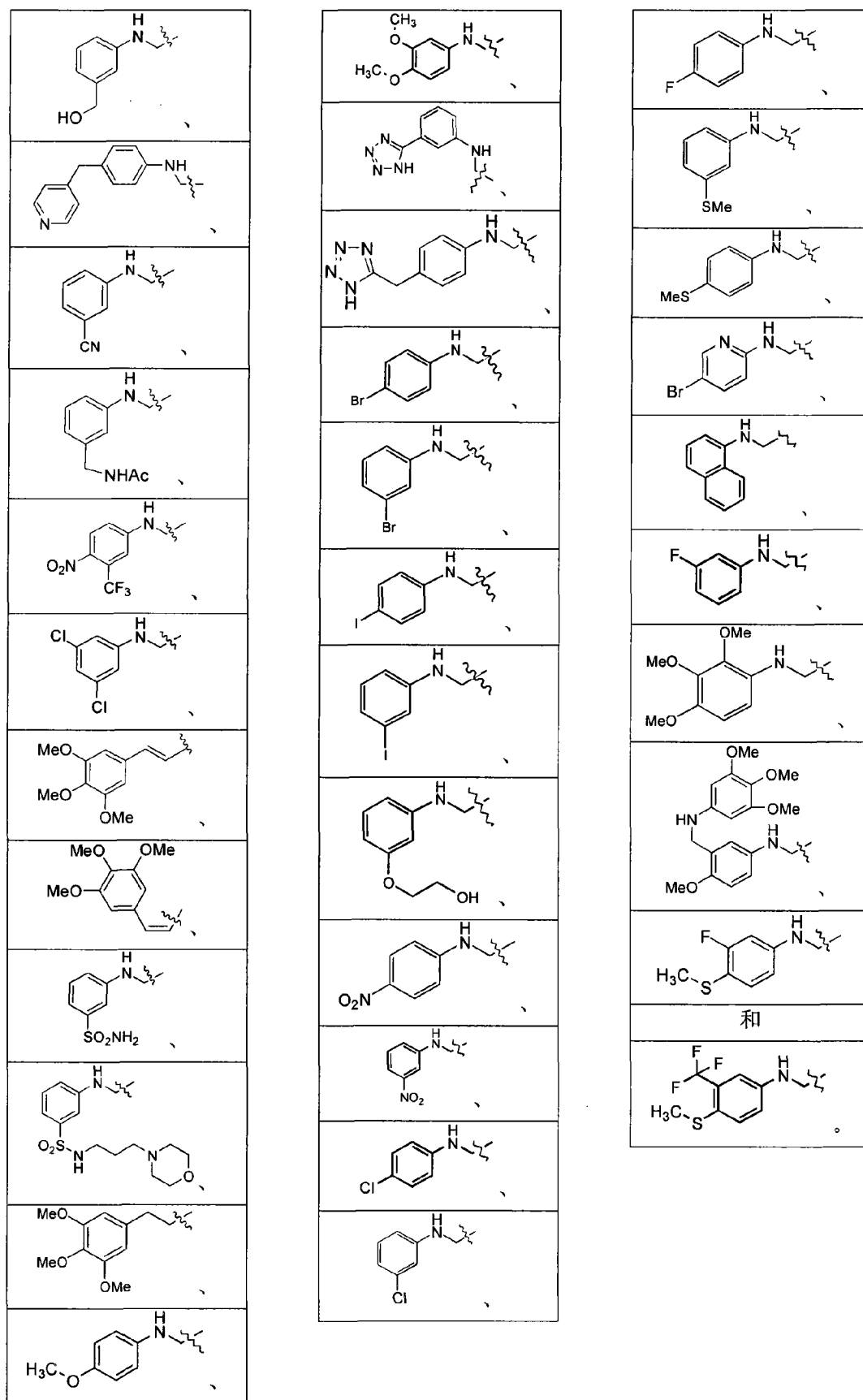
Ar^a 是苯基，且与该苯基键连的氨基彼此为邻位。

85. 权利要求 83 的化合物，其中 V 是选自下列的任选取代的环基团：

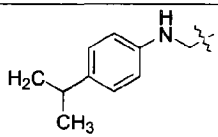
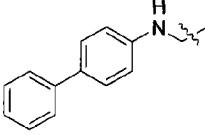
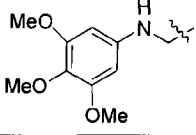
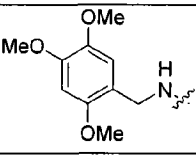
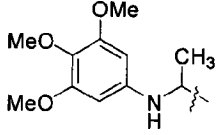
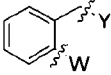
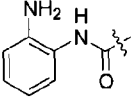
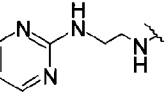
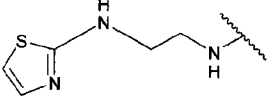
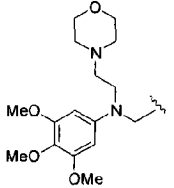
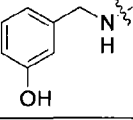
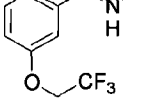
86. 权利要求 83 的化合物，其中 W 选自：

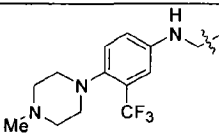
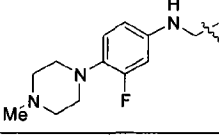
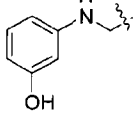
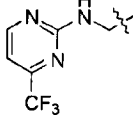
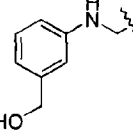
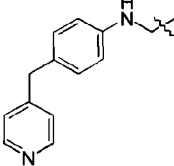
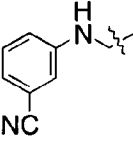
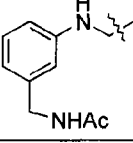
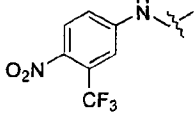
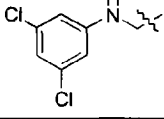
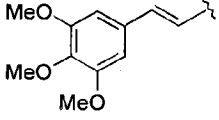




Cpd	W	Y	Z	R ⁶
481		CH	CH	H
484				
492		CH	CH	H
493		CH	CH	H
494		CH	CH	H
495		CH	CH	H
496		CH	CH	H
497		CH	CH	H
498		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
499		CH	CH	H
500		CH	CH	H
501		CH	CH	H
502		CH	CH	H
503		CH	CH	H
504		CH	CH	H
505		CH	CH	H
506		CH	CH	H
507		CH	CH	H
508		CH	CH	H
509		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
510		CH	CH	H
511		CH	CH	H
512		CH	N	H
516	Br-	CH	CH	CH ₃
517		CH	CH	CH ₃
518		CH	CH	CH ₃
519		CH	CH	H
520		CH	CH	H
521		N	CH	H
522		N	CH	H
523		CH	CH	H
524		N	CH	H
525		N	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
526		CH	CH	H
527		CH	CH	H
528		CH	CH	H
529		CH	CH	H
530		CH	CH	H
531		CH	CH	H
532		CH	CH	H
533		CH	CH	H
534		CH	CH	H
535		CH	CH	H
536		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
537		CH	CH	H
538		CH	CH	H
539		CH	CH	H
540		CH	CH	H
541		CH	CH	H
542		CH	CH	H
543		CH	CH	H
544		CH	CH	H
545		CH	CH	H
546		CH	CH	H
547		CH	CH	H
548		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
549		CH	CH	H
550		CH	CH	H
551		CH	CH	H
552		CH	CH	H
553		CH	CH	H
554		CH	CH	H
555		CH	CH	H
556		CH	CH	H
557		CH	CH	H
558		CH	CH	H
559		CH	CH	H
560				
561				

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
562		CH	CH	H
563		CH	CH	H
564				
565		CH	CH	H
566		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
567				
568				
569		CH	N	H
570				

89. 权利要求 88 的化合物, 其中与 Ar^a 键连的酰胺氮和氨基氮彼此为邻位。

90. 包含权利要求 1-89 中任一项所述的化合物及可药用载体的组合物。

91. 权利要求 1-89 中任一项所述的化合物在制备抑制组蛋白脱乙酰化酶的药物中的应用。

组蛋白脱乙酰化酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为 2002 年 9 月 12 日、申请号为 02822690.9、发明名称为“组蛋白脱乙酰化酶抑制剂”的专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及抑制组蛋白脱乙酰化酶 (deacetylase)。本发明更具体涉及抑制组蛋白脱乙酰化酶活性的化合物和方法。

[0003] 相关技术概述

[0004] 在真核细胞中,细胞核 DNA 与组蛋白结合以形成称为染色质的紧密复合物。组蛋白构成了在真核生物物种之间通常高度保守的碱性蛋白家族。称为 H2A、H2B、H3 和 H4 的核心组蛋白结合以形成蛋白核心。DNA 沿着该蛋白核心缠绕,同时组蛋白的碱性氨基酸与 DNA 的带负电荷的磷酸根基团相互作用。约有 146 个 DNA 的碱基对沿着组蛋白核心缠绕,以构成核小体颗粒—染色质的重复结构基元。

[0005] Csordas, Biochem. J., 286 :23-38(1990) 提出,组蛋白发生 N- 末端赖氨酸残基的 α , ϵ - 氨基的翻译后乙酰化,这是被组蛋白乙酰转移酶 (HAT1) 催化的反应。乙酰化中和了赖氨酸侧链的正电荷,并且据信会影响染色质结构。Taunton 等人, Science, 272 : 408-411(1996) 提出,转录因子到达染色质模板的路径被组蛋白高度乙酰化增强。Taunton 等人还指出,在基因组的转录沉默区域中发现了富集的乙酰化组蛋白 H4。

[0006] 组蛋白乙酰化是可逆修饰,其中脱乙酰化是由称为组蛋白脱乙酰化酶 (HDAC) 的一族酶催化的。Grozingler 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96 :4868-4873(1999) 中提出 HDAC 分为两类,第一类由酵母 Rpd3- 样蛋白代表,第二类由酵母 Hda1- 样蛋白代表。Grozingler 等人还提出,人 HDAC1、HDAC2 和 HDAC3 蛋白是第一类 HDAC 的成员,并且公开了称为 HDAC4、HDAC5 和 HDAC6 的新蛋白,它们是第二类 HDAC 的成员。Kao 等人, Genes & Dev., 14 :55-66(2000) 公开了 HDAC7—第二类 HDAC 的一个新成员。Van den Wyngaert, FEBS, 478 : 77-83(2000) 公开了 HDAC8 第一类 HDAC 的一个新成员。

[0007] Richon 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95 :3003-3007(1998) 公开了 HDAC 活性被曲古抑菌素 A (TSA)——一种从吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 中分离的天然产物和合成化合物辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) 抑制。Yoshida 和 Beppu, Exper. Cell Res., 177 :122-131(1988) 指出, TSA 在细胞周期的 G₁ 和 G₂ 期引起大鼠成纤维细胞的停滞,这意味着 HDAC 在细胞周期中具有调控作用。Finnin 等人, Nature, 401 :188-193(1999) 提出, TSA 和 SAHA 抑制细胞生长,诱导末端分化,并防止在小鼠中形成肿瘤。Suzuki 等人, U. S. 专利 6, 174, 905、EP 0847992、JP 258863/96 和第 10138957 号日本专利申请公开了诱导细胞分化和抑制 HDAC 的苯甲酰胺衍生物。Delorme 等人, W001/38322 和 PCT IB01/00683 公开了起 HDAC 抑制剂作用的另外一些化合物。

[0008] 编码具有 HDAC 活性的蛋白的基因序列的分子克隆已确立了存在一组离散的 HDAC 酶同种型。Grozingler 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96 :4868-4873(1999) 中提出 HDAC 分为两类,第一类由酵母 Rpd3- 样蛋白代表,第二类由酵母 Hda1- 样蛋白代表。Grozingler

等人还提出,人 HDAC1、HDAC2 和 HDAC3 蛋白是第一类 HDAC 的成员,并且公开了称为 HDAC4、HDAC5 和 HDAC6 的新蛋白,它们是第二类 HDAC 的成员。Kao 等人, Gene & Development, 14 :55-66 (2000) 公开了称为 HDAC-7 的第二类的另一个成员。最近, Hu, E. 等人 . J. Bio. Chem. 275 :15254-13264 (2000) 公开了第一类组蛋白脱乙酰化酶的一个最新成员 HDAC-8。尚不清楚这些 HDAC 酶起什么作用。

[0009] 这些发现表明,抑制 HDAC 活性是干预细胞周期调控的一种新方法,并且 HDAC 抑制剂在细胞增殖性疾病或病症的治疗中有着很大的治疗潜力。迄今为止,本领域中已知的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂很少。因此需要确定出另外的 HDAC 抑制剂和确定出有效 HDAC 抑制活性所需的结构特征。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了治疗细胞增殖性疾病的化合物和方法。本发明提供了组蛋白脱乙酰化酶活性的新抑制剂。

[0012] 在第一个方面,本发明提供了可用作组蛋白脱乙酰化酶抑制剂的化合物。

[0013] 在第二个方面,本发明提供了组合物,其中包含本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和可药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0014] 在第三个方面,本发明提供了抑制细胞中组蛋白脱乙酰化酶的方法,包括将需要抑制组蛋白脱乙酰化酶的细胞与本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂接触。

[0015] 上面仅仅总结了本发明的一些方面,其在性质上不是限制性的。下面更充分地描述这些方面和其它方面以及实施方案。

[0016] 附图简单说明

[0017] 图 1 是表明化合物 106 在 HCT 116 人结肠直肠肿瘤模型中的抗肿瘤活性的图。

[0018] 图 2-11 显示了关于在测定实施例 2 中描述的体内试验中使用的其它化合物的另外数据。

[0019] 优选实施方案的详细描述

[0020] 本发明提供了抑制组蛋白脱乙酰化酶活性的化合物和方法。本发明还提供了用于治疗细胞增殖性疾病和病症的组合物和方法。本文中引用的专利和科学文献建立了本领域技术人员可以获得的知识。在本文中引用的公布的专利、申请和参考文献以同样的程度在此引入作为参考,即每个特定且单独在此引入作为参考。当不一致时,本申请公开内容将占优势。

[0021] 对于本发明目的,使用下列定义(除非另有说明):

[0022] 本文所用术语“组蛋白脱乙酰化酶”和“HDAC”是指能将乙酰基从在组蛋白的 N- 末端的赖氨酸残基的, - 氨基上除去的酶家族的任一个成员。除非在上下文中另有说明,术语“组蛋白”是指得自任何物种的任何组蛋白,包括 H1、H2A、H2B、H3、H4 和 H5。优选的组蛋白脱乙酰化酶包括 I 类和 II 类酶。组蛋白脱乙酰化酶优选为人 HDAC,包括但不限于 HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7 和 HDAC-8。在某些其它优选的实施方案中,组蛋白脱乙酰化酶得自原生动物或真菌来源。

[0023] 术语“组蛋白脱乙酰化酶抑制剂”和“组蛋白脱乙酰化酶的抑制剂”是指具有本文所定义结构的化合物,其能够与组蛋白脱乙酰化酶相互作用并且抑制组蛋白脱乙酰化酶的酶活性。“抑制组蛋白脱乙酰化酶活性”是指降低组蛋白脱乙酰化酶将乙酰基从组蛋白上除

去的能力。在某些优选的实施方案中,组蛋白脱乙酰化酶活性被降低了至少约 50%,更优选至少约 75%,还更优选至少约 90%。在其它优选的实施方案中,组蛋白脱乙酰化酶活性被降低了至少 95%,更优选至少 99%。

[0024] 优选地,这样的抑制是特异性的,也就是说,组蛋白脱乙酰化酶抑制剂降低组蛋白脱乙酰化酶将乙酰基从组蛋白上除去的能力的浓度,低于产生另一不相关生物作用所需的抑制剂浓度。优选地,组蛋白脱乙酰化酶抑制活性所需的抑制剂浓度比产生不相关生物作用所需的浓度低至少 2 倍,更优选低至少 5 倍,甚至更优选低至少 10 倍,最优选低至少 20 倍。

[0025] 简单起见,在本文中,化学基团部分主要定义为和称为单价化学基团部分(例如烷基、芳基等)。然而,在合适的结构情况下,还使用这样的术语来表示本领域技术人员清楚的相应的多价基团部分。例如,虽然“烷基”部分通常是指单价基团(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$),但是在一些情况下,二价连接基团部分可以是“烷基”,在这种情况下本领域技术人员知道烷基是二价基团(例如 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),其等同于术语“亚烷基”(类似地,在其中需要二价基团并且其被表述为“芳基”的情况下,本领域技术人员知道术语“芳基”是指相应的二价基团部分,即亚芳基)。应当理解,所有原子都具有关于形成键的其标准价数(即,对于碳是 4,对于 N 是 3,对于 O 是 2,对于 S,根据硫的氧化态是 2、4 或 6)。有时基团部分被定义为例如 $(\text{A})_a\text{-B-}$,其中 a 是 0 或 1。在这样的情况下,当 a 是 0 时,该基团部分是 B-,当 a 是 1 时,该基团部分是 A-B-。很多本文公开的基团部分以多个互变异构形式存在,所有它们都包括在任何给定的互变异构结构范围内。

[0026] 术语“烃基”是指直链、支链或环状烷基、链烯基或炔基,所述基团分别如本文所定义。“ C_0 ”烃基是用于指共价键。因此,“ $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烃基”包括共价键、甲基、乙基、丙基和环丙基。

[0027] 本文所用术语“烷基”是指具有 1-12 个碳原子,优选 1-8 个碳原子,更优选 1-6 个碳原子的直链和支链脂族基团,所述基团可任选被 1、2 或 3 个取代基取代。优选的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。“ C_0 ”烷基(例如在“ $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烷基”中)是共价键(象“ C_0 ”烃基一样)。

[0028] 本文所用术语“链烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键,有 2-12 个碳原子,优选 2-8 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子的不饱和直链或支链脂族基团,所述基团可任选被 1、2 或 3 个取代基取代。优选的链烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0029] 本文所用术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键,有 2-12 个碳原子,优选 2-8 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子的不饱和直链或支链脂族基团,所述基团可任选被 1、2 或 3 个取代基取代。优选的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0030] “亚烷基”、“亚链烯基”或“亚炔基”是如上所定义的烷基、链烯基或炔基,其位于两个其它化学基团之间并连接这两个化学基团。优选的亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。优选的亚链烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。优选的亚炔基包括但不限于亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

[0031] 本文所用术语“环烷基”包括具有 3-12 个碳原子,优选 3-8 个碳原子,更优选 3-6 个碳原子的饱和及部分不饱和环状烃基,其中所述环烷基还可以任选被取代。优选的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

[0032] 术语“杂烷基”是指如上所定义的烷基,其中链中有一个或多个碳原子被选自 O、S 和 N 的杂原子代替。

[0033] “芳基”是包含 1-3 个芳环的 C_6-C_{14} 芳族基团,所述基团可任选被取代。芳基优选为 C_6-C_{10} 芳基。优选的芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基和茚基。“芳烷基”或“芳基烷基”包括共价连接在烷基上的芳基,二者中任一个可独立地任选被取代或者未取代。芳烷基优选为 (C_1-C_6) 烷 (C_6-C_{10}) 芳基,包括但不限于苄基、苯乙基和萘基甲基。

[0034] “杂环基”或“杂环基团”是具有约 3- 约 8 个原子,其中一个或多个原子选自 N、O 和 S 的环结构。杂环基可任选在一个或多个位置上在碳上被取代。杂环基还独立地任选在氮上被烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基羰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基取代,或者在硫上被氧代基或低级烷基取代。优选的杂环基包括但不限于环氧基、氮杂环丙烯基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、恶唑烷基、恶唑烷酮基和吗啉代。在一些优选的实施方案中,杂环基与芳基、杂芳基或环烷基稠合。这样的稠合杂环的实例包括但不限于四氢喹啉和二氢苯并呋喃。从该术语范围内具体排除的是具有相邻环 O 和 / 或 S 原子的化合物。

[0035] 本文所用术语“杂芳基”是指这样的基团,其具有 5-14 个环原子,优选具有 5、6、9 或 10 个环原子;具有 6、10 或 14 个在环排列中共享的 π 电子;并且除了碳原子以外,每个环具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子。“杂芳烷基”或“杂芳基烷基”包括共价连接在烷基上的杂芳基,二者中任一个可独立地任选被取代或者未取代。优选的杂烷基包括 C_1-C_6 烷基和具有 5、6、9 或 10 个环原子的杂芳基。从该术语范围内具体排除的是具有相邻环 O 和 / 或 S 原子的化合物。优选的杂芳烷基的实例包括吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻唑基甲基和噻唑基乙基。从该术语范围内具体排除的是具有相邻环 O 和 / 或 S 原子的化合物。

[0036] “亚芳基”、“亚杂芳基”或“亚杂环基”是如上所定义的芳基、杂芳基或杂环基,其位于两个其它化学基团之间并连接这两个化学基团。

[0037] 优选的杂环基和杂芳基包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH- 咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3-b] 四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吡唑基、假吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、吡唑基、3H- 吡唑基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、恶唑烷基、恶唑基、恶唑烷基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡喃基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、噻啉基、吡咯烷基、吡咯基、2H- 吡咯基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、4H- 噻啉基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻啉基、噻啉基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并恶唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、1,2,5- 三唑基、

1,3,4-三唑基和夹氧蒽基。

[0038] 如本文所用的那样,当基团部分(例如环烷基、烃基、芳基、杂芳基、杂环、脲等)被表述为“任选取代的”时,这是指基团可任选具有1-4个,优选1-3个,更优选1或2个非氢取代基。合适的取代基包括但不限于卤素、羟基、氧代基(例如被氧代基取代的环-CH-是-C(O)-)、硝基、卤代烃基、烃基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、氨基、酰基氨基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、氨基烷基、酰基、羧基、羟基烷基、烷磺酰基、芳烃磺酰基、烷磺酰胺基、芳烃磺酰胺基、芳烷基磺酰胺基、烷基羰基、酰氧基、氰基和脲基。自身未被进一步取代(除非另有说明)的优选的取代基是:

[0039] (a) 卤素、氰基、氧代基、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、胍基,

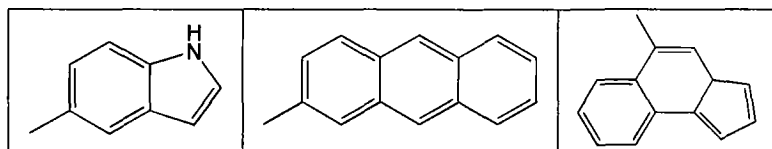
[0040] (b) C_1-C_8 烷基或链烯基或芳基烷基亚氨基、氨基甲酰基、叠氮基、酰胺基、巯基、羟基、羟基烷基、烷基芳基、芳基烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 链烯基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰基氨基、 C_1-C_8 烷硫基、芳基烷硫基、芳硫基、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基、芳基烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、 C_6-C_6N -烷基氨基甲酰基、 $C_2-C_{15}N$, N-二烷基氨基甲酰基、 C_3-C_7 环烷基、芳酰基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、与环烷基或杂环或另一芳环稠合的芳基、 C_3-C_7 杂环,或与环烷基、杂环基或芳基稠合或螺稠合的任何这些环,其中每个上述基团可任选被一个或多个在上文(a)中列出的基团取代;和

[0041] (c) $-(CH_2)_s-NR^{30}R^{31}$, 其中 s 为 0(在这种情况下,氮直接键合到被取代的基团部分上)至 6,并且 R^{30} 和 R^{31} 分别独立地为氢、氰基、氧代基、酰胺基、脒基、 C_1-C_8 羟基烷基、 C_1-C_8 烷基芳基、芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 链烯基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_2-C_8 酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳酰基、芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中每个上述基团可任选被一个或多个在上文(a)中列出的基团取代;或者

[0042] R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的 N 一起形成,杂环基或杂芳基,每个所述基团可任选被 1-3 个在上文(a)中列出的取代基取代。

[0043] 此外,在环状基团(即环烷基、杂环基、芳基、杂芳基)上的取代基包括 5-6 元单环基团和 10-12 元二环基团,它们与母环部分稠合以形成二环或三环稠合环系。例如,任选被取代的苯基包括下列基团:

[0044]



[0045] “卤代烃基”是其中有一个至所有氢被一个或多个卤素取代的烃基。

[0046] 本文所用术语“卤素原子”或“卤素”是指氯、溴、氟或碘。本文所用术语“酰基”是指烷基羰基或芳基羰基取代基。术语“酰基氨基”是指在氮原子上连接的酰胺基团(即 $R-CO-NH-$)。术语“氨基甲酰基”是指在羰基碳原子上连接的酰胺基团(即 NH_2-CO-)。酰基氨基或氨基甲酰基的氮原子也可以被取代。术语“磺酰胺基”是指通过硫原子或氮原子连接的磺酰胺基团。术语“氨基”包括 NH_2 、烷基氨基、芳基氨基和环状氨基。本文所用术语“脲基”是指取代或未取代的脲基团。

[0047] 本文所用术语“基团”是指包含一个或多个未成对电子的化学基团。

[0048] 被取代的基团部分是其中有一个或多个氢独立地被另一化学取代基取代的基团。作为非限制性实例,取代的苯基包括 2- 氟苯基、3,4- 二氯苯基、3- 氯-4- 氟- 苯基、2- 氟-3- 丙基苯基。作为另一非限制性实例,取代的正辛基包括 2,4- 二甲基-5- 乙基- 辛基和 3- 环戊基- 辛基。包括在该定义内的是被氧取代以形成羰基 (-CO-) 的亚甲基 (-CH₂-)。

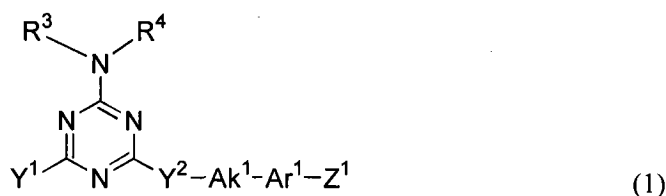
[0049] 如上所定义的“未取代”(例如未取代的环烷基、未取代的杂芳基等)是指不具有该基团的定义(上文)所提供的任何任选取代基的如上所定义的基团。因此,例如,“芳基”包括苯基和被卤素取代的苯基,“未取代的芳基”不包括被卤素取代的苯基。

[0050] 特定种类本发明化合物的优选实施方案包括优选实施方案的组合。例如,段落 [0042] 确定了优选的 Ay¹,段落 [0046] 确定了优选的 Ar¹(二者都是关于段落 [0041] 的化合物 (1))。因此,另一优选的实施方案包括段落 [0041] 中的式 (1) 化合物,其中 Ay¹ 如段落 [0042] 中所定义,Ar¹ 如段落 [0046] 中所定义。

[0051] 化合物

[0052] [0041] 在第一个方面,本发明提供了新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂。在第一个实施方案中,新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是式 (1) 化合物

[0053]



[0054] 及其可药用盐,其中

[0055] R³ 和 R⁴ 独立地选自氢、L¹、Cy¹ 和 -L¹-Cy¹, 其中

[0056] L¹ 是 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 杂烷基或 C₃-C₆ 链烯基; 且

[0057] Cy¹ 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 每一所述基团可任选被取代, 并且每一所述基团可任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环可任选被取代; 或者

[0058] R³ 和 R⁴ 与相邻氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 元环, 其中所述环原子独立地选自 C、O、S 和 N, 并且其中所述环可任选被取代, 和任选形成二环环系的一部分, 或任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环和环系可任选被取代;

[0059] Y¹ 选自 -N(R¹)(R²)、-CH₂-C(O)-N(R¹)(R²)、卤素和氢, 其中

[0060] R¹ 和 R² 独立地选自氢、L¹、Cy¹ 和 -L¹-Cy¹, 其中

[0061] L¹ 是 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 杂烷基或 C₃-C₆ 链烯基;

[0062] Cy¹ 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 每一所述基团可任选被取代, 并且每一所述基团可任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环可任选被取代; 或者

[0063] R¹ 和 R² 与相邻氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 元环, 其中所述环原子独立地选自 C、O、S 和 N, 并且其中所述环可任选被取代, 和任选形成二环环系的一部分, 或任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述

环和环系可任选被取代；

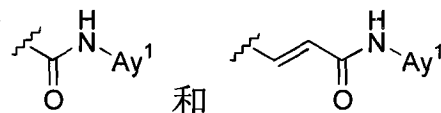
[0064] Y^2 是化学键或 $N(R^0)$ ，其中 R^0 选自氢、烷基、芳基、芳烷基和酰基；

[0065] Ar^1 是 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 -亚杂烷基（优选其中一个 $-CH_2-$ 被 $-NH-$ 替代的 C_1-C_6 -亚杂烷基，更优选 $-NH-CH_2-$ ）、 C_2-C_6 亚链烯基或 C_2-C_6 亚炔基；

[0066] Ar^1 是亚芳基或亚杂芳基，每一所述基团可任选被取代；且

[0067] Z^1 选自

[0068]



[0069] 其中 Ar^1 是芳基或杂芳基，所述基团可任选被取代。

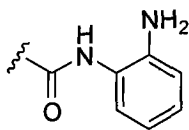
[0070] [0042] 在依据段落 [0041] 的化合物中，优选的是， Ar^1 是苯基或噻吩基，每一所述基团被 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

[0071] 在依据段落 [0041] 的化合物中，更优选的是， Ar^1 是任选被氨基或羟基取代的苯基或噻吩基，其中所述氨基或羟基取代基优选在与 Ar^2 连接的氮的邻位。

[0072] 在依据段落 [0041] 的化合物中，更优选的是， Ar^1 是邻位苯胺、邻位苯酚、3-氨基-2-噻吩基，或 3-羟基-2-噻吩基及其互变异构体。

[0073] 在依据段落 [0041] 的化合物的某些优选实施方案中， Z^1 是

[0074]



[0075] [0046] 在依据段落 [0041] 的化合物的某些优选实施方案中， Ar^1 是亚苯基。在某些实施方案中， Ar^1 是亚烷基，优选亚甲基。在某些优选实施方案中， Y^2 是 $-NH-$ 。在某些优选实施方案中， Y^1 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-CH_2-C(O)-N(R^1)(R^2)$ 。

[0076] 在依据段落 [0041] 的化合物的某些实施方案中， R^1 和 R^2 分别独立地选自氢、 L^1 、 Cy^1 和 $-L^1-Cy^1$ 。在其它实施方案中， R^1 和 / 或 R^2 是氢。在其它实施方案中， R^1 和 / 或 R^2 是烷基或链烯基，优选烯丙基。在其它实施方案中， R^1 和 / 或 R^2 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，每一所述基团的环可任选被取代，并任选与一个或多个芳基环稠合。某些优选的芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基包括苯基、吡啶基或吡咯基环。在其它实施方案中， R^1 和 / 或 R^2 是环烷基，例如环丙基、环戊基或环己基，所述基团可任选被取代，并任选与一个或多个芳基环稠合。

[0077] 在依据段落 [0041] 的化合物的某些实施方案中， R^3 和 R^4 分别独立地选自氢、 L^1 、 Cy^1 和 $-L^1-Cy^1$ 。在其它实施方案中， R^3 和 / 或 R^4 是氢。在其它实施方案中， R^3 和 / 或 R^4 是烷基或链烯基，优选烯丙基。在其它实施方案中， R^3 和 / 或 R^4 是芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，每一所述基团的环可任选被取代，并任选与一个或多个芳基环稠合。某些优选的芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基包括苯基、吡啶基或吡咯基环。在其它实施方案中， R^3 和 / 或 R^4 是环烷基，例如环丙基、环戊基或环己基，所述基团可任选被取代，并任选与一个或多个芳基环稠合。

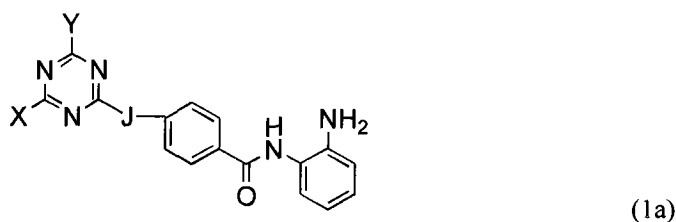
[0078] 如上所述， L^1 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 杂烷基或 C_3-C_6 链烯基。然而，本领域技术人员

应当理解,当 L^1 不是末端基团时, L^1 是 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚杂烷基或 C_3-C_6 亚链烯基。在某些实施方案中, L^1 是亚烷基,优选亚甲基或亚乙基。在某些实施方案中, L^1 是链烯基,优选烯丙基。在某些实施方案中, Cy^1 是杂环基,包括但不限于哌啶、吡咯烷、哌嗪和吗啉,每一所述基团可任选被取代,并任选与一个或多个芳基环稠合。在其它实施方案中, Cy^1 是环烷基,例如环丙基、环戊基或环己基。在其它实施方案中, Cy^1 是芳基或杂芳基,例如苯基、吡啶基或吡咯基,每一所述基团可任选被取代,并任选与一个或多个芳基环稠合。在某些实施方案中, Cy^1 与一个或两个苯环稠合。在某些实施方案中, Cy^1 具有 1- 约 5 个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤素的取代基。优选的取代基的实例包括甲基、甲氧基和氟。

[0079] 在依据段落 [0041] 的化合物的某些实施方案中, R^1 和 R^2 和 / 或 R^3 和 R^4 与相邻氮原子一起形成 5- 或 6- 元环,其中所述环原子独立地选自 C、O 和 N,并且其中所述环可任选被取代,并任选与一个或多个芳基环稠合。在某些优选实施方案中, R^1 和 R^2 和 / 或 R^3 和 R^4 与相邻氮原子一起形成环例如吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉,其中所述环可任选被取代,并且任选与芳基环稠合。在某些实施方案中,包含 R^1 和 R^2 或 R^3 和 R^4 的环与苯环稠合。在某些实施方案中,包含 R^1 和 R^2 或 R^3 和 R^4 的环具有包含芳基或环烷基环的取代基,其中任一个可任选被取代,并任选与环烷基环、芳基环、杂芳基环或杂环稠合。优选的取代基包括但不限于苯基、苯基甲基和苯基乙基,所述基团的苯基环可任选与环烷基环、芳基环或杂环稠合。

[0080] [0051] 在优选的实施方案中,本发明 HDAC 抑制剂包括式 1(a) 化合物

[0081]



[0082] 及其可药用盐,其中

[0083] J 是 C_1-C_3 - 烃基、 $-N(R^{20})-$ 、 $-N(R^{20})-CH_2-$ 、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$;

[0084] R^{20} 是 $-H$ 或 $-Me$;

[0085] X 和 Y 独立地选自 $-NH_2$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $A-(C_1-C_6\text{-烷基})_n-B-$;

[0086] A 是 H 、 C_1-C_6 - 烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0087] B 是 $-NH-$ 、 $-O-$ 或一个键;且

[0088] n 是 0 (在这种情况下 A 直接键合到 B 上) 或 1。

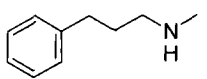
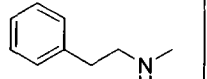
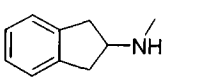
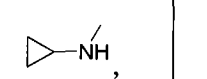
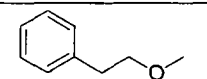
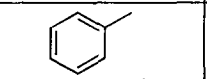
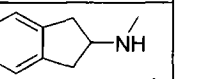
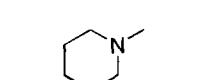
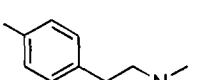
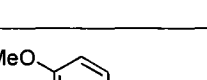
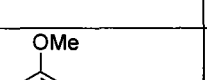
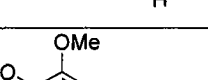
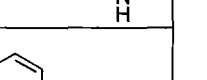
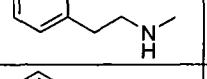
[0089] 在依据段落 [0051] 的化合物中,优选 A 是任选被一个或多个选自卤素 (优选氯) 和甲氧基的基团取代的苯基,且 B 是 $-NH-$ 。在另一个实施方案中, A 选自环丙基、吡啶基和茚满基。

[0090] 在依据段落 [0051] 的化合物中,优选的是, J 是 $-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 。

[0091] 在依据段落 [0051] 的化合物中, R^{20} 优选为 $-H$ 。

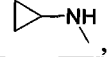
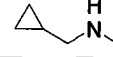
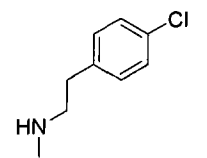
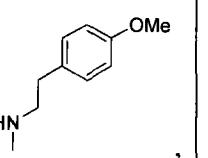
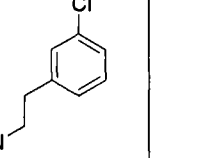
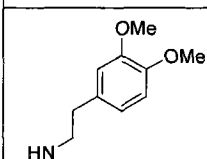
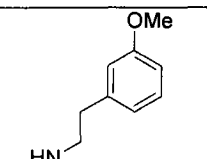
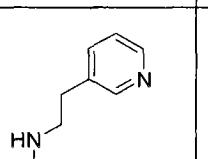
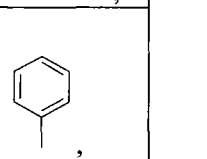
[0092] 在依据段落 [0051] 的化合物中, X 优选选自

[0093]

			
		-OMe,	
	-NH ₂		
			
和			

[0094] 且 Y 优选选自

[0095]

-NH ₂ ,			n-BuNH,
MeOCH ₂ CH ₂ NH,			
			
-H	Me	-OMe	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH-
和	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -NH-		

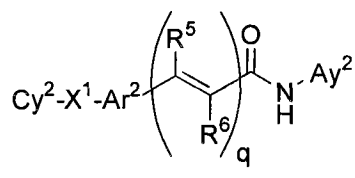
[0096] 在依据段落 [0051] 的化合物的更优选的实施方案中, 本发明 HDAC 抑制剂包括下列式 1a 化合物:

[0097]

Cpd	J	X	Y	Cpd	J	X	Y
204	-NH-		-NH ₂	476	-NHCH ₂ -		
207	-OCH ₂ -		-NH ₂	477	-NHCH ₂ -		
210	-NHCH ₂ -		-H	478	-NHCH ₂ -		
212	-NHCH ₂ -	-OMe	-OMe	479	-NHCH ₂ -		
214	-NHCH ₂ -		-OMe	480	-NHCH ₂ -		
216			-Me	481	-NHCH ₂ -		
218	-NHCH ₂ -		-Me	482	-NHCH ₂ -		
220	-CH=CH-	-NH ₂	-NH ₂ -	483	-NHCH ₂ -		Me
223	-CH=CH-		-NH ₂	484	-NHCH ₂ -		NH ₂
224	-CH ₂ CH ₂ -	-NH ₂	-NH ₂	和			
470	-NHCH ₂ -		NH ₂	485	-NHCH ₂ -		
471	-NHCH ₂ -						
472	-NHCH ₂ -						
473	-NHCH ₂ -		n-BuNH				
474	-NHCH ₂ -		MeO(CH ₂) ₂ NH				
475	-NHCH ₂ -						

[0098] [0057] 在第二个方面,本发明新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是式(2)化合物

[0099]



(2)

[0100] 及其可药用盐,其中

[0101] Cy^2 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,每一所述基团可任选被取代,并且每一所述基团可任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合,每一所述环可任选被取代;

[0102] X^1 选自共价键、 $\text{M}^1\text{-L}^2\text{-M}^1$ 和 $\text{L}^2\text{-M}^2\text{-L}^2$, 其中

[0103] L^2 在每次出现时独立地选自化学键、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚链烯基和 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚炔基,

条件是：当 X^1 是 $M^1-L^2-M^1$ 时， L^2 不是化学键；

[0104] M^1 在每次出现时独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 和 $-O-C(O)-NH-$ ，其中 R^7 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、杂环基和杂芳基；且

[0105] M^2 选自 M^1 、亚杂芳基和亚杂环基，任一所述环可任选被取代；

[0106] Ar^2 是亚芳基或亚杂芳基，每一所述基团可任选被取代；

[0107] R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基；

[0108] q 是 0 或 1；且

[0109] Ay^2 是 5-6 元环烷基、杂环基或杂芳基，所述基团被氨基或羟基取代（这些基团优选在与 Ay^2 连接的酰胺氮的邻位），并且还任选被进一步取代；条件是：当 Cy^2 是萘基， X^1 是 $-CH_2-$ ， Ar^2 是苯基， R^5 和 R^6 是 H，且 q 是 0 或 1 时， Ay^2 不是苯基或邻羟基苯基。

[0110] 在依据段落 [0057] 的化合物的优选实施方案中，当 Ay^2 是任选被卤素、硝基或甲基取代的邻苯酚， Ar^2 是任选取代的苯基， X^1 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-OCH_2-$ 时， Cy^2 不是任选取代的苯基或萘基。

[0111] 在依据段落 [0057] 的化合物的另一优选实施方案中，当 Ay^2 是任选被卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基或 $-NO_2$ 取代的邻苯胺基， q 是 0， Ar^2 是苯基，且 X^1 是 $-CH_2-$ 时， Cy^2 不是取代的吡啶酮（吡啶酮的取代基不限于本文描述的取代基）。

[0112] 在依据段落 [0057] 的化合物的另一优选实施方案中，当 X^1 是 $-CH_2-$ ， Ar^2 是任选取代的苯基， q 是 1，且 R^6 是 H 时，则 Cy^2 不是任选取代的咪唑。

[0113] 在依据段落 [0057] 的化合物的另一优选实施方案中，当 Ar^2 是被氨基或羟基取代的苯基， X^1 是 C_0-C_8 -烷基 $-X^{1a}-C_0-C_8$ -烷基，其中 X^{1a} 是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 时， Cy^2 不是任选取代的萘基或二氢萘或四氢萘。

[0114] 在依据段落 [0057] 的化合物的另一优选实施方案中，当 Ay^2 是邻苯酚， Ar^2 是取代的苯基， X^1 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ ，且 R^5 和 R^6 是 H 时， Cy^2 不是任选取代的萘基。

[0115] 在依据段落 [0057] 的化合物的另一优选实施方案中，当 Ay^2 是邻苯胺基， q 是 0， Ar^2 是未取代的苯基， X^1 是 $-CH_2-$ 时， Cy^2 不是取代的 6-氢咪唑并 [5,4-d] 哒嗪-7-酮-1-基或取代的 6-氢咪唑并 [5,4-d] 哒嗪-7-硫酮-1-基。

[0116] 在依据段落 [0057] 的化合物中，优选地， Ay^2 是苯基或噻吩基，所述基团分别被 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

[0117] 在依据段落 [0057] 的化合物中，更优选地， Ay^2 是任选被氨基或羟基取代的苯基或噻吩基，其中所述氨基或羟基优选在与 Ay^2 连接的氮的邻位。

[0118] 在依据段落 [0057] 的化合物中，更优选地， Ay^2 是邻苯胺、邻苯酚、3-氨基-2-噻吩基或 3-羟基-2-噻吩基及其互变异构体。

[0119] [0067] 在另一个实施方案中，本发明新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是依据段落 [0057] 的那些，其中

[0120] q 是 1；

[0121] M^1 在每次出现时选自 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-NH-$ 和 $-O-C(O)-NH-$ ，其中

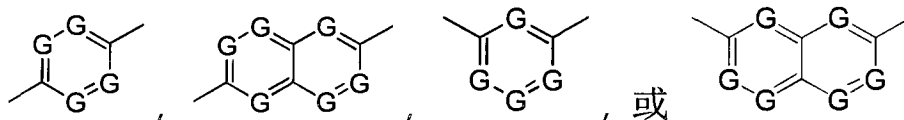
[0122] R^7 选自氢、烷基、芳基、芳烷基和酰基；且

[0123] Ay^2 是任选取代的苯胺基。

[0124] 在依据段落 [0067] 的化合物的某些优选实施方案中, Ay^2 的 $-\text{NH}_2$ 在与 Ay^2 连接的氮原子的邻位。在某些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_1 - C_4 烷基。在某些优选实施方案中, R^5 和 R^6 是氢。

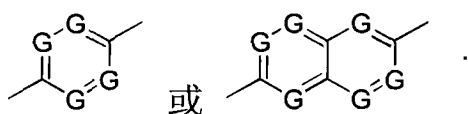
[0125] [0069] 在依据段落 [0067] 的化合物的某些实施方案中, Ar^2 具有下式

[0126]



[0127] 其中 G 在每次出现时独立地为 N 或 C, 并且 C 可任选被取代。在某些优选实施方案中, Ar^2 具有下式

[0128]

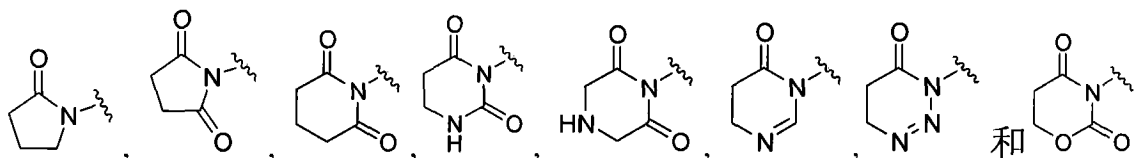


[0129] 在依据段落 [0069] 的化合物的某些优选实施方案中, Ar^2 选自亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基和亚喹啉基。

[0130] 在依据段落 [0067] 的化合物的某些实施方案中, X^1 是化学键。在某些实施方案中, X^1 是 L^2 - M^2 - L^2 , 且 M^2 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 和 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 。在某些实施方案中, X^1 是 L^2 - M^2 - L^2 , 其中至少一个出现的 L^2 为化学键。在其它实施方案中, X^1 是 L^2 - M^2 - L^2 , 其中至少一个出现的 L^2 为亚烷基, 优选亚甲基。在其它实施方案中, X^1 是 L^2 - M^2 - L^2 , 其中至少一个出现的 L^2 为亚链烯基。在某些实施方案中, X^1 是 M^1 - L^2 - M^1 , 且 M^1 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 。

[0131] 在依据段落 [0067] 的化合物的某些实施方案中, Cy^2 是芳基或杂芳基, 例如苯基、吡啶基、咪唑基或喹啉基, 每一所述基团可任选被取代。在其它实施方案中, Cy^2 是杂环基例如

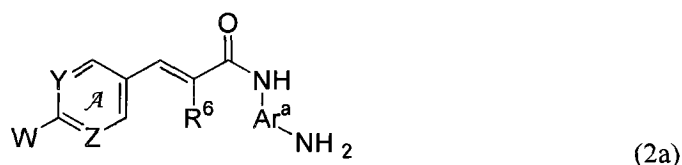
[0132]



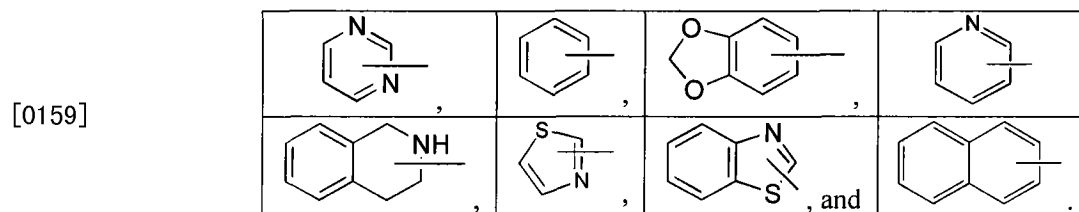
[0133] 每一所述基团可任选被取代, 并任选与一个或多个芳基环稠合。在某些实施方案中, Cy^2 具有 1-3 个独立地选自下列的取代基: 烷基、烷氧基、氨基、硝基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基。优选的取代基的实例包括甲基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、氨基甲基和羟基甲基。

[0134] [0073] 在依据段落 [0057] 的化合物的优选实施方案中, 本发明包括式 (2a) 化合物:

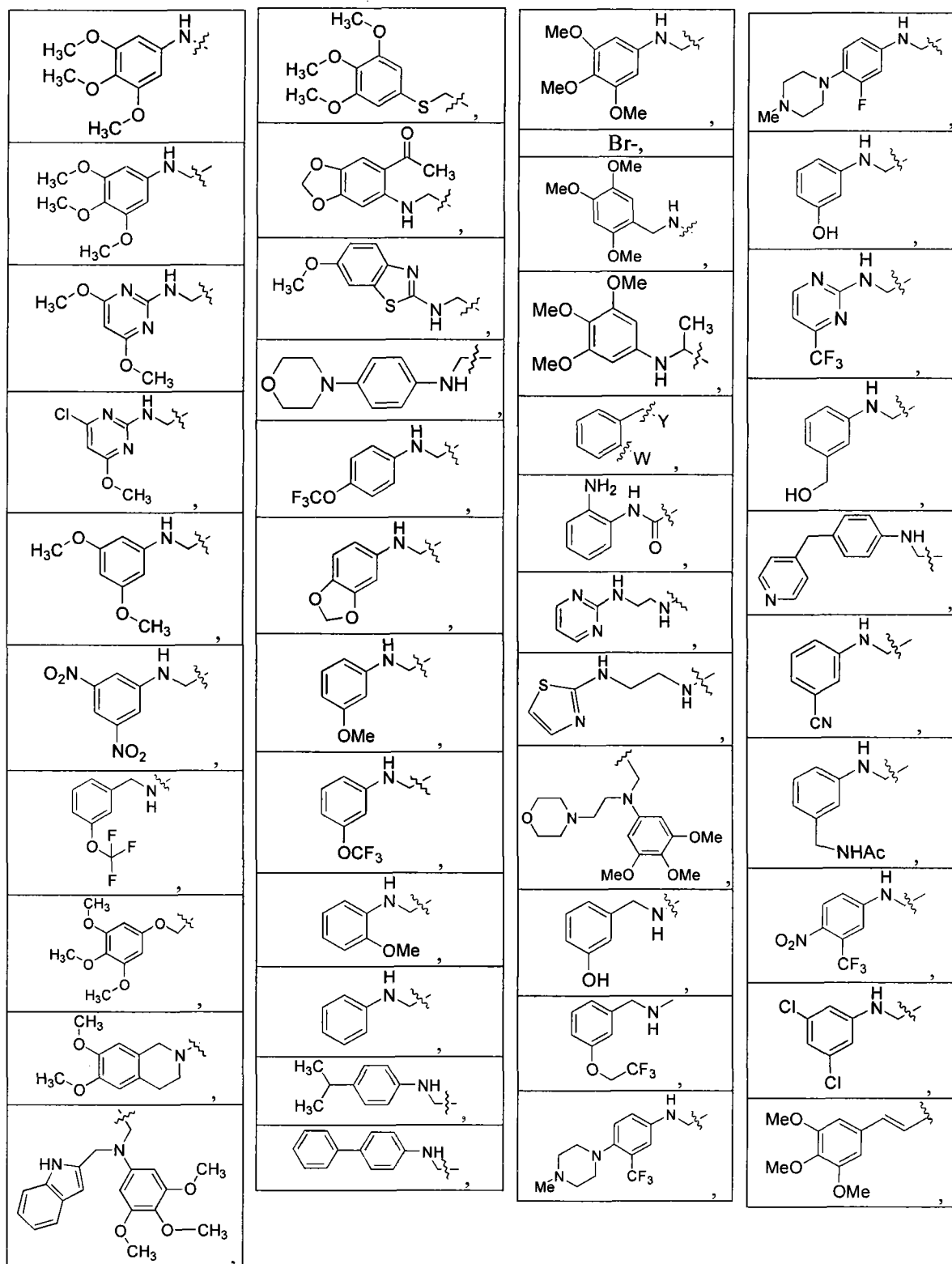
[0135]

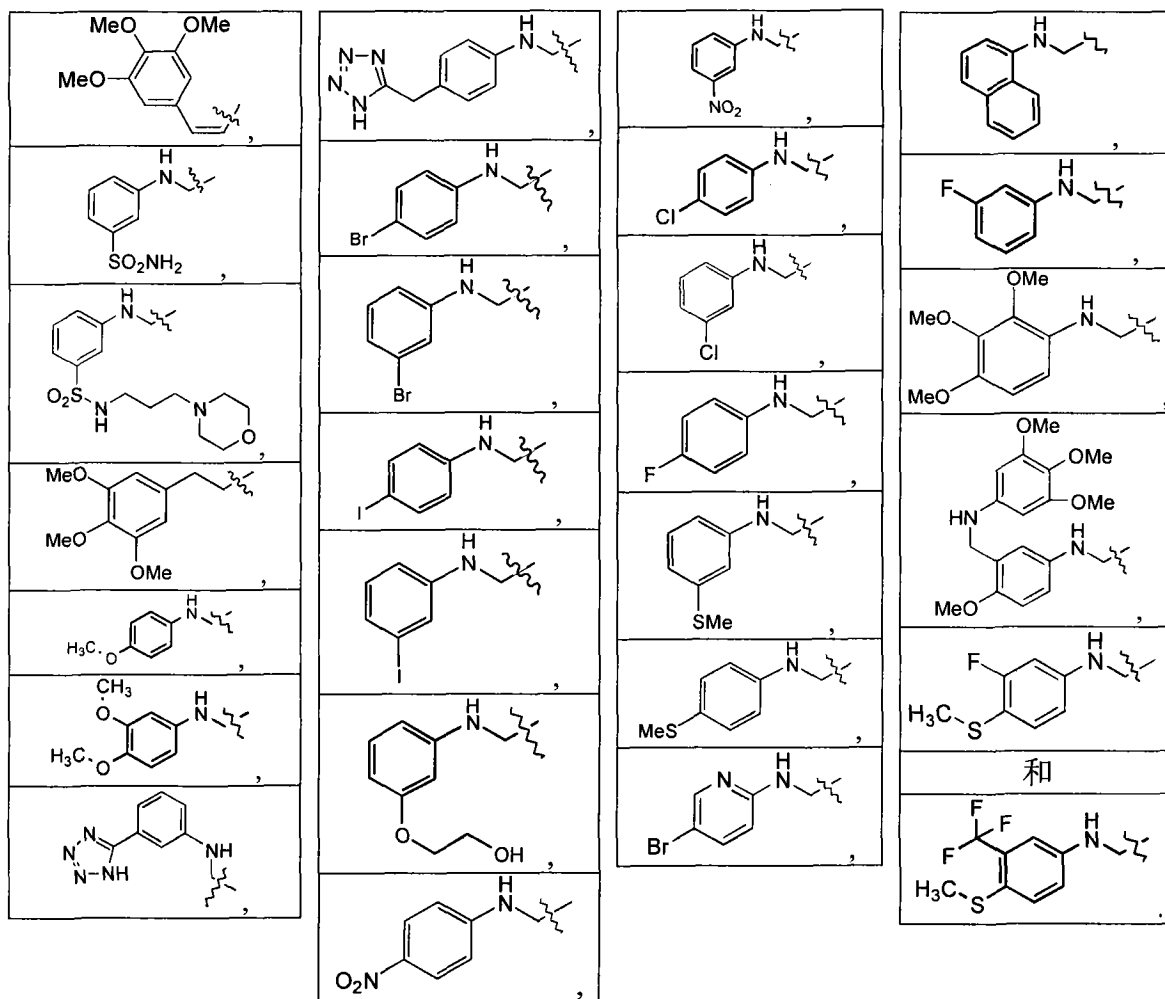


- [0136] 及其可药用盐, 其中
- [0137] Ar^a 是苯基或噻吩基;
- [0138] R^6 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基 (优选 $-\text{CH}_3$);
- [0139] Y 和 Z 独立地为 $-\text{CH} =$ 或 $-\text{N} =$;
- [0140] W 是卤素、 $(\text{V}'-\text{L}^4)_t-\text{V}-\text{L}^3-$;
- [0141] L^3 是一个键、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烃基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{- 烃基})_{m1}-\text{X}'-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{- 烃基})_{m2}-\text{NH}-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{- 烃基})$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{- 烃基})-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{- 烃基})-\text{NH}-$;
- [0142] $m1$ 和 $m2$ 独立地为 0 或 1;
- [0143] X' 是 $-\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$;
- [0144] R^{21} 是 $-\text{H}$ 、 $\text{V}''-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烃基})_c$;
- [0145] L^4 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烃基})_a-\text{M}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烃基})_b$;
- [0146] a 和 b 独立地为 0 或 1;
- [0147] M 是 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}-$;
- [0148] V、V' 和 V'' 独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;
- [0149] t 是 0 或 1;
- [0150] 或者, W、其所键合的环 C 以及 Y 一起形成单环环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 且
- [0151] 其中 $\mathcal{A}$ 和 Ar^a 环可任选被 1-3 个独立地选自甲基、羟基, 甲氧基、卤素和氨基的取代基进一步取代。
- [0152] 在依据段落 [0073] 的化合物的优选实施方案中:
- [0153] Y 和 Z 是 $-\text{CH} =$, 且 R^6 是 H;
- [0154] W 是 $\text{V}-\text{L}^3$;
- [0155] L^3 是 $-\text{NH}-\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}-\text{NH}-$;
- [0156] V 是苯基, 所述苯基可任选被 1-3 个独立地选自下列的基团取代: 卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烃基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烃氧基或烃硫基 (特别是甲氧基或甲硫基), 其中每一所述烃基可任选被一个或多个选自卤素、亚硝基、氨基、磺酰胺基和氰基的基团取代; 且
- [0157] Ar^a 是苯基, 并且与其键合的氨基彼此呈邻位关系。
- [0158] 在依据段落 [0073] 的化合物的某些优选实施方案中, V 是任选取代的选自下列的环基团:



- [0160] 在依据段落 [0073] 的化合物的另一优选实施方案中, W 选自
- [0161]





[0163] 在依据段落 [0073] 的化合物的另一优选实施方案中, A 和 Ar^a 环没有被进一步取代。

[0164] 在依据段落 [0073] 的化合物的特别优选的实施方案中, 本发明化合物选自下列化合物, 其中除非另有说明, Ar^a 是苯基 (并且优选地, 键合在 Ar^a 上的酰胺氮与氨基氮彼此呈邻位关系) :

[0165]

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
481		CH	CH	H
484				
Cpd	W	Y	Z	R ⁶
492		CH	CH	H
493		CH	CH	H

[0166]

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
494		CH	CH	H
495		CH	CH	H
496		CH	CH	H
497		CH	CH	H
498		CH	CH	H
499		CH	CH	H
500		CH	CH	H
501		CH	CH	H
502		CH	CH	H
503		CH	CH	H
504		CH	CH	H
505		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
506		CH	CH	H
507		CH	CH	H
508		CH	CH	H
509		CH	CH	H
510		CH	CH	H
511		CH	CH	H
512		CH	N	H
516		CH	CH	CH ₃
517		CH	CH	CH ₃
518		CH	CH	CH ₃
519		CH	CH	H
520		CH	CH	H
521		N	CH	H
522		N	CH	H
523		CH	CH	H

[0167]

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
524		N	CH	H
525		N	CH	H
526		CH	CH	H
527		CH	CH	H
528		CH	CH	H
529		CH	CH	H
530		CH	CH	H
531		CH	CH	H
532		CH	CH	H
533		CH	CH	H
534		CH	CH	H
535		CH	CH	H
536		CH	CH	H

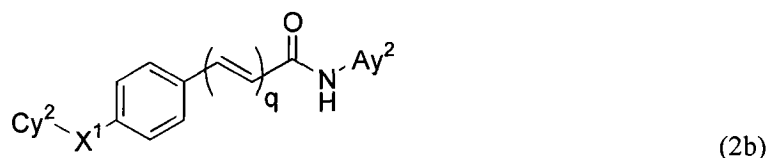
[0168]

Cpd	W	Y	Z	R ⁶
537		CH	CH	H
538		CH	CH	H
539		CH	CH	H
540		CH	CH	H
541		CH	CH	H
542		CH	CH	H
543		CH	CH	H
544		CH	CH	H
545		CH	CH	H
546		CH	CH	H
547		CH	CH	H
548		CH	CH	H
549		CH	CH	H

Cpd	W	Y	Z	R ⁶	Cpd	W	Y	Z	R ⁶
550		CH	CH	H	562		CH	CH	H
551		CH	CH	H	563		CH	CH	H
552		CH	CH	H	564		CH	CH	H
553		CH	CH	H	565		CH	CH	H
554		CH	CH	H	566		CH	CH	H
555		CH	CH	H	567		CH	CH	H
556		CH	CH	H	568		CH	CH	H
557		CH	CH	H	569		CH	N	H
558		CH	CH	H	570		CH	N	H
559		CH	CH	H					
560		CH	CH	H					
561		CH	CH	H					

[0169] [0079] 在依据段落 [0057] 的化合物的优选实施方案中,本发明包括式 (2b) 化合物:

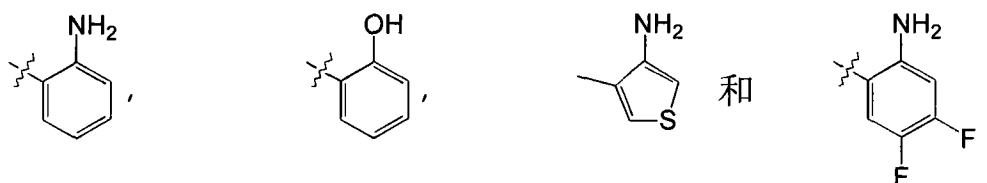
[0170]



[0171] 及其可药用盐, 其中

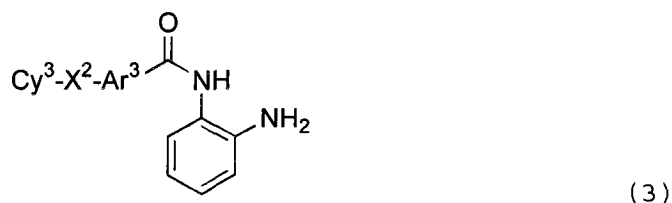
[0172] Ay^2 是苯基或噻吩基, 每一所述基团在邻位上被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代, 并分别任选被 1-3 个独立地选自 $-NH_2$ 、 $-OH$ 和卤素的取代基进一步取代;[0173] q 是 0 或 1;[0174] X^1 选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 和 $-S-CH_2-$;[0175] Cy^2 是单环或稠合二环芳基或杂芳基, 所述基团任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: CH_3- 、 CH_3O- 、任选被 1-3 个 CH_3O- 取代的苯基、吗啉基、吗啉基 $-C_1-C_3-$ 烷氧基、氰基和 $CH_3C(O)NH-$;[0176] 条件是: 当 Cy^2 是萘基, X^1 是 $-CH_2-$, 且 q 是 0 或 1 时, Ay^2 不是邻羟基苯基。[0177] 在依据段落 [0079] 的化合物中, 优选地, Ay^2 选自:

[0178]

[0179] 在依据段落 [0079] 的化合物中, 优选地, Cy^2 是苯基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、噻吩基、四氢喹唑啉基或 1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮, 每一所述基团可任选被 1-3 个 CH_3O- 取代。更优选地, Cy^2 是被 1-3 个 CH_3O- 取代的苯基。

[0180] [0082] 在第三个实施方案中, 新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是式 (3) 化合物:

[0181]



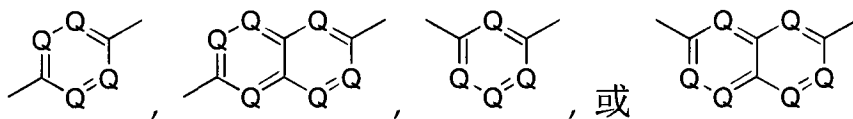
[0182] 及其可药用盐, 其中

[0183] Ar^3 是亚芳基或亚杂芳基, 任一所述基团可任选被取代;[0184] Cy^3 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 每一所述基团可任选被取代, 并且每一所述基团可任选与一个或多个芳基或杂芳基环或者与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基环或杂环稠合, 每一所述环可任选被取代;[0185] 条件是当 Cy^3 是在环中具有 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 的环基团时, Cy^3 不被包含芳基或杂芳基环的基团额外取代; 且[0186] X^2 选自化学键、 L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $W^1-L^3-W^1$ 和 $L^3-W^1-L^3$, 其中[0187] W^1 在每次出现时为 S、O 或 $N(R^9)$, 其中 R^9 选自氢、烷基、芳基和芳烷基; 且[0188] L^3 是 C_1-C_4 亚烷基、 C_2-C_4 亚链烯基或 C_2-C_4 亚炔基;[0189] 条件是 X^2 不包含 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 基团;

[0190] 并且条件还是：当 Cy^3 是吡啶时， X^2 是 L^3 、 W^1-L^3 或 L^3-W^1 。

[0191] 优选地， Ar^3 具有下列结构：

[0192]

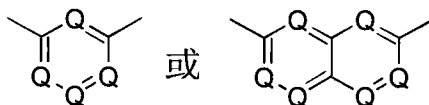


[0193] 其中 Q 在每次出现时独立地为 N 或 C，并且 C 可任选被取代。

[0194] 优选地，在依据段落 [0082] 的化合物中， X^2 选自 L^3 、 W^1-L^3 、 L^3-W^1 、 $W^1-L^3-W^1$ 和 $L^3-W^1-L^3$ 。

[0195] 优选地，在依据段落 [0082] 的化合物中，当 X^2 是化学键时， Ar^3 不是

[0196]



[0197] 且 Cy^3 不是取代或未取代的二氮杂卓 (diazepine) 或苯并咪唑基团。

[0198] 在依据段落 [0082] 的化合物的某些实施方案中，Q 在每次出现时为 $C(R^8)$ ，其中 R^8 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、氨基、硝基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基。在某些其它实施方案中，1- 约 3 个变量 Q 是氮。在某些优选实施方案中， Ar^3 选自亚苯基、亚吡啶基、亚噻唑基和亚喹啉基。

[0199] 在依据段落 [0082] 的化合物的某些实施方案中， X^2 是化学键。在其它实施方案中， X^2 是非环烷基。在某些这样的实施方案中， X^2 是亚烷基，优选亚甲基或亚乙基。在其它这样的实施方案中， X^2 是亚链烯基或亚炔基。在其它这样的实施方案中，链中的一个碳被 $-NH-$ 或 $-S-$ 代替。在某些优选实施方案中， X^2 是 $W^1-L^3-W^1$ ，且 W^1 是 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ 。

[0200] [0088] 在依据段落 [0082] 的化合物的某些实施方案中， Cy^3 是环烷基，优选环己基。在其它实施方案中， Cy^3 是芳基或杂芳基，例如苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、喹啉基或茚基，每一所述基团可任选被取代，并任选与一个或多个芳基环稠合。在某些实施方案中， Cy^3 环基团与苯环稠合。在某些实施方案中， Cy^3 具有 1-3 个独立地选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、卤代烷基和羟基烷基。优选的取代基的实例包括甲基、甲氧基、氟、三氟甲基、氨基、硝基、氨基甲基、羟基甲基和苯基。某些其它优选的取代基具有式 $-K^1-N(H)(R^{10})$ ，其中

[0201] K^1 是化学键或 C_1-C_4 亚烷基；

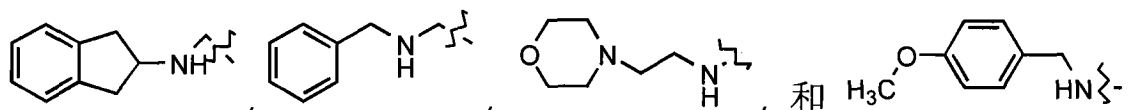
[0202] R^{10} 选自 Z' 和 $-Ak^2-Z'$ ，其中

[0203] Ak^2 是 C_1-C_4 亚烷基；且

[0204] Z' 是环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，每一所述基团可任选被取代，并且每一所述基团可任选与一个或多个芳基或杂芳基环或与一个或多个饱和或部分不饱和环烷基或杂环稠合。

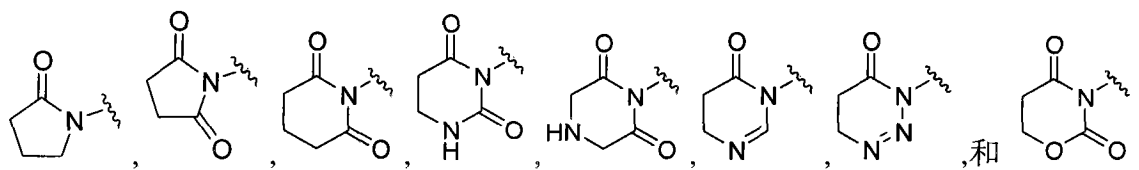
[0205] 优选的依据段落 [0088] 的取代基的实例包括

[0206]



[0207] 在依据段落 [0082] 的化合物的某些实施方案中, Cy^3 是杂环基, 例如

[0208]

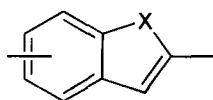


[0209] 每一上述基团可任选被取代, 并任选与一个或多个芳基环稠合。在某些实施方案中, Cy^3 杂环与苯环稠合。

[0210] 优选地, 在段落 [0082] 的化合物中, 当 Ar^4 是亚喹啉基时, X^3 不是 $-CH(OH)-$ 。

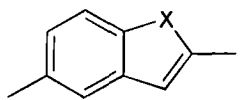
[0211] 在另一优选的实施方案中, Ar^3 是

[0212]



[0213] 其中 X 是 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、O 或 S。 Ar^3 优选是

[0214]



[0215] 且 X 是 S 或 O。

[0216] [0093] 在优选的实施方案中, 本发明新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是依据段落 [0057] 的那些, 其中

[0217] Ay^2 是邻苯胺基;

[0218] q 是 0; 且

[0219] X^1 是 $M^1-L^2-M^1$ 或 $L^2-M^2-L^2$ 。

[0220] 在依据段落 [0093] 的化合物的优选实施方案中, Ar^2 是芳基或杂芳基; 且 Cy^2-X^1 选自

[0221] a) $A_1-L_1-B_1-$, 其中 A_1 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_1 是 $-(CH_2)_{0-1}NH(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-NHCH_2-$; 且其中 B_1 是苯基或共价键;

[0222] b) $A_2-L_2-B_2-$, 其中 A_2 是 $CH_3(C=CH_2)-$ 、任选取代的环烷基、任选取代的烷基或任选取代的芳基; 其中 L_2 是 $-C \equiv C-$; 且其中 B_2 是共价键;

[0223] c) $A_3-L_3-B_3-$, 其中 A_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_3 是共价键; 且其中 B_3 是 $-CH_2NH-$;

[0224] d) $A_4-L_4-B_4-$, 其中 A_4 是任选取代的芳基; 其中 L_4 是 $-NHCH_2-$; 且其中 B_4 是噻吩基;

[0225] e) $A_5-L_5-B_5-$, 其中 A_5 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_5 是共价键; 且其中 B_5 是 $-SCH_2-$;

[0226] f) 吗啉基 $-CH_2-$;

[0227] g) 任选取代的芳基;

[0228] h) $A_6-L_6-B_6-$, 其中 A_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_6 是共价键; 且其中 B_6 是 $-NHCH_2-$;

[0229] i) $A_7-L_7-B_7-$, 其中 A_7 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; 其中 L_7 是共价键;

且其中 B_7 是 $-\text{CH}_2-$;

[0230] j) 任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ;

[0231] k) $A_8L_8-B_8-$, 其中 A_8 是任选取代的苯基 ; 其中 L_8 是共价键 ; 且其中 B_8 是 $-\text{O}-$;

[0232] l) $A_9-L_9-B_9-$, 其中 A_9 是任选取代的芳基 ; 其中 L_9 是共价键 ; 且其中 B_9 是呋喃基 ;

[0233] m) $A_{10}-L_{10}-B_{10}-$, 其中 A_{10} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{10} 是 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$; 且其中 B_{10} 是 $-\text{NHCH}_2-$;

[0234] n) $A_{11}-L_{11}-B_{11}-$, 其中 A_{11} 是任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{11} 是共价键 ; 且其中 B_{11} 是 $-\text{OCH}_2-$;

[0235] o) $A_{12}-L_{12}-B_{12}-$, 其中 A_{12} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{12} 是 $-\text{NHC}(\text{O})-$; 且其中 B_{12} 是 $-\text{N}(\text{任选取代的芳基})\text{CH}_2-$;

[0236] p) $A_{13}-L_{13}-B_{13}-$, 其中 A_{13} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{13} 是共价键 ; 且其中 B_{13} 是 $-\text{NHC}(\text{O})-$;

[0237] q) $A_{14}-L_{14}-B_{14}-$, 其中 A_{14} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{14} 是 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{任选取代的杂芳基})-$; 且其中 B_{14} 是 $-\text{S}-\text{S}-$;

[0238] r) $\text{F}_3\text{CC}(\text{O})\text{NH}-$;

[0239] s) $A_{15}-L_{15}-B_{15}-$, 其中 A_{15} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{15} 是 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{NH}(\text{任选取代的杂芳基})-$; 且其中 B_{15} 是 $-\text{NHCH}_2-$;

[0240] t) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{16} 是共价键 ; 且其中 B_{16} 是 $-\text{N}(\text{任选取代的烷基})\text{CH}_2-$; 和

[0241] u) $A_{16}-L_{16}-B_{16}-$, 其中 A_{16} 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 L_{16} 是共价键 ; 且其中 B_{16} 是 $-(\text{任选取代的芳基}-\text{CH}_2)_2-\text{N}-$ 。

[0242] 在依据段落 [0093] 的化合物的另一优选实施方案中, Cy^2-X^1- 选自

[0243] a) $\text{D}_1-\text{E}_1-\text{F}_1-$, 其中 D_1 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_1 是 $-\text{CH}_2-$ 或共价键 ; 且其中 F_1 是共价键 ;

[0244] b) $\text{D}_2-\text{E}_2-\text{F}_2-$, 其中 D_2 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_2 是 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}-$; 且其中 F_2 是共价键 ;

[0245] c) $\text{D}_3-\text{E}_3-\text{F}_3-$, 其中 D_3 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_3 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}-$; 且其中 F_3 是共价键 ;

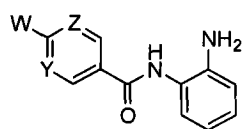
[0246] d) $\text{D}_4-\text{E}_4-\text{F}_4-$, 其中 D_4 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_4 是 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{0-2}-$; 且其中 F_4 是共价键 ;

[0247] e) $\text{D}_5-\text{E}_5-\text{F}_5-$, 其中 D_5 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_5 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}-$; 且其中 F_5 是共价键 ; 和

[0248] f) $\text{D}_6-\text{E}_6-\text{F}_6-$, 其中 D_6 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基 ; 其中 E_6 是 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}-$; 且其中 F_6 是共价键。

[0249] [0096] 在优选的实施方案中, 本发明的 HDAC 抑制剂包括具有 (3b) 的段落 [0057] 化合物 :

[0250]

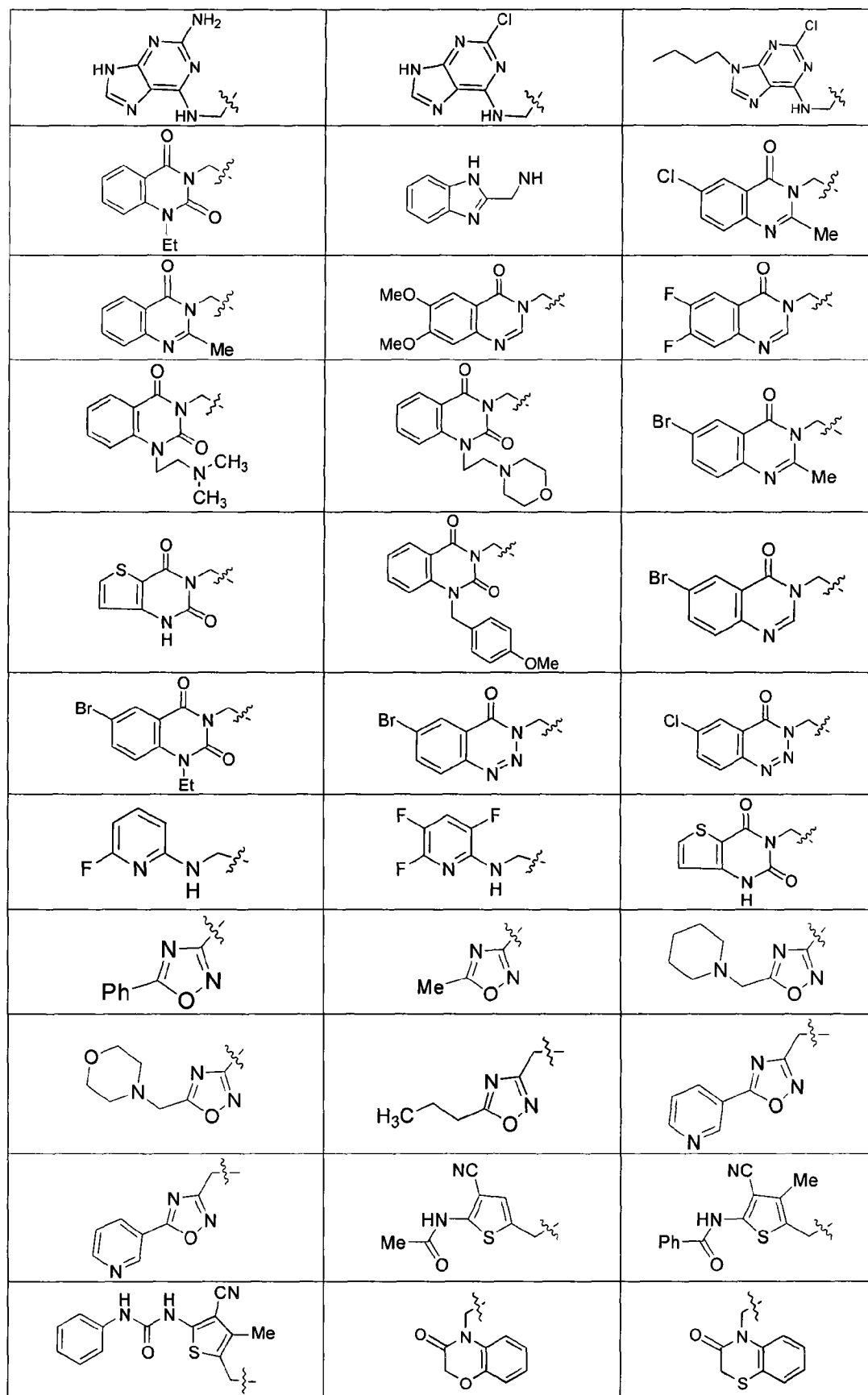


(3b)

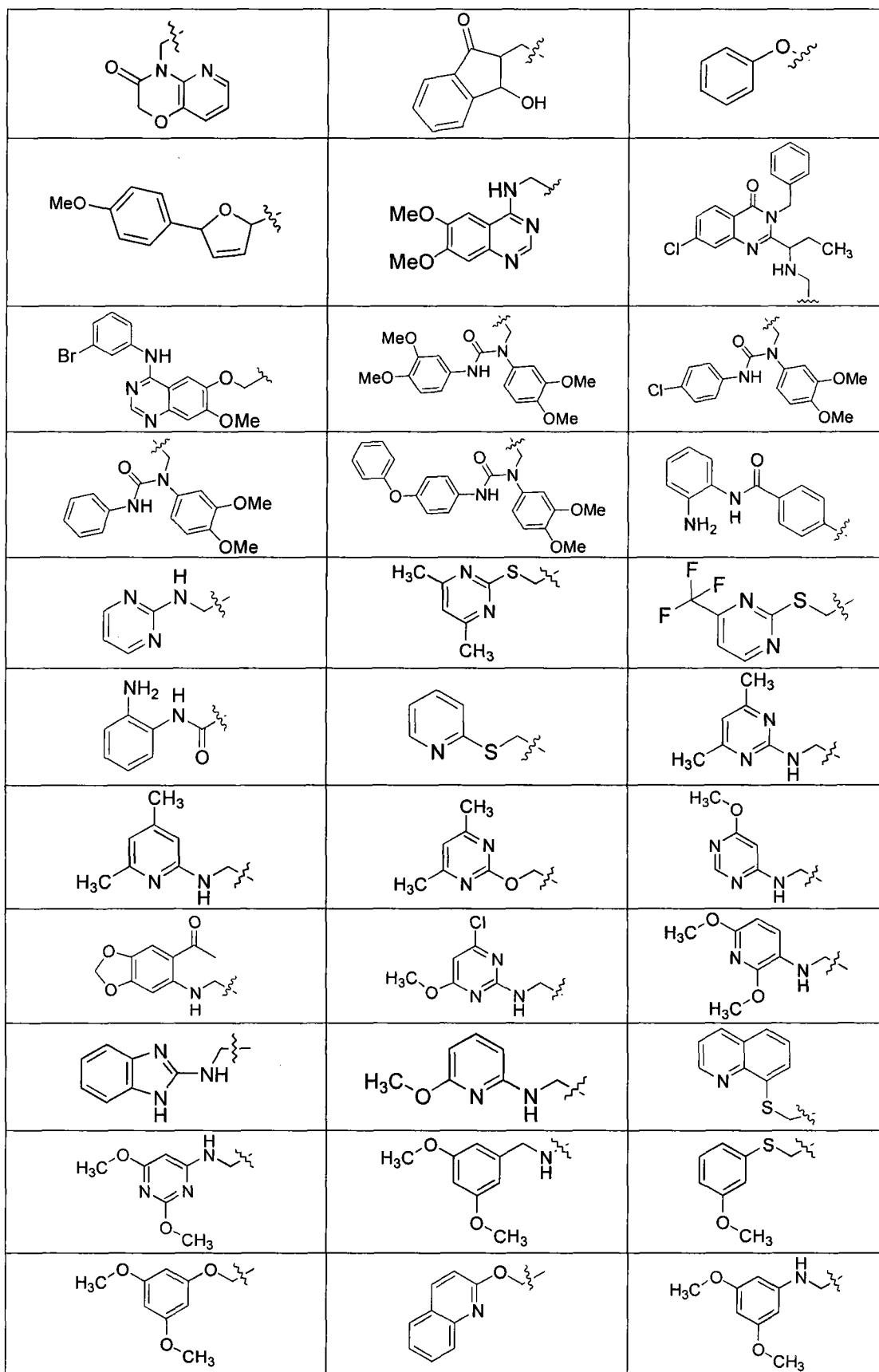
[0251] 及其可药用盐, 其中 Y 和 Z 独立地为 N 或 CH, 且 W 选自:

[0252]

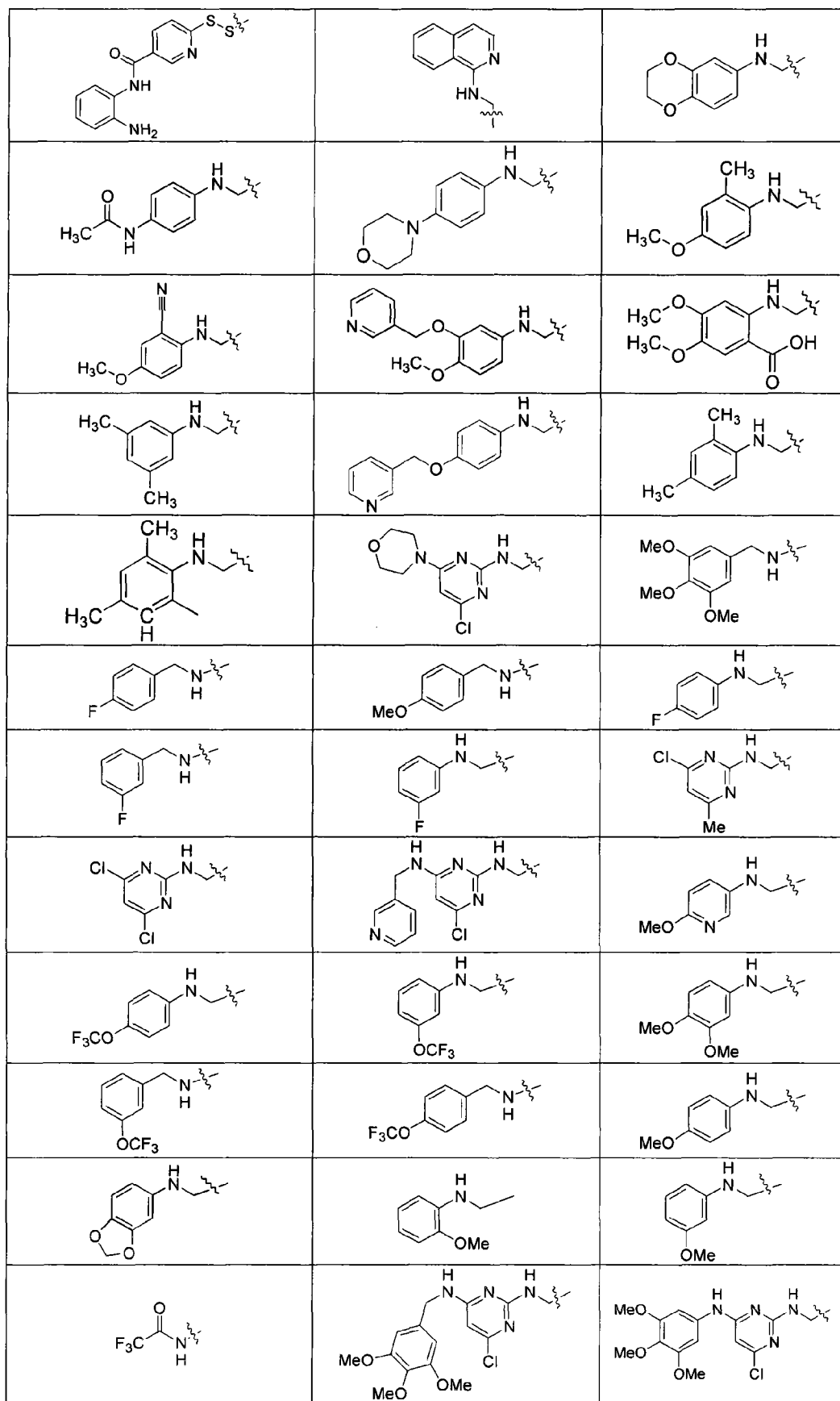
[0253]



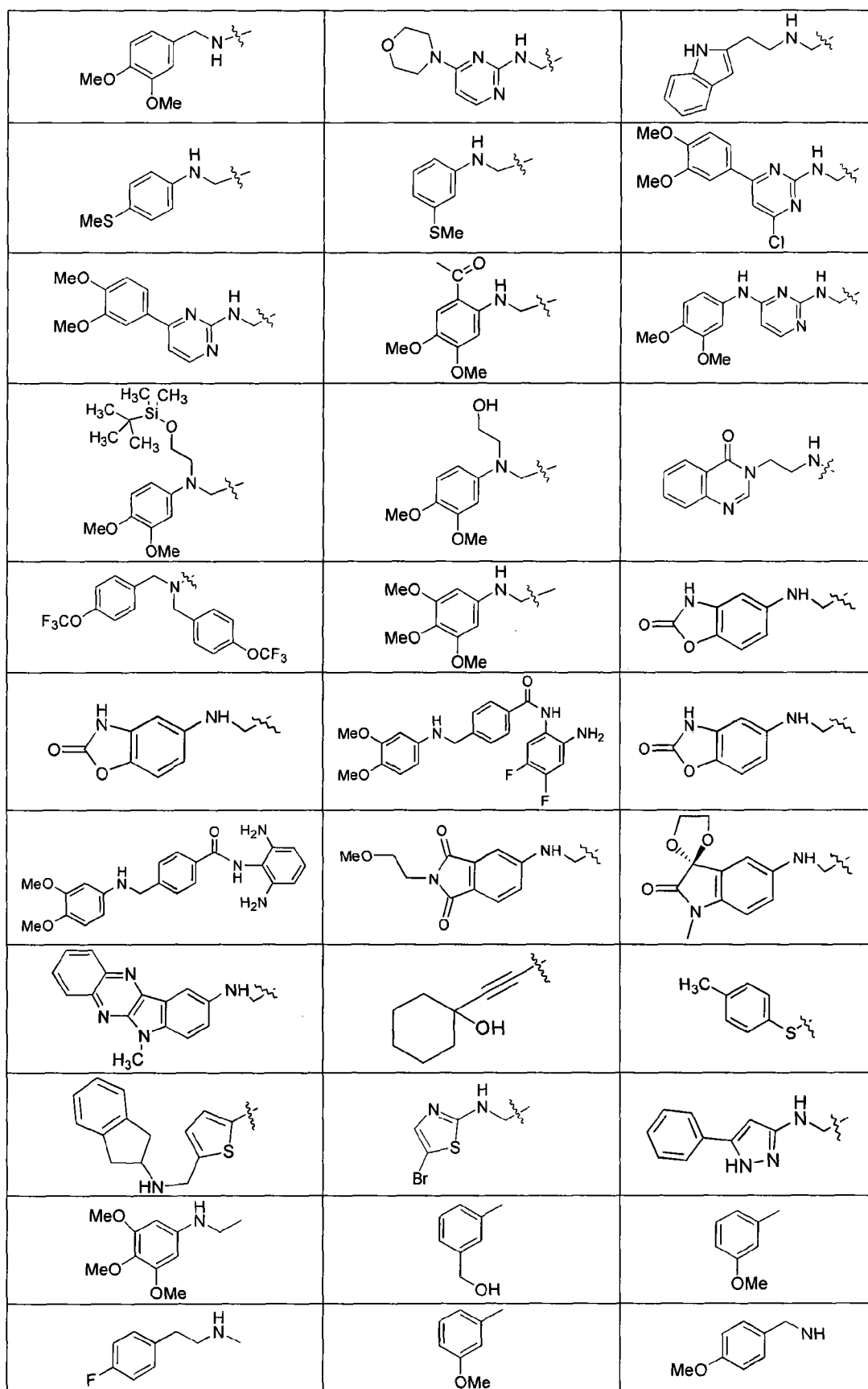
[0254]



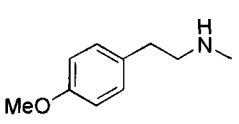
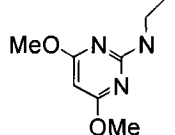
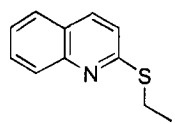
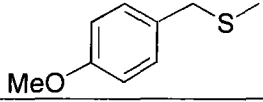
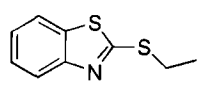
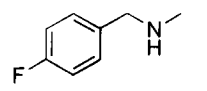
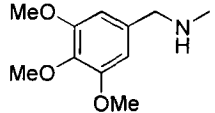
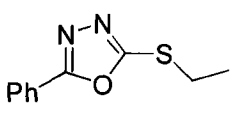
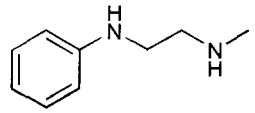
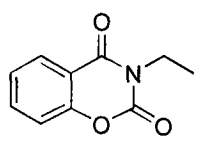
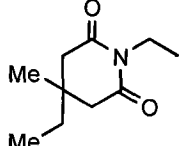
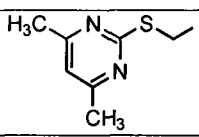
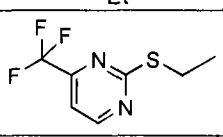
[0255]



[0256]

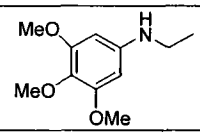
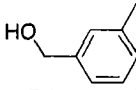
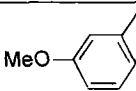
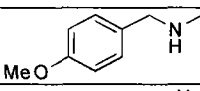
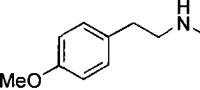
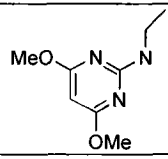
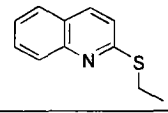
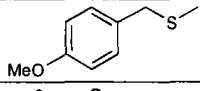
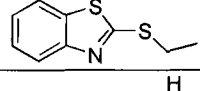
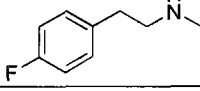
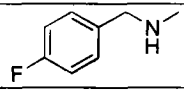
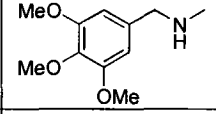
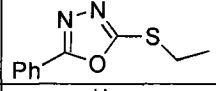
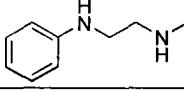
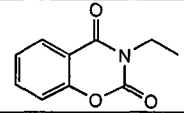
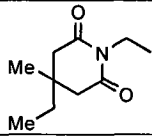
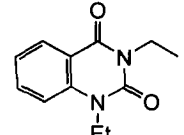
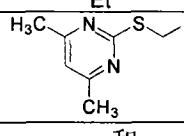
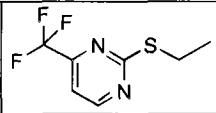


[0257]

		
		
		
		
	和	

[0258] 在依据段落 [0096] 的化合物的优选实施方案中, 化合物包括其中 Y、Z 和 W 如下所定义的那些:

[0259]

Cpd	W	Y	Z
164		CH	CH
165		N	CH
166		CH	CH
167		CH	N
168		CH	N
169		CH	CH
170		CH	CH
171		N	CH
172		CH	CH
174		CH	N
Cpd	W	Y	Z
175		CH	N
176		CH	N
177		CH	CH
178		N	CH
179		CH	CH
180		CH	CH
181		CH	CH
182		CH	CH
和			
183		CH	CH

[0260] 在依据段落 [0096] 的化合物的另一优选实施方案中,化合物包括其中 Y、Z 和 W 如下所定义的那些:

[0261]

Cpd	W	Y	Z	Cpd	W	Y	Z
187		CH	CH	326		CH	CH
188		CH	CH	327		CH	CH
189		CH	CH	328		CH	CH
190		CH	CH	329		CH	CH
193		CH	CH	330		CH	CH
194		CH	CH	331		CH	CH
195		CH	CH	332		CH	CH
196		CH	CH	333		CH	CH
320		CH	CH	334		CH	CH
321		CH	CH	335		CH	CH
322		CH	CH	336		CH	CH
323		CH	CH	337		CH	CH
325		CH	CH				
338		CH	CH				

[0262]

Cpd	W	Y	Z
339		CH	CH
340		CH	CH
341		CH	CH
342		CH	CH
343		CH	CH
344		CH	CH
345		CH	CH
346		CH	CH
347		CH	CH
348		CH	CH
349		CH	CH
363		CH	CH

[0263]

Cpd	W	Y	Z
350		CH	CH
351		CH	CH
352		CH	CH
353		CH	CH
354		CH	CH
355		CH	CH
356		CH	CH
357		CH	CH
358		CH	CH
359		CH	CH
360		CH	CH
361		CH	CH
362		CH	CH

Cpd	W	Y	Z
364		CH	CH
365		CH	CH
366		CH	CH
367		CH	CH
368		CH	CH
369		CH	CH
370		CH	CH
371		CH	CH
372		CH	CH
373		CH	CH
388		CH	CH
389		CH	CH

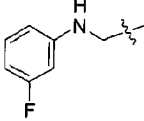
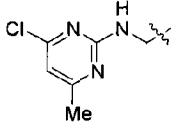
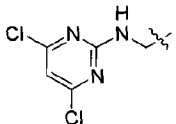
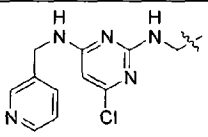
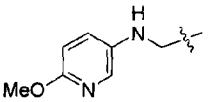
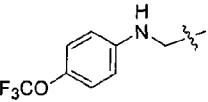
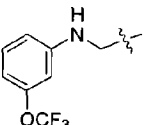
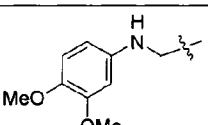
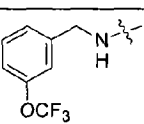
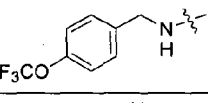
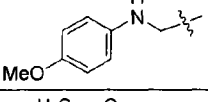
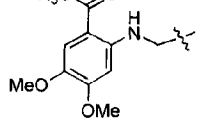
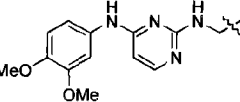
Cpd	W	Y	Z
374		CH	CH
375		CH	CH
377		CH	CH
378		CH	CH
379		CH	CH
380		N	CH
381		CH	CH
382		CH	CH
383		CH	CH
384		CH	CH
385		CH	CH
386		CH	CH
387		CH	CH

[0264]

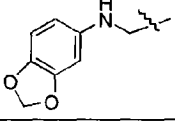
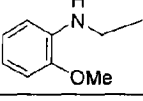
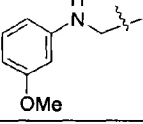
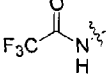
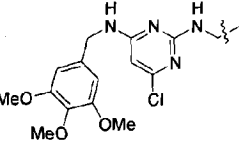
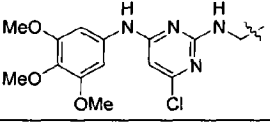
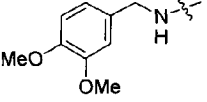
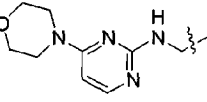
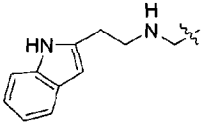
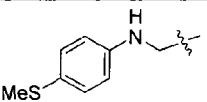
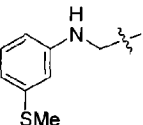
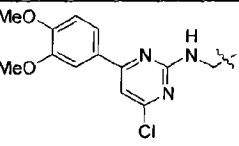
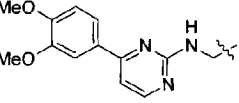
Cpd	W	Y	Z
390		CH	CH
391		CH	CH
392		CH	CH
393		CH	CH
394		CH	CH
395		CH	CH
396		CH	CH
397		CH	CH
398		CH	N
399		CH	CH
400		CH	CH
415		CH	CH
416		CH	CH

Cpd	W	Y	Z
401		CH	CH
402		CH	CH
403		CH	CH
404		CH	CH
405		CH	CH
406		CH	CH
407		CH	CH
408		CH	CH
409		CH	CH
410		CH	CH
411		CH	CH
412		CH	CH
413		CH	CH
414		CH	CH

[0265]

Cpd	W	Y	Z
417		CH	CH
418		CH	CH
419		CH	CH
420		CH	CH
421		CH	CH
422		CH	CH
423		CH	CH
424b		CH	CH
425		CH	CH
426		CH	CH
427		CH	CH
441		CH	CH
442		CH	CH

[0266]

Cpd	W	Y	Z
428		CH	CH
429		CH	CH
430		CH	CH
431		CH	CH
432		CH	CH
433		CH	CH
434		CH	CH
435		CH	CH
436		CH	CH
437		CH	CH
438		CH	CH
439		CH	CH
440		CH	CH

Cpd	W	Y	Z
443		CH	CH
444		CH	CH
445		CH	N
446		CH	N
447		CH	CH
448		CH	CH
449		CH	CH
450		CH	CH
451		CH	CH
452		CH	CH
465		CH	CH
466		CH	CH

Cpd	W	Y	Z
453			
454			
455		CH	CH
456		CH	CH
457			
458		CH	CH
459		CH	CH
460		CH	N
461		CH	CH
462		CH	CH
463		N	CH
464		N	CH

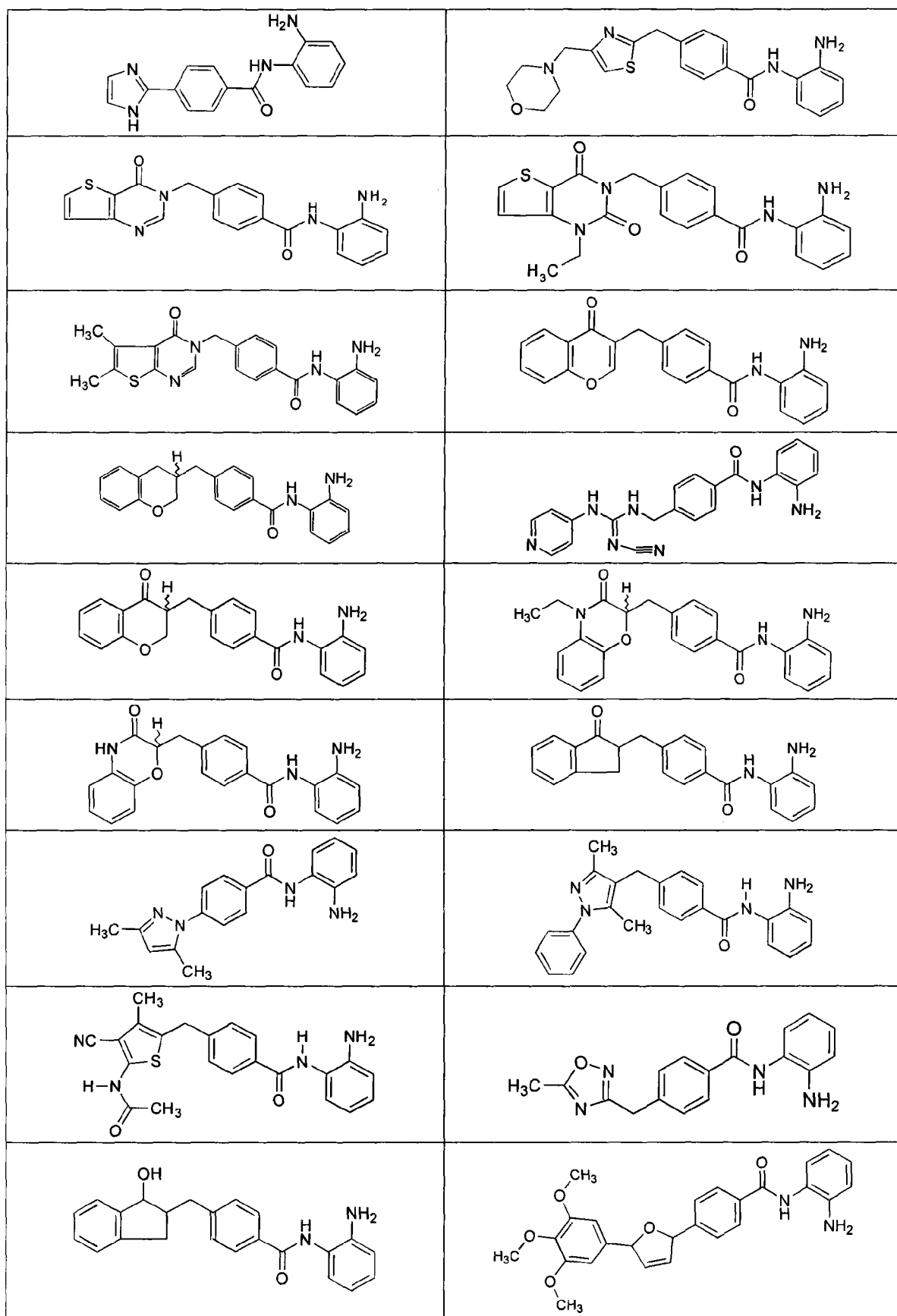
[0267]

Cpd	W	Y	Z
467		CH	CH
468		CH	CH

[0268] 在另一优选的实施方案中,本发明新的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂选自下列化合物及其可药用盐:

[0269]

[0270]



[0271]

[0272] 在另一优选的实施方案中,本发明化合物选自在表 2a-b、3a-d、4a-c 和 5a-5f 中列出的那些。

[0273] 合成

[0274] 其中 Y^1 是 $-N(R^1)(R^2)$ 的式 (1) 化合物可优选依据在反应方案 1 中描述的合成路线制得。因此,将三氯三嗪 I 与胺 II 在二异丙基乙基胺存在下反应,以生成二氯氨基三嗪

III。将胺 R^1R^2NH 加到二氯氨基三嗪 III 中,以生成二氨基氯三嗪 V。在四氢呋喃 (THF) 或 1,4-二噁烷中用氨或 R^3R^4NH 处理 V,以获得三氨基三嗪 VI。

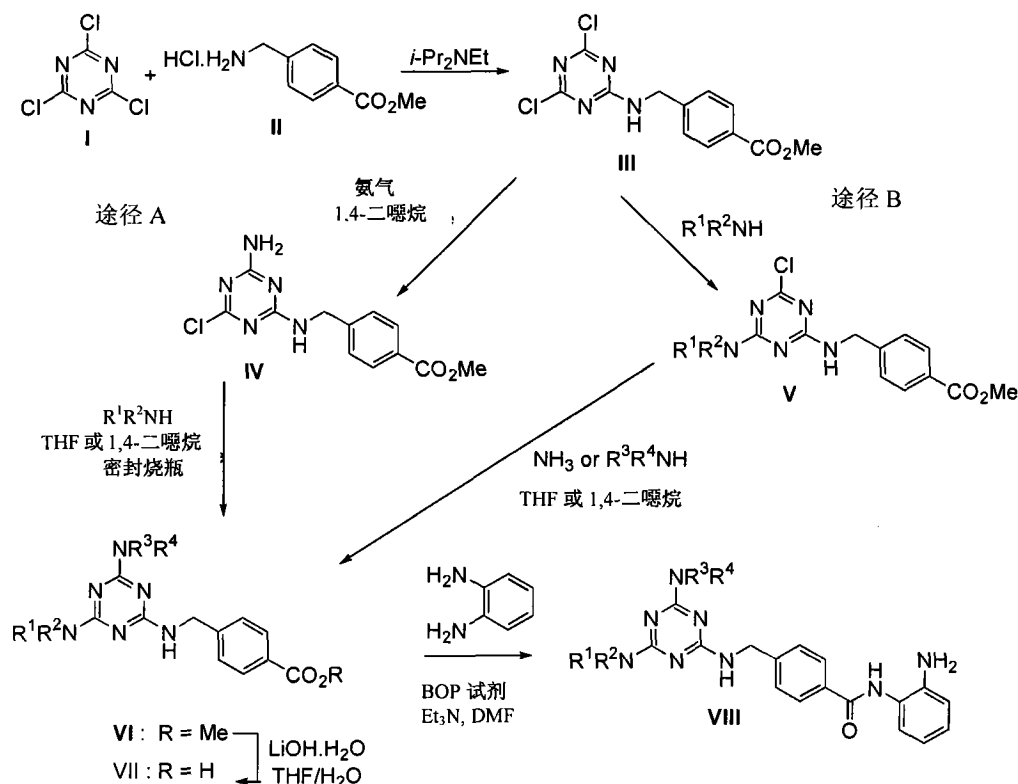
[0275] 或者,可将二氯氨基三嗪 III 与氨气在 1,4-二噁烷中反应,以生成二氨基氯三嗪 IV。然后在密封的烧瓶中,在 THF 或 1,4-二噁烷中用 R^1R^2NH 处理 IV,以获得三氨基三嗪 VI。

[0276] 通过用氢氧化物碱例如氢氧化锂处理来将 VI 中的酯基团水解,以获得相应的酸 VII。在 BOP 试剂、三乙胺和二甲基甲酰胺 (DMF) 存在下用 1,2-苯二胺处理酸 VII,以获得苯胺基酰胺 VIII。

[0277]

反应方案 1

[0278]

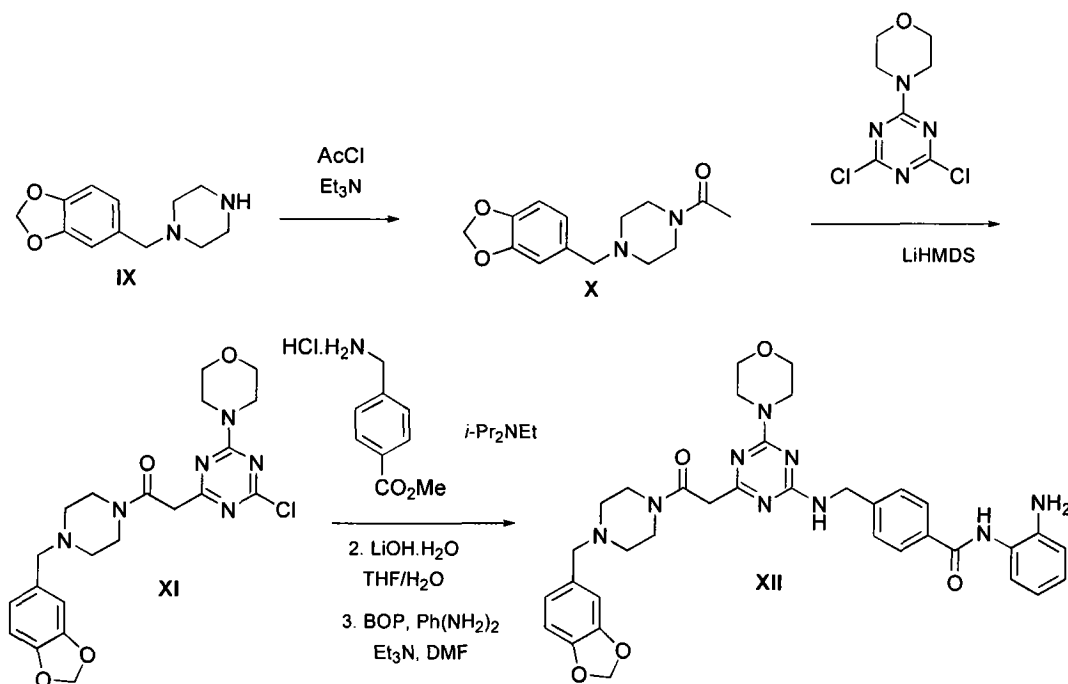


[0279] 其中 Y^1 是 $-CH_2-C(O)-N(R^1)(R^2)$ 的式 (1) 化合物可优选如反应方案 2 所示制得。因此,用乙酰氯和三乙胺处理哌嗪 IX,以生成酰胺 X。将 X 与二氯吗啉基三嗪和六甲基二硅氧烷锂反应,以获得化合物 XI。如反应方案 1 所述,将 XI 氯化物转化成 XII 苯胺基酰胺:用胺和二异丙基乙基胺处理;然后用氢氧化锂处理;之后用 BOP 试剂、苯二胺、三乙胺和 DMF 处理。

[0280]

反应方案 2

[0281]

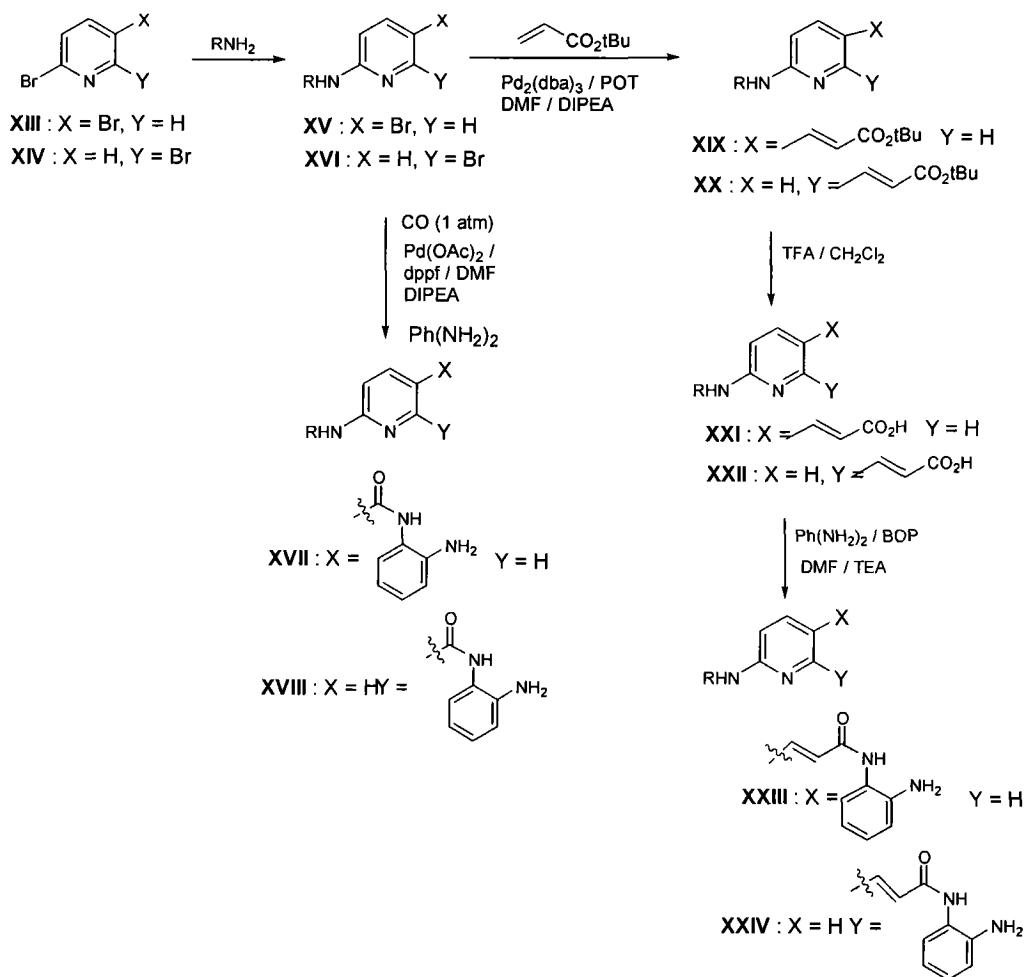


[0282] 其中 Ar^2 是亚吡啶基且 X^1 包含 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 的式 (2) 化合物, 其中 Ar^3 是亚吡啶基且 X^2 包含 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 的式 (3) 化合物, 和其中 Ar^4 是亚吡啶基且 X^3 包含 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 的式 (4) 化合物可优选依据反应方案 3 中描述的方法制得。用胺 RNH_2 处理二溴吡啶 XIII 或 XIV, 以分别生成氨基溴吡啶 XV 或 XVI。在一氧化碳下, 用二乙酰氧基钯、二苯基膦基二茂铁、DMF、二异丙基乙基胺和苯二胺处理 XV 或 XVI, 以分别生成苯胺基酰胺 XVII 或 XVIII。

[0283] 在氮气氛下, 在 DMF 中, 用丙烯酸叔丁酯、二异丙基乙基胺、二苄基丙酮钯和三邻甲基苯基膦 (POT) 处理 XV 或 XVI, 以分别获得化合物 XIX 和 XX。通过在二氯甲烷中与三氟乙酸反应, 将 XIX 或 XX 的酯基团水解, 以分别生成在 XXI 或 XXII 中的相应酸基团。用苯二胺、BOP 和三乙胺处理酸 XXI 或 XXII, 以分别获得苯胺基酰胺 XXIII 或 XXIV。

[0284] 反应方案 3

[0285]

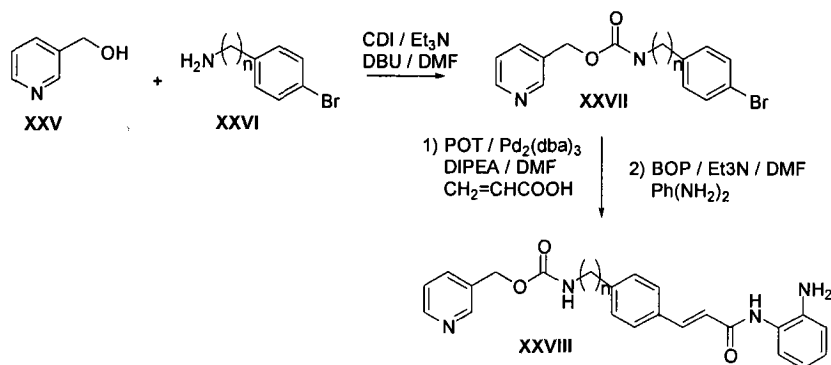


[0286] 其中 X^1 包含 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 的式 (2) 化合物可优选依据反应方案 4 所示的合成路线制得。因此,将甲醇 XXV 与羰基二咪唑 (CDI)、三乙胺和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 加到在 DMF 内的溴苄基胺 XXVI 中,以生成化合物 XXVII。苯胺基酰胺 XXVIII 制备中的其余合成步骤如上文反应方案 3 所述。

[0287]

反应方案 4

[0288]



[0289] 其中 X^1 包含 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 的式 (2) 化合物可优选如反应方案 5 所示制得。在 DMF 中,在碳酸钾存在下,将胺 XXIX 与对溴苄基溴反应,以生成溴苄基胺 XXX。在 DMF 中用 N-丙烯酰硝基苯胺、二苄基丙酮钯、POT 和二异丙基乙基胺处理 XXX,以获得 N-硝酰苯胺 (nitroanilide) XXXI。通过在甲醇和水中用氯化亚锡处理将 N-硝酰苯胺 XXXI 转化成相应

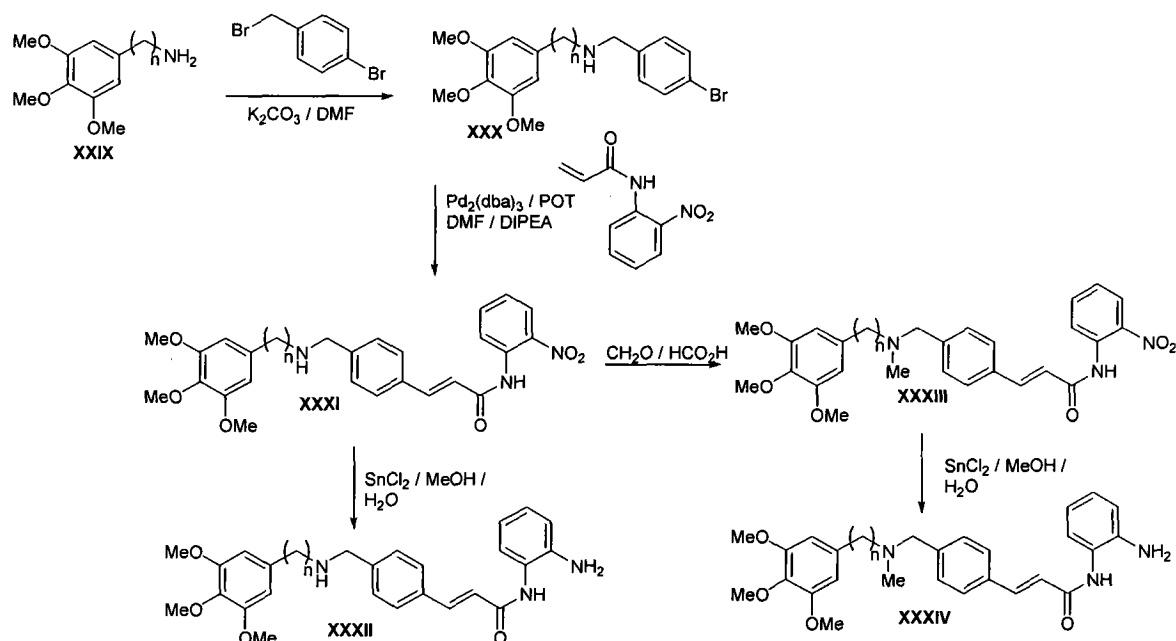
的苯胺基酰胺 XXXII。

[0290] 用低聚甲醛处理在甲酸中的胺 XXXI 以获得甲基胺 XXXIII。然后通过甲醇和水中用氯化亚锡处理将 XXXIII 中的 N-硝酰苯胺部分转化成 XXXIV 中的相应的苯胺基酰胺部分。

[0291]

反应方案 5

[0292]

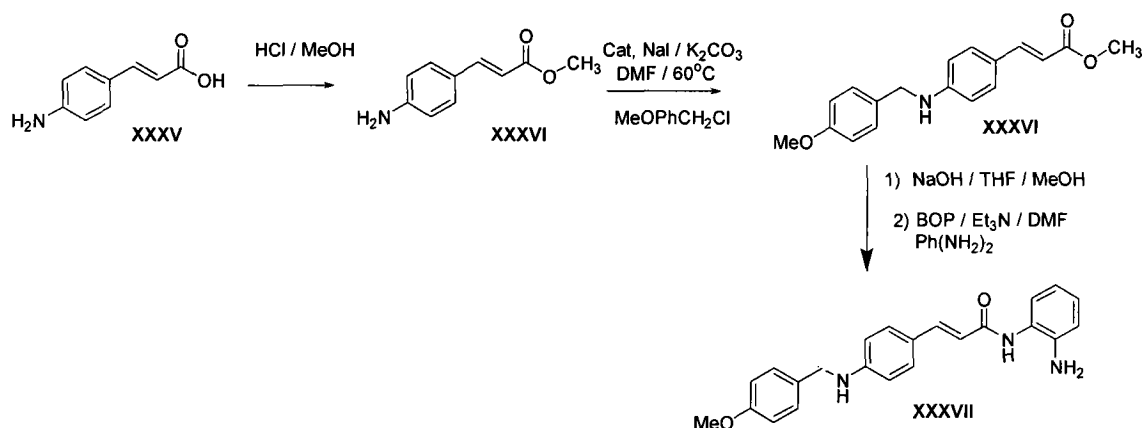


[0293] 或者,其中 X^1 包含 $-N(R^7)-$ 的式 (2) 化合物可依据反应方案 6 所示的合成路线制得。用盐酸处理在甲醇中的羧酸 XXXV,以生成酯 XXXVI。通过在 DMF 中于 60°C 用催化剂例如三乙胺、甲氧基苄基氯、碘化钠和碳酸钾处理,将 XXXVI 中的伯胺基团转化成 XXXVI 中的仲胺基团。如上文反应方案 3 所述,通过用氢氧化钠、THF 和甲醇处理,然后用 BOP、三乙胺和苯二胺在 DMF 中处理,将酯 XXXVI 转化成苯胺基酰胺 XXXVII。

[0294]

反应方案 6

[0295]



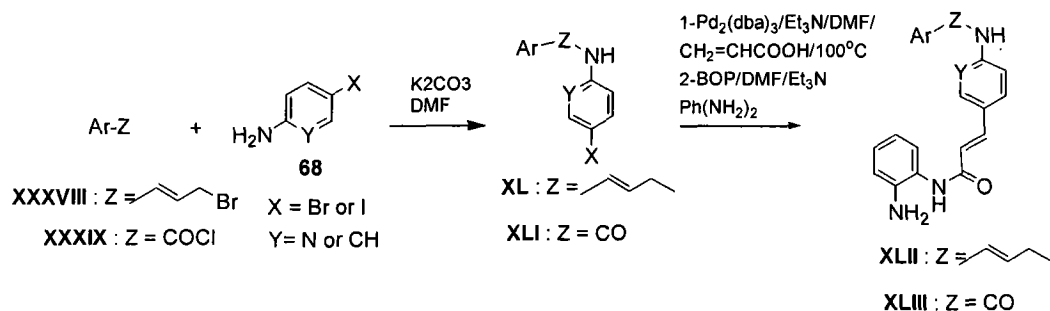
[0296] 其中 X^1 包含 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 的式 (2) 化合物可优选依据反应方案 7 中描述的方法制得。将胺 68 加到在 DMF 内的卤代芳基化合物 XXXVIII 或 XXXIX 和碳酸钾中,以分别获得芳基胺 XL 或 XLI。然后使用类似于上文反应方案 3-6 中描述的方法制得苯胺基酰

胺 XLII 或 XLIII。

[0297]

反应方案 7

[0298]

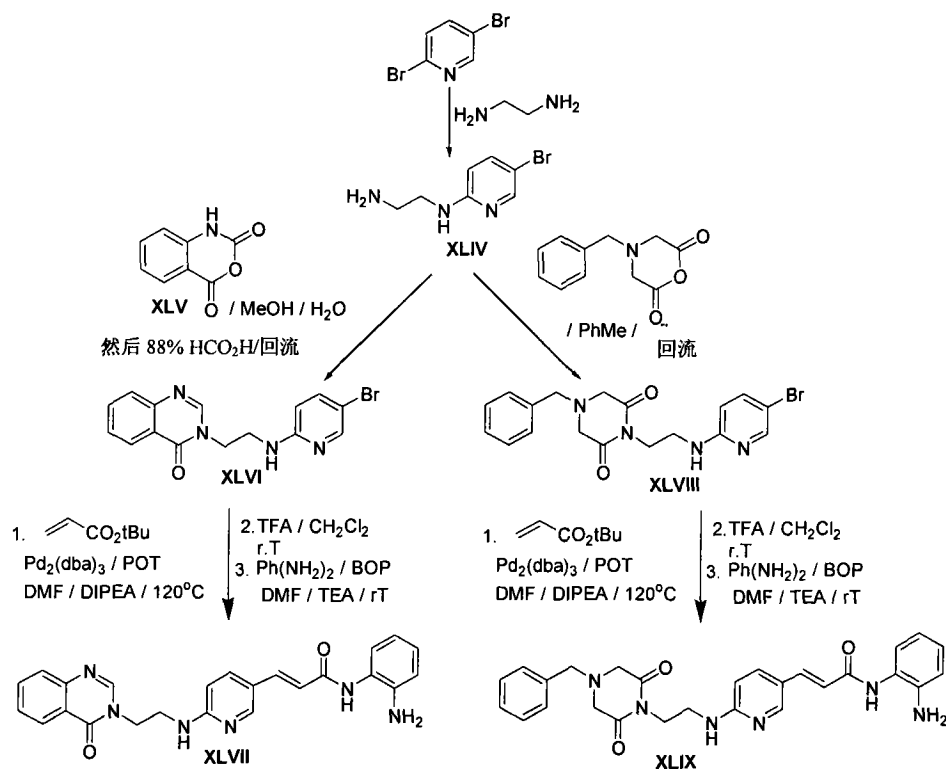


[0299] 化合物例如 XLVII 和 XLIX 可优选如反应方案 8 所示制得。将二溴吡啶与二氨基乙烷合并,以生成胺 XLIV。在甲醇和水中用衣托酸酐 LV 处理胺 XLIV,然后在甲酸中回流,以获得化合物 XLVI。用苄基氨基二乙酸与乙酸酐的反应产物处理胺 XLIV,以获得化合物 XLVIII。按照类似于上文反应方案 3-7 中描述的方法将溴吡啶胺 XLVI 和 XLVIII 分别转化成相应的二烯苯胺基酰胺 XLVII 和 XLIX。

[0300]

反应方案 8

[0301]

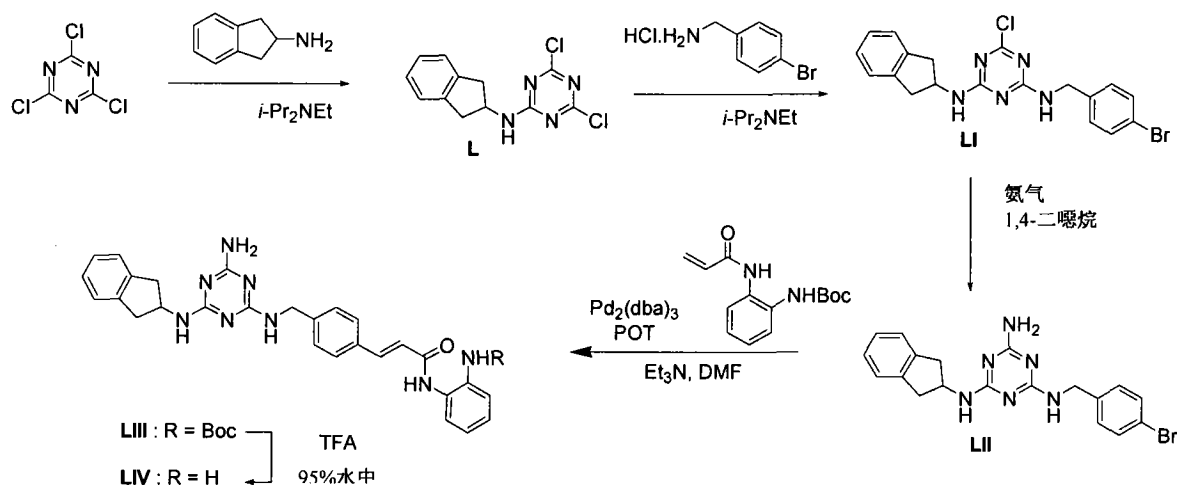


[0302] 化合物例如 LIV 可优选依据反应方案 9 所示的合成路线制得。用氨基茛满和二异丙基乙基胺处理三氯三嗪,以生成二氯氨基三嗪 L。用溴苄基胺和二异丙基乙基胺处理,以获得二氨基三嗪 LI。加入氨气和二噁烷,以获得三氨基三嗪 LII。用保护的 N-丙烯酰苯胺、三乙胺、POT 和二苄基丙酮钯处理,以获得二烯苯胺基酰胺 LIII,将其用三氟乙酸脱保护,以获得终产物 LIV。

[0303]

反应方案 9

[0304]

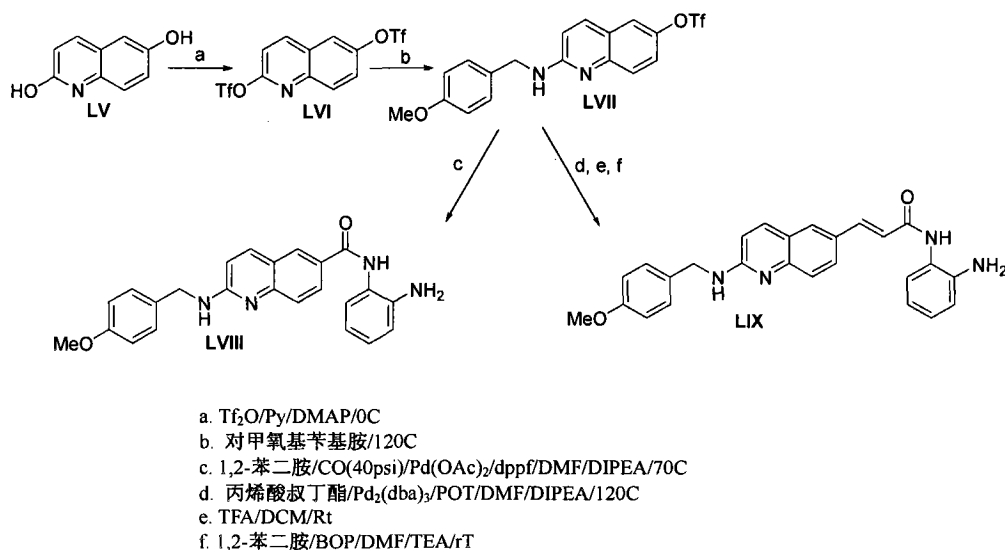


[0305] 其中 Ar^2 是亚喹啉基且 X^1 包含 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 的式 (2) 化合物, 其中 Ar^3 是亚喹啉基且 X^2 包含 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 的式 (3) 化合物, 和其中 Ar^4 是亚喹啉基且 X^3 包含 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 的式 (4) 化合物可优选依据反应方案 10 中描述的方法制得。将在吡啶中的二羟基喹啉 LV 和二甲基氨基吡啶 (DMAP) 用三氟甲磺酸酐处理, 以获得二 (三氟甲烷磺酰氧基)-喹啉 LVI。用对甲氧基苄基胺处理 LVI, 以获得氨基喹啉 LVII。然后按照类似于上文反应方案 1-9 中描述的方法制得苯胺基酰胺 LVIII 和 LIX。

[0306]

反应方案 10

[0307]

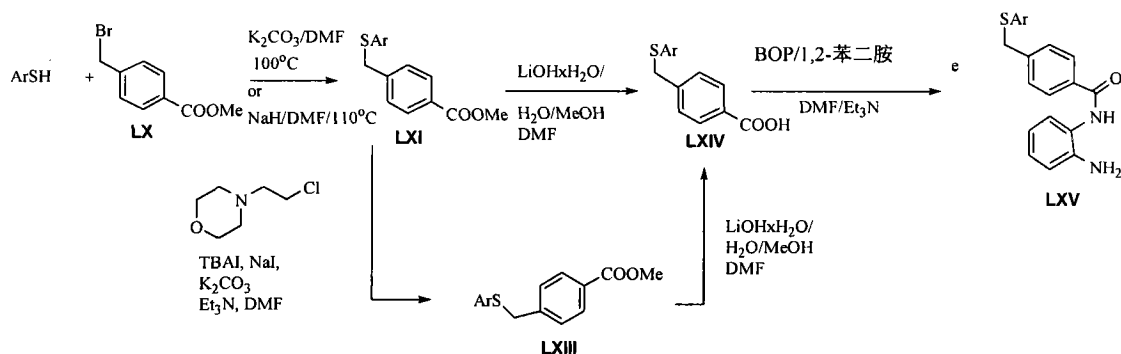


[0308] 其中 X^2 包含硫原子的式 (3) 化合物, 和其中 X^3 包含硫原子的式 (4) 化合物可优选如反应方案 11 所示制得。使用类似于上文反应方案 6 所述的方法将溴化物 LX 转化成二芳基酯 LXI。然后使用类似于上文反应方案 1 所述的合成方法, 将酯 LXI 转化成相应的酸 LXIV。或者, 可用氯乙基吗啉、碘化钠、碳酸钾、三乙胺和碘化四丁基铵 (TBAI) 在 DMF 中处理酯 LXI, 以生成酯 LXIII, 然后如反应方案 1 所示将其转化成酸 LXIV。按照类似于上文反应方案 1 所述的方法将酸 LXIV 转化成苯胺基酰胺 LXV。

[0309]

反应方案 11

[0310]

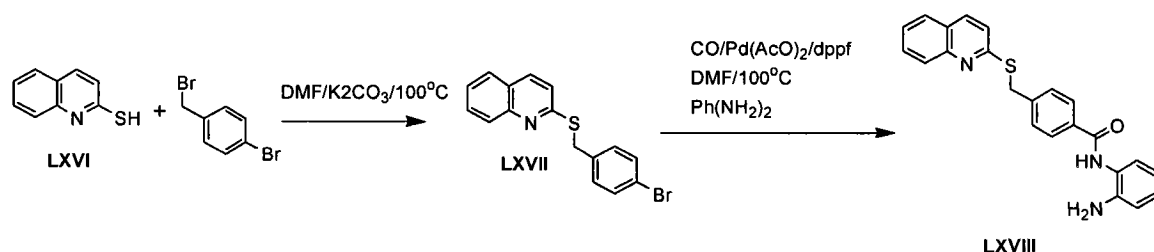


[0311] 或者,其中 X^2 包含硫原子的式 (3) 化合物,和其中 X^3 包含硫原子的式 (4) 化合物可依据反应方案 12 中描述的方法制得。硫烷基苯胺基酰胺 LXVIII 是用类似于上文反应方案 3 和 5 中描述的方法制得的。

[0312]

反应方案 12

[0313]

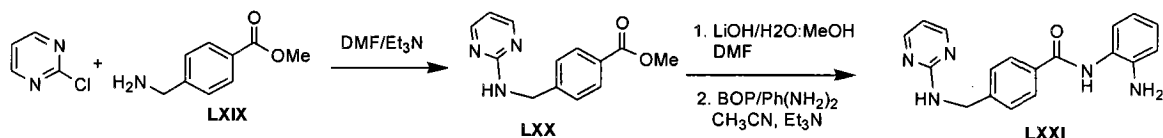


[0314] 其中 X^2 包含 $-N(R^9)-$ 的式 (3) 化合物,和其中 X^3 包含 $-N(R^{11})-$ 的式 (4) 化合物可依据反应方案 13 描述的合成路线制得。氨基苯胺基酰胺 LXXI 是按照类似于上文反应方案 1 和 6 中描述的合成步骤制得的。

[0315]

反应方案 13

[0316]

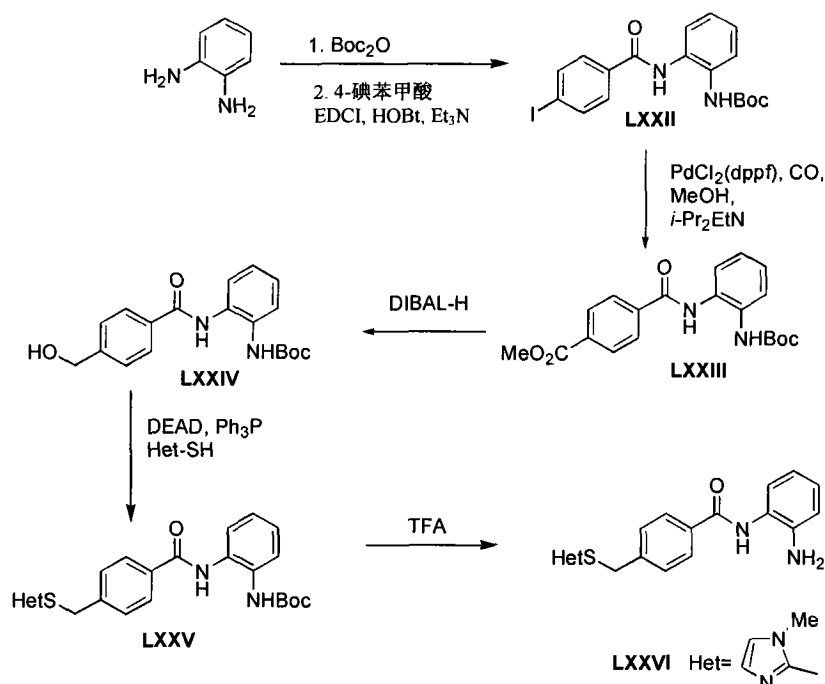


[0317] 其中 X^2 包含硫原子的式 (3) 化合物,和其中 X^3 包含硫原子的式 (4) 化合物可如反应方案 14 所示制得。将苯二胺与二碳酸二叔丁酯反应,然后与碘苯甲酸、二甲基氨基丙基乙基碳二亚胺、羟基苯并三唑和三乙胺反应,以获得保护的苯胺基酰胺 LXXII。使用类似于反应方案 3 中描述的方法,将 LXXII 的碘基团转化成 LXXIII 的甲酯基团。通过用还原剂例如二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 处理,将 LXXIII 的甲酯基团转化成 LXXIV 的羟基。加入杂环基硫化物 Het-SH 和三苯基膦以及偶氮二甲酸二乙酯,以将 LXXIV 的羟基转化成 LXXV 的硫烷基。用三氟乙酸将 LXXV 脱保护,以获得硫烷基苯胺基酰胺 LXXVI。

[0318]

反应方案 14

[0319]

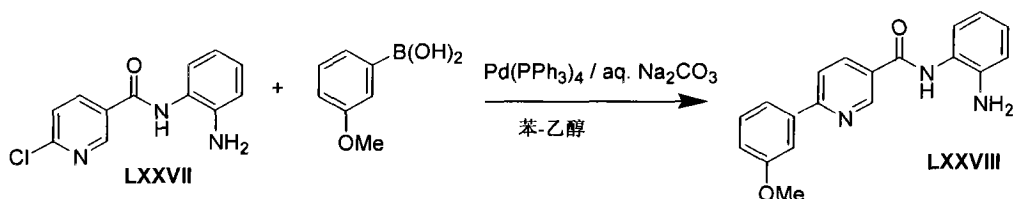


[0320] 其中 X^2 是化学键的式(3)化合物可优选依据反应方案15中描述的合成路线制得。因此,用芳基硼酸、苯、乙醇、碳酸钠水溶液和三苯基膦钯处理氯芳基苯胺基酰胺 LXXVII,以获得二芳基苯胺基酰胺 LXXVIII。

[0321]

反应方案 15

[0322]

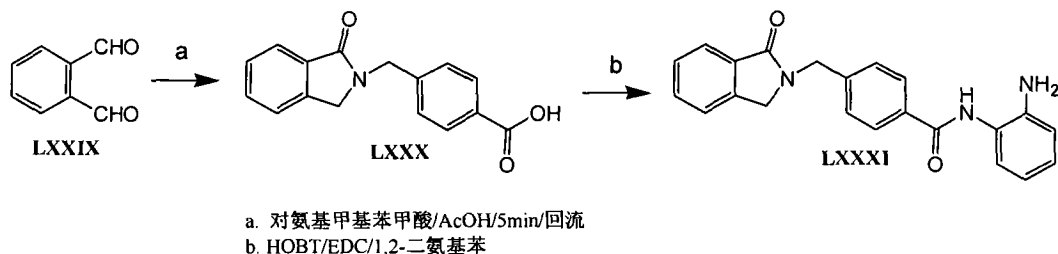


[0323] 化合物例如 LXXXI 可优选依据反应方案 16 中描述的方法获得。因此,用对氨基甲基苯甲酸处理在乙酸中的苯-1,2- 甲醛 LXXIX,以生成苯甲酸 LXXX。通过用羟基苯并三唑、二氯乙烷和苯二胺处理,将酸 LXXX 转化成相应的苯胺基酰胺 LXXXI。

[0324]

反应方案 16

[0325]



[0326] 化合物例如 LXXXVI 和 LXXXIX 可优选依据反应方案 18 中描述的方法制得。将邻苯二甲酸酐 LXXXV 和对氨基甲基苯甲酸在乙酸中合并,以生成羧酸中间体,使用类似于上文反应方案 15 和 16 中描述的方法将其转化成苯胺基酰胺 LXXXVI。

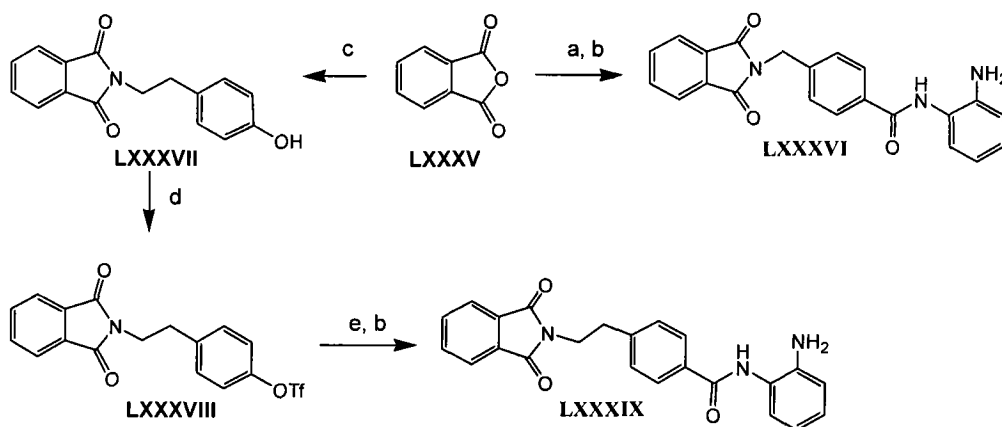
[0327] 将 4-(2-氨基乙基)苯酚加到在乙酸内的邻苯二甲酸酐 LXXXV 中,以获得羟基化合物 LXXXVII。通过用氢化钠、THF、DMF 和苯基氨基二-三氟甲磺酸酯处理,将 LXXXVII 的

羟基转化成 LXXXVIII 的三氟甲磺酸酯基。依据类似于上文反应方案 3 中描述的方法处理 LXXXVIII, 以获得苯胺基酰胺 LXXXIX。

[0328]

反应方案 18

[0329]



- a. 对氨基甲基苯甲酸/AcOH/回流/3hrs
- b. HOBT/EDC/1,2-二氨基苯
- c. 4-(2-氨基乙基)苯酚/AcOH/5hrs/回流
- d. $\text{PhNTf}_2/\text{NaH}/\text{THF}-\text{DMF}/30\text{min}/0^\circ\text{C}$
- e. 1. $\text{CO}/\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}/\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}-\text{DMF}/4\text{天}/75^\circ\text{C}$
2. $\text{AcOH}/\text{HCl}/3\text{hrs}/\text{回流}$

[0330] 化合物例如 XCI-XCVI 可优选依据反应方案 19 中描述的合成路线制得。在水中的对氨基甲基苯甲酸和三乙胺处理衣托酸酐 (isatoicanhydride) XC, 然后用甲酸处理, 以获得中间体羧酸, 使用类似于上文反应方案 16 中描述的方法将其转化成苯胺基酰胺 XCI。

[0331] 或者, 在水中的对氨基甲基苯甲酸和三乙胺处理衣托酸 XC, 然后用盐酸和亚硝酸钠处理, 以获得中间体羧酸, 使用类似于上文反应方案 16 中描述的方法将其转化成苯胺基酰胺 XCII。

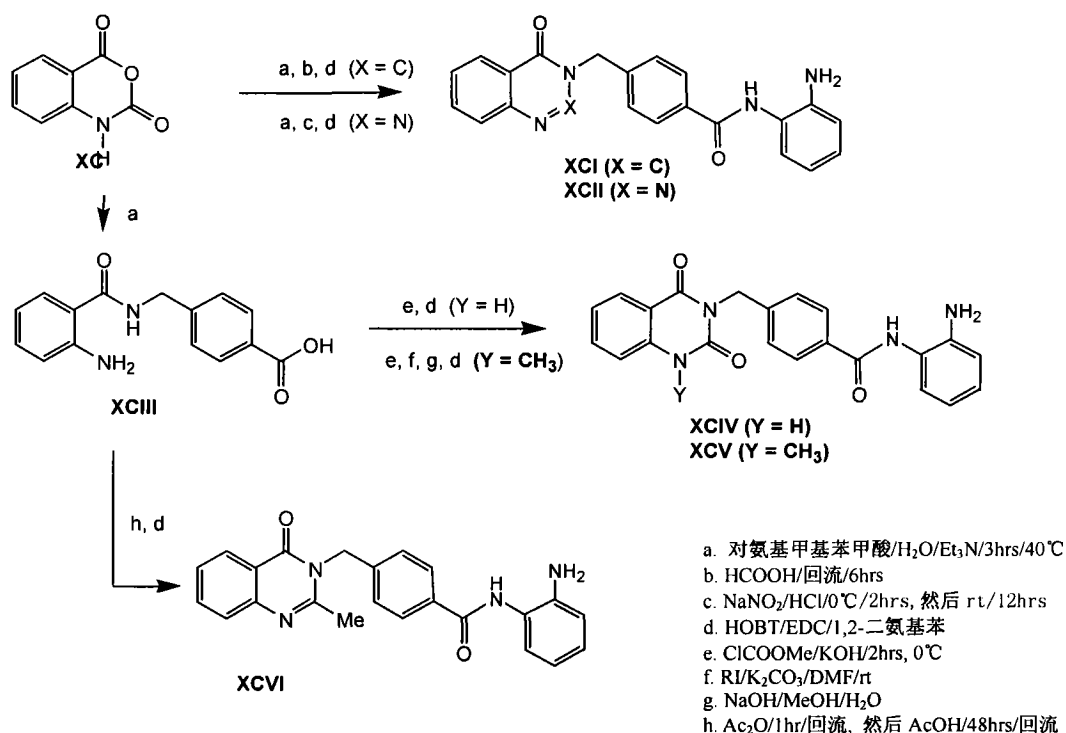
[0332] 或者, 在水中的对氨基甲基苯甲酸和三乙胺处理衣托酸 XC, 以获得苯甲酸 XCIII。用氢氧化钠、二噁烷、氯甲酸甲酯和甲醇处理 XCIII, 以获得喹唑啉二酮羧酸中间体, 使用类似于上文反应方案 16 中描述的方法将该中间体的酸基团转化成 XCIV 的苯胺基酰胺基团。或者, 用碳酸钾和甲基碘处理在 DMF 中的喹唑啉二酮羧酸中间体, 以生成苯甲酸甲酯中间体, 通过用氢氧化钠、甲醇和水处理将其转化成苯甲酸中间体。然后使用类似于上文反应方案 16 中描述的方法将该苯甲酸中间体转化成相应的苯胺基酰胺 XCV。

[0333] 或者, 用乙酸酐处理 XCIII, 然后用乙酸处理, 以生成羧酸中间体, 使用类似于上文反应方案 16 中描述的方法将其转化成苯胺基酰胺 XCVI。

[0334]

反应方案 19

[0335]

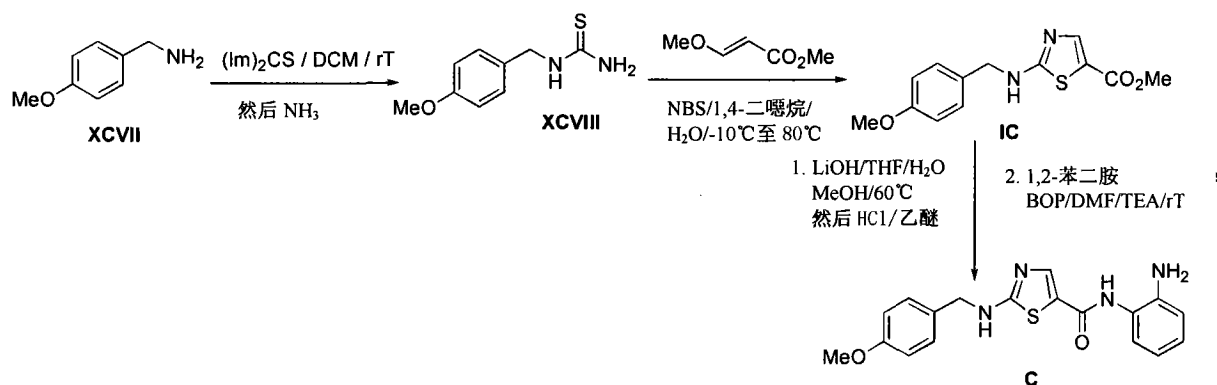


[0336] 化合物例如 C 可优选如反应方案 20 所示制得。用在二氯甲烷中的硫代羰基二咪唑处理烷基胺 XCVII, 然后用氢氧化铵处理, 以获得硫脲 XCVIII。用在二噁烷中的甲氧基丙烯酸甲酯和 N- 溴琥珀酰亚胺处理硫脲 XCVIII, 以生成噻唑酯 IC。使用类似于上文反应方案 1 中描述的方法将酯 IC 转化成相应的苯胺基胺 C。

[0337]

反应方案 20

[0338]

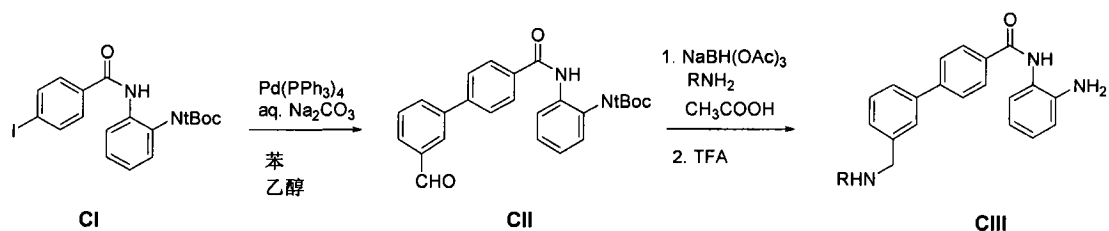


[0339] 其中 X² 是化学键, 且 Cy³ 具有氨基取代基的式 (3) 化合物可优选依据反应方案 21 中描述的合成路线制得。因此, 依据类似于上文反应方案 15 中描述的方法处理保护的碘芳基苯胺基酰胺 CI, 以获得二芳基苯胺基酰胺 CII。通过用伯胺和三乙酰氧基硼氢化钠处理, 然后用冰醋酸处理, 将 CII 中的醛基团转化成相应的仲胺基团。使用类似于上文反应方案 3 中描述的方法将所得化合物脱保护, 以获得 CIII。

[0340]

反应方案 21

[0341]

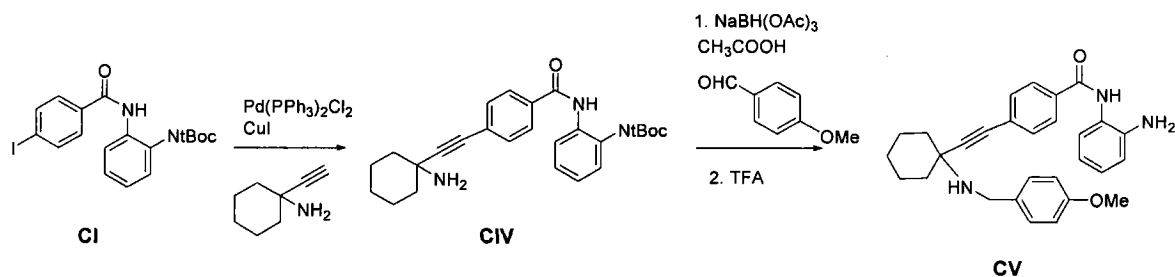


[0342] 其中 X^2 包含亚炔基的式 (3) 化合物, 和其中 X^3 包含亚炔基的式 (4) 化合物可如反应方案 22 所示制得。用三苯基膦氯化钯、碘化亚铜和 1-乙炔基环己基胺处理保护的碘芳基苯胺基酰胺 CI, 以获得炔基芳基苯胺基酰胺 CIV。使用类似于上文反应方案 21 中描述的方法, 将 CIV 中的伯胺基团转化成相应的仲胺基团, 并将苯胺脱保护, 以获得 CV。

[0343]

反应方案 22

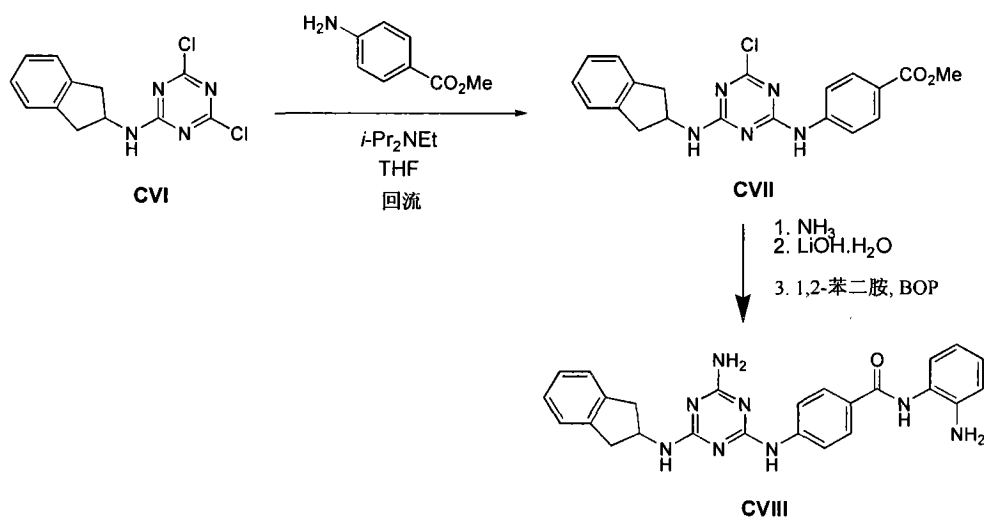
[0344]



[0345]

反应方案 24

[0346]

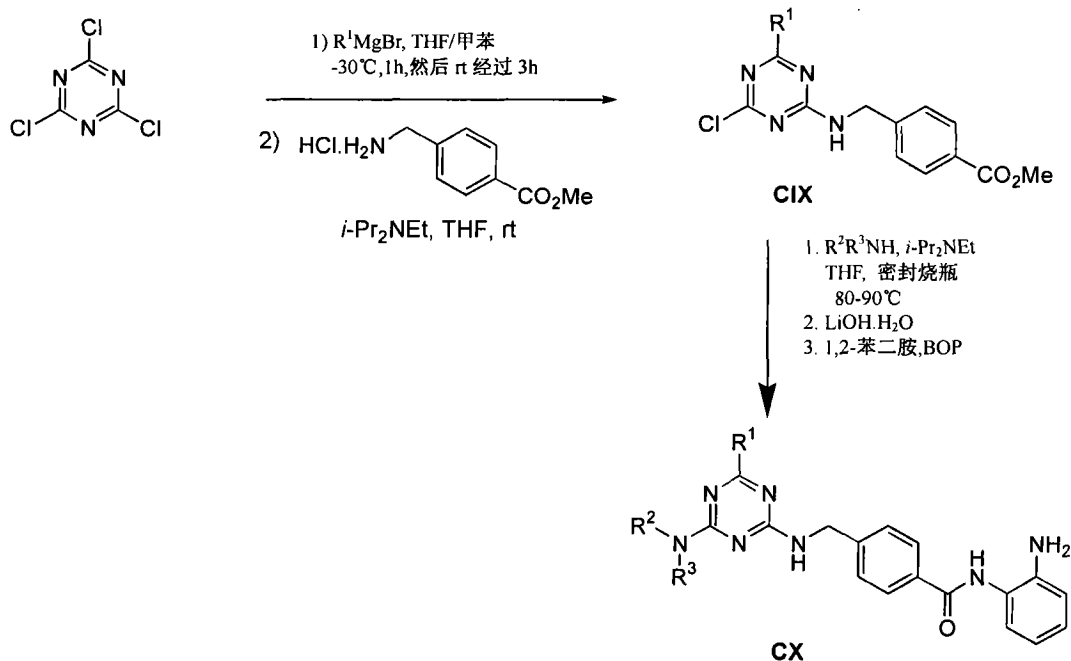


[0347] 化合物例如 CVIII 可优选依据反应方案 24 中描述的合成路线制得。在二异丙基乙基胺存在下, 用 4-氨基苯甲酸甲酯处理二氯氨基三嗪 CVI, 以生成二氨基三嗪 CVII。加入氨气和二噁烷, 然后使用上文反应方案 1 中描述的进行皂化和肽偶联。

[0348]

反应方案 30

[0349]

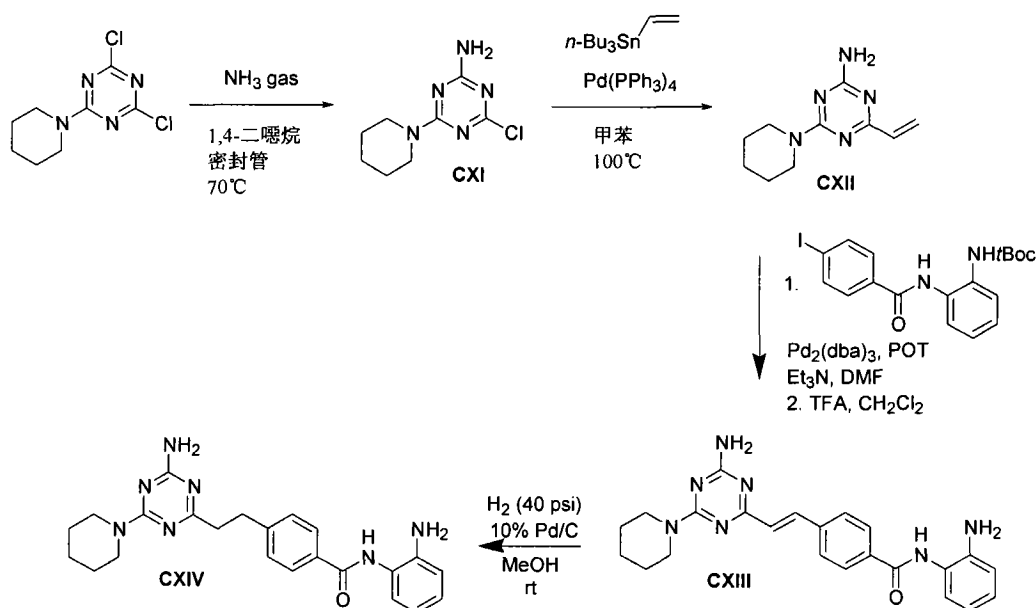


[0350] 化合物例如 CX 可优选依据反应方案 30 中描述的合成路线制得。将三氯氨基三嗪与各种溴化烷基镁进行格式反应,然后在二异丙基乙基胺存在下,用 4-氨基苯甲酸甲酯处理,以生成烷基氨基三嗪 CIX。然后使用类似于上文反应方案 1 中描述的方法将酯 CIX 转化成相应的苯胺基酰胺 CX。

[0351]

反应方案 32

[0352]

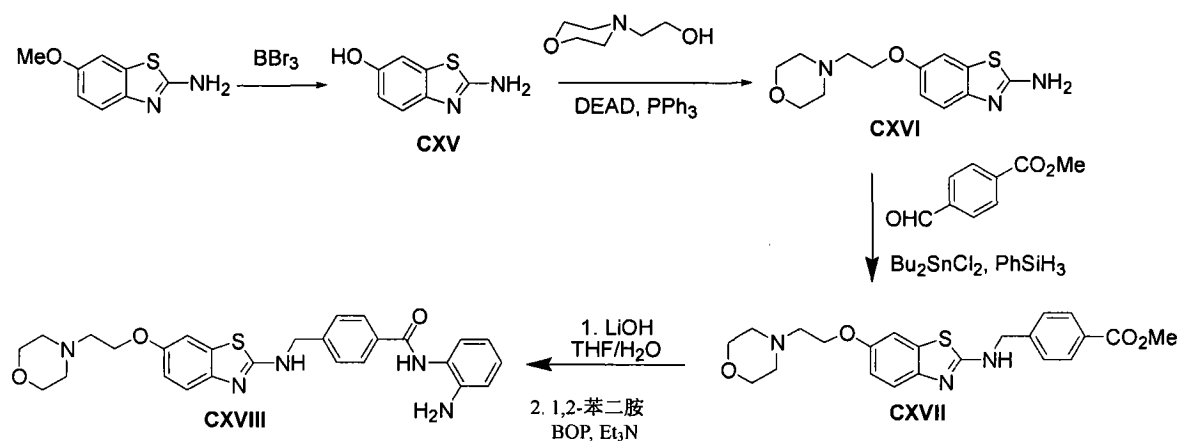


[0353] 使用反应方案 1 中描述的通常条件进行二氯三嗪的胺化,以获得 CXI。使用乙烯基锡烷进行 Stille 偶联,以获得 CXII。然后用保护的 N-碘酰苯胺、三乙胺、POT 和二苄基丙酮钯处理,以生成苯胺基酰胺,用三氟乙酸将其脱保护,以获得烯烃 CXIII。将该烯烃氢化,以获得最终的化合物 CXIV。

[0354]

反应方案 33

[0355]

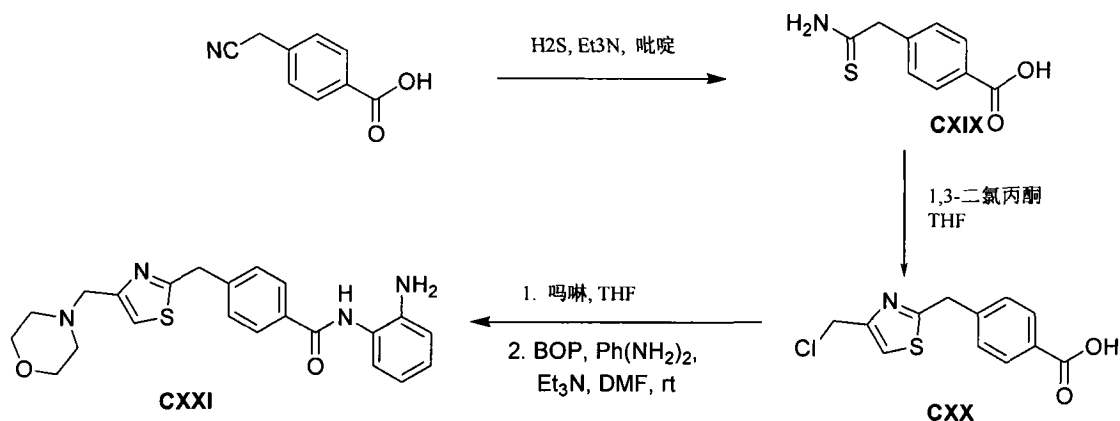


[0356] 化合物例如 CXVIII 可优选依据反应方案 33 中描述的合成路线制得。用三溴化硼处理甲氧基氨基苯并噻唑，以获得相应的酸 CXV。在偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦存在下，使用羟基乙基吗啉进行 Mitsunobu 反应，以获得胺 CXVI。使用苯基硅烷和锡催化剂，用 4-甲酰基苯甲酸甲酯进行还原胺化，以获得 CXVII。然后按照类似于上文反应方案 1 中描述的方法进行皂化和常规肽偶联，以获得所需 N-酰苯胺 CXVIII。

[0357]

反应方案 42

[0358]

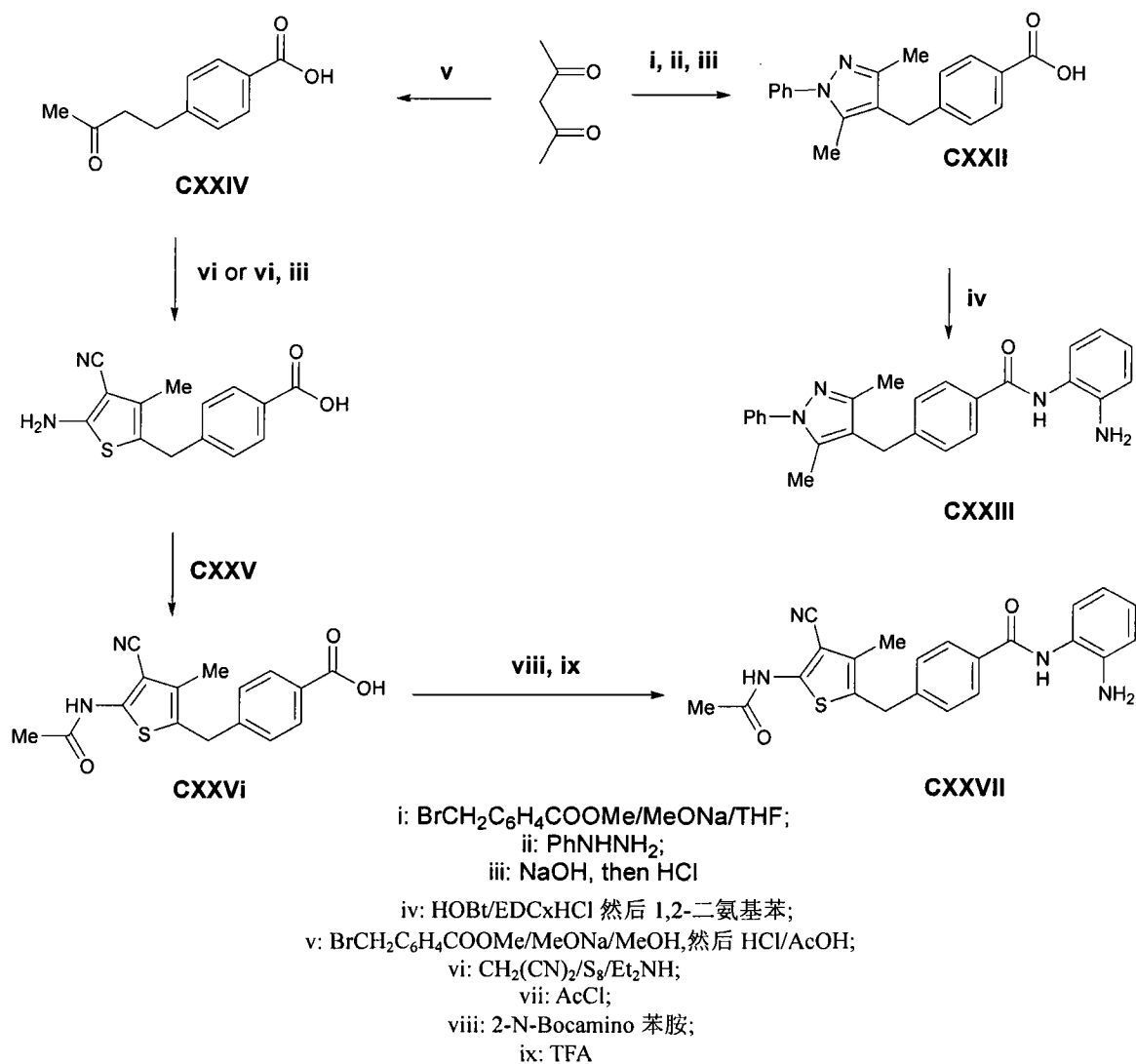


[0359] 用硫化氢处理 4-甲基氰基苯甲酸，以获得 CXIX，然后在 1,3-二氯丙酮存在下进行环化，以获得 CXX。用吗啉处理，然后使用标准条件进行肽偶联，以生成 CXXI。

[0360]

反应方案 49

[0361]



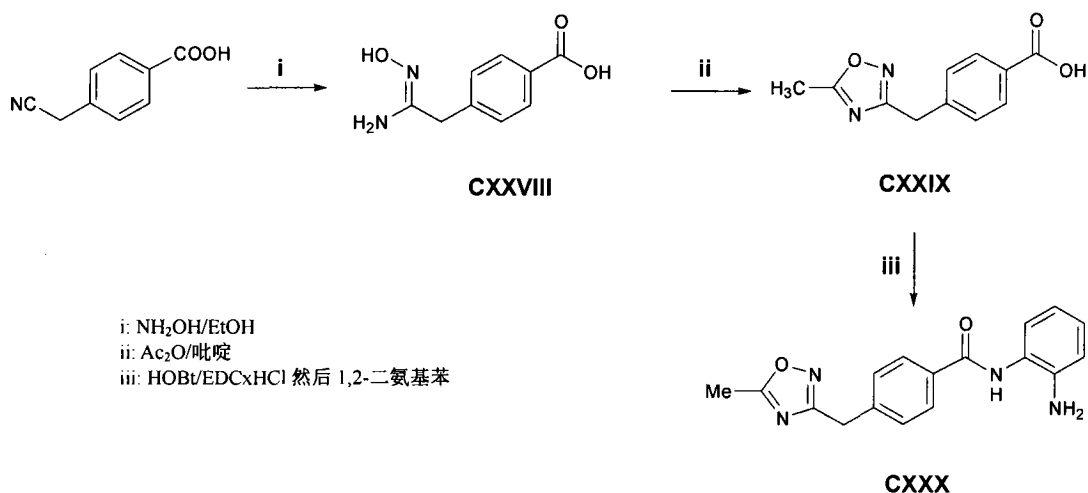
[0362] 化合物例如 CXXIII 和 CXXVII 可优选依据合成反应方案 49 制得。在 NaOMe 和苯基肼存在下,用溴甲基苯甲酸甲酯连续处理乙酰基丙酮,然后皂化,以获得酸中间体 CXXII。使用标准方法将该中间体与 1,2-二氨基苯偶联以获得 CXXIII。

[0363] 在 NaOMe 和 1 : 1 混合物 AcOH-HCl (浓) 存在下,用溴甲基苯甲酸甲酯连续处理乙酰基丙酮,以获得酸中间体 CXXIV。将该酮基酸与硫和丙二腈在碱存在下反应,以生成噻吩 CXXV,使用标准方法将其转化成所要的 CXXVII。

[0364]

反应方案 50

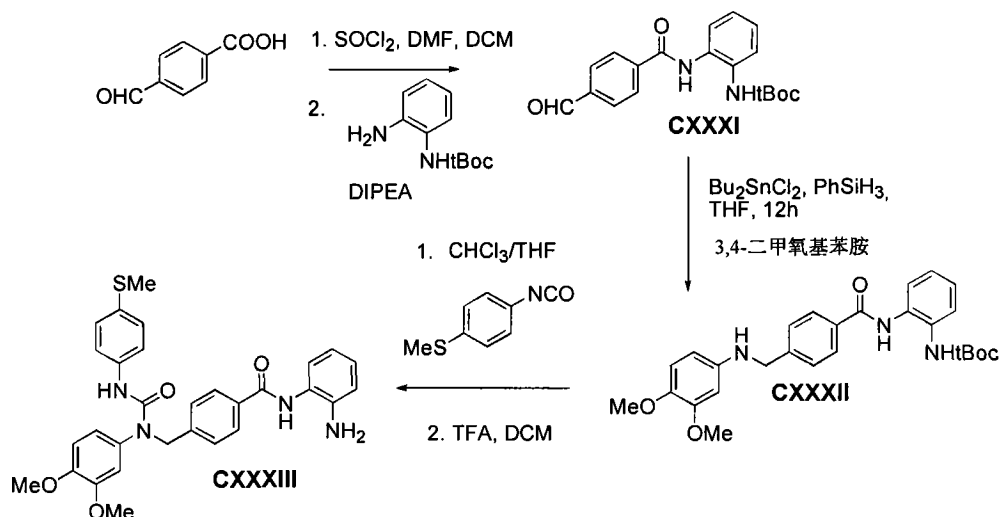
[0365]



[0366] 化合物例如 CXXX 可优选依据合成反应方案 50 制得。用羟基胺处理 4-氰基甲基苯甲酸,以生成偕胺肟 CXXVIII,通过用乙酸酐处理将其转化成恶二唑 CXXIX。使用标准方法将后者与 1,2-二氨基苯偶联,以获得 CXXX。

[0367] 反应方案 57

[0368]



[0369] 化合物例如 CXXXIII 可依据反应方案 57 中描述的合成路线制得。用亚硫酰氯处理 4-甲酰基苯甲酸,以获得酰氯,将其与保护的 N-酰苯胺偶联,以生成 CXXXI。使用苯基硅烷和锡催化剂,用二甲氧基苯胺还原胺化,以获得保护的 N-酰苯胺 CXXXII。用异氰酸酯处理,然后用三氟乙酸脱保护,以获得 N-脲酰苯胺 (ureidoanilide) CXXXIII。

[0370] 药物组合物

[0371] 在第二个方面,本发明提供了药物组合物,其中包含本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和可药用载体、赋形剂或稀释剂。可通过本领域众所周知的任何方法配制本发明化合物,并且可制成能通过任何途径给药的形式,所述途径包括但不限于非胃肠道、口服、舌下、透皮、局部、鼻内、气管内或直肠内给药途径。在一些优选的实施方案中,本发明化合物可在医院中静脉内给药。在一些其它优选的实施方案中,给药可优选通过口服途径进行。

[0372] 载体的特征取决于给药途径。本文所用术语“可药用”是指这样的无毒材料,其与生物系统例如细胞、细胞培养物、组织或生物体相容,并且不干扰活性组分的生物活性的有效性。因此,除了本发明抑制剂以外,本发明组合物还包含稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳

定剂、助溶剂和本领域众所周知的其它材料。可药用制剂的制备描述在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 中。

[0373] 本文所用术语可药用盐是指保持上述化合物希望的生物活性, 并且表现出最小或没有任何不良毒性作用的盐。这样的盐的实例包括但不限于与下列酸形成的酸加成盐: 无机酸 (例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等), 和有机酸例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、扑酸、藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸。化合物还可以作为本领域技术人员已知的可药用季铵盐给药, 这样的季铵盐具体包括式 $-NR^+Z^-$ 的铵盐, 其中 R 是氢、烷基或苄基, 且 Z 是抗衡离子, 包括氯离子、溴离子、碘离子、 $-O^-$ 烷基、甲苯磺酸基、甲磺酸基、磺酸基、磷酸根或羧酸基 (例如苯甲酸基、琥珀酸基、乙酸基、羟乙酸基、马来酸基、苹果酸基、柠檬酸基、酒石酸基、抗坏血酸基、苯甲酸基、肉桂酸基、扁桃酸基、苯甲醇阴离子和二苯基乙酸基)。

[0374] 活性化合物以足以给患者递送治疗有效量, 同时在所治疗的患者中不引起严重毒性作用的量包含在可药用载体或稀释剂中。对于所有上述病症, 活性化合物的优选剂量为约 0.01–300mg/kg, 优选为 0.1–100mg/kg 每天, 更通常为 0.5–约 25mg/ 千克接受者的体重 / 天。典型的局部给药剂量为在适当载体中的 0.01–3% wt/wt。本发明可药用衍生物的有效剂量可根据欲给药的母化合物的重量计算。如果衍生物自身表现出活性, 则可以用衍生物的重量如上所述估计有效剂量或者通过本领域技术人员已知的其它方法估计有效剂量。

[0375] 抑制组蛋白脱乙酰化酶

[0376] 在第三个方面, 本发明提供了抑制细胞中组蛋白脱乙酰化酶的方法, 包括将希望抑制其组蛋白脱乙酰化酶的细胞与本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂接触。因为本发明化合物能抑制组蛋白脱乙酰化酶, 所以它们是用于在体外研究生物过程中组蛋白脱乙酰化酶的作用的有用研究工具。此外, 本发明化合物可选择性地抑制 HDAC 的一些异构体。

[0377] 可使用已知方法测定组蛋白脱乙酰化酶的酶活性。例如 Yoshida 等人, J. Biol. Chem., 265:17174–17179 (1990) 描述了通过检测曲古柳菌素 (trichostatin A) 处理的细胞中的乙酰化组蛋白来评价组蛋白脱乙酰化酶的酶活性。Taunton 等人, Science, 272: 408–411 (1996) 类似地描述了通过使用内源性和重组 HDAC-1 来测定组蛋白脱乙酰化酶的酶活性的方法。

[0378] 在某些优选实施方案中, 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂与细胞中的所有组蛋白脱乙酰化酶相互作用并降低它们的活性。在依据本发明该方面的某些其它优选实施方案中, 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂与细胞中少数组蛋白脱乙酰化酶而不是所有组蛋白脱乙酰化酶相互作用, 并降低它们的活性。在一些优选的实施方案中, 抑制剂与一种组蛋白脱乙酰化酶 (例如 HDAC-1) 反应并降低其活性, 而不与其它组蛋白脱乙酰化酶 (例如 HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7 和 HDAC-8) 相互作用或降低它们的活性。如下所述, 一些特别优选的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂是与涉及肿瘤发生的组蛋白脱乙酰化酶相互作用并降低其酶活性的那些。一些其它优选的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂与真菌组蛋白脱乙酰化酶相互作用并降低其酶活性。

[0379] 优选地, 依据本发明第三个方面的方法引起所接触的细胞的细胞增殖被抑制。短语“抑制细胞增殖”是用来指, 与未接触的细胞相比, 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂延迟与抑制

剂接触的细胞生长的能力。细胞增殖的评价可通过使用 Coulter 细胞计数器 (Coulter, Miami, FL) 或血细胞计数器计数接触和未接触的细胞来进行。当细胞在实体生长 (例如实体瘤或器官) 中时, 这样的细胞增殖评价可通过用卡钳测定生长, 并比较接触的细胞与未接触的细胞的生长尺寸来进行。

[0380] 优选地, 与未接触的细胞相比, 与抑制剂接触的细胞的生长被延迟了至少 50%。更优选地, 细胞增殖被抑制了 100% (即接触的细胞在数目上没有任何增加)。更优选地, 短语“抑制细胞增殖”包括, 与未接触的细胞相比, 接触的细胞的数目减少或尺寸减小。因此, 本发明抑制细胞增殖的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂可诱导接触的细胞经受生长延迟、经受生长停滞、经受编程性细胞死亡 (即细胞凋亡) 或经受坏死性细胞生长。

[0381] 本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂的细胞增殖抑制能力使得不同步生长的细胞群体同步化。例如, 本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂可用于在体外抑制处于细胞周期的 G1 或 G2 期的非瘤形成细胞群体。这样的同步化使得能够例如鉴定在细胞周期的 G1 或 G2 期时段内表达的基因和 / 或基因产物。这样的培养细胞的同步化还可用于测试新转染方案的效力, 其中转染效力随着欲转染的细胞的特定细胞周期时期而变并取决于特定细胞周期的时期。本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂的应用使得细胞群体同步化, 由此能够有助于检测提高的转染效力。

[0382] 在某些优选实施方案中, 接触的细胞是瘤形成细胞。术语“瘤形成细胞”是用来指表现出异常细胞生长的细胞。瘤形成细胞的异常细胞生长优选是增加的细胞生长。瘤形成细胞可以是增生细胞, 在体外表现出缺乏生长接触抑制的细胞, 在体内不能转移的良性肿瘤细胞, 或在体内能够转移, 并且在试图除去之后可复发的癌细胞。术语“肿瘤发生”是用来指导致肿瘤生长发展的细胞增殖诱导。在某些实施方案中, 本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂在接触的细胞中诱导细胞分化。因此, 当与组蛋白脱乙酰化酶抑制剂接触时, 瘤形成细胞可被诱导发生分化, 导致产生在种系发生方面比接触的细胞更高级的非瘤形成子细胞。

[0383] 在某些优选实施方案中, 接触的细胞在动物中。因此, 本发明提供了治疗动物中细胞增殖疾病或病症的方法, 包括给需要这种治疗的动物施用治疗有效量的本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂。动物优选为哺乳动物, 更优选为驯养的哺乳动物。动物最优选为人。

[0384] 术语“细胞增殖疾病或病症”是指特征是异常细胞生长, 优选异常增加的细胞增殖的任何病症。这样的细胞增殖疾病或病症的实例包括但不限于癌症、再狭窄和牛皮癣。在特别优选的实施方案中, 本发明提供了抑制动物中瘤形成细胞增殖的方法, 包括给体内存在至少一种瘤形成细胞的动物施用治疗有效量的本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂。

[0385] 某些本发明化合物具有抗原生动物来源的组蛋白脱乙酰化酶的抑制活性。因此, 本发明还提供了治疗或预防原生动物疾病或感染的方法, 包括给需要这种治疗的动物施用治疗有效量的本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂。动物优选为哺乳动物, 更优选为人。优选地, 依据本发明该实施方案使用的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂抑制原生动物组蛋白脱乙酰化酶的程度大于其抑制哺乳动物组蛋白脱乙酰化酶, 特别是人组蛋白脱乙酰化酶的程度。

[0386] 本发明还提供了治疗真菌疾病或感染的方法, 包括给需要这种治疗的动物施用治疗有效量的本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂。动物优选为哺乳动物, 更优选为人。优选地, 依据本发明该实施方案使用的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂抑制真菌组蛋白脱乙酰化酶的程度大于其抑制哺乳动物组蛋白脱乙酰化酶, 特别是人组蛋白脱乙酰化酶的程度。

[0387] 术语“治疗有效量”是指足以在个体的细胞中引起组蛋白脱乙酰化酶活性被抑制的剂量,或足以在个体中抑制细胞增殖或诱导细胞分化的剂量。给药可通过任何途径进行,包括但不限于非胃肠道、口服、舌下、透皮、局部、鼻内、气管内或直肠内给药途径。在一些特别优选的实施方案中,本发明化合物可在医院中静脉内给药。在一些其它优选的实施方案中,给药可优选通过口服途径进行。

[0388] 当全身给药时,组蛋白脱乙酰化酶抑制剂优选以足以达到下列抑制剂血液水平的剂量给药:约 $0.01\ \mu\text{M}$ –约 $100\ \mu\text{M}$,更优选约 $0.05\ \mu\text{M}$ –约 $50\ \mu\text{M}$,还更优选约 $0.1\ \mu\text{M}$ –约 $25\ \mu\text{M}$,仍更优选约 $0.5\ \mu\text{M}$ –约 $25\ \mu\text{M}$ 。对于局部给药,比此低得多的浓度可能是有效的,并且可耐受高得多的浓度。本领域技术人员应当理解,产生疗效所需的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂的剂量可根据欲治疗的组织、器官或特定动物或患者而显著改变。

[0389] 在本发明第三个方面的一些优选实施方案中,方法包括将细胞与抑制组蛋白脱乙酰化酶表达的反义低聚核苷酸接触。核酸水平抑制剂(例如反义低聚核苷酸)与蛋白水平抑制剂(即组蛋白脱乙酰化酶的酶活性抑制剂)的联合使用带来了提高的抑制作用,由此降低了达到给定抑制作用所需的抑制剂的量—与单独使用任一种抑制剂所需的量相比。依据本发明该方面的反义低聚核苷酸与编码 HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC7 和 / 或 HDAC-8 的 RNA 或双螺旋 DNA 区域互补(参见例如对于 HDAC-1 的 GenBank Accession Number U50079,对于 HDAC-2 的 GenBank Accession Number U31814,和对于 HDAC-3 的 GenBank Accession Number U75697)。

[0390] 对于本发明目的,术语“低聚核苷酸”包括两个或多个脱氧核苷、核糖核苷或 2'-取代的核糖核苷残基或其任何组合的聚合物。优选地,这样的低聚核苷酸具有约 6–约 100 个核苷残基,更优选约 8–约 50 个核苷残基,最优选约 12–约 30 个核苷残基。核苷残基可通过任何多种已知的核苷间键彼此偶联。这样的核苷间键包括但不限于硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、烷基磷酸酯、烷基硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯、硅氧烷、碳酸酯、羧基甲基酯、乙酰胺酸酯、氨基甲酸酯、硫醚、桥连氨基磷酸酯、桥连磷酸亚甲基酯、桥连硫代磷酸酯和碱基间键。在一些优选的实施方案中,这些核苷间键可以是磷酸二酯、磷酸三酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯键或其组合。术语低聚核苷酸还包括具有化学修饰的碱基或糖和 / 或具有另外的取代基,包括但不限于亲脂性基团、嵌入剂、二胺和金刚烷的聚合物。

[0391] 对于本发明目的,术语“2'-取代的核糖核苷”包括其中在戊糖部分的 2'-位的羟基被取代以生成 2'-O-取代的核糖核苷的核糖核苷。优选地,这样的取代是被下列基团取代:含有 1–6 个饱和或不饱和碳原子的低级烷基或具有 2–6 个碳原子的芳基或烯丙基,其中这样的烷基、芳基或烯丙基可以是未取代或取代的,例如被卤素、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、酰基、酰氧基、烷氧基、羧基、烷氧羰基或氨基取代。术语“2'-取代的核糖核苷”还包括其中 2'-羟基被氨基或卤素,优选氟替代的核糖核苷。

[0392] 在本发明该方面使用的特别优选的反义低聚核苷酸包括嵌合低聚核苷酸和杂合低聚核苷酸。

[0393] 对于本发明目的,“嵌合低聚核苷酸”是指具有一种以上类型的核苷间键的低聚核苷酸。这样的嵌合低聚核苷酸的一个优选的实例是包含硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯区域—优选包含约 2–约 12 个核苷,和烷基磷酸酯或烷基硫代磷酸酯区域的嵌合低聚核苷酸(参见例如 Pederson 等人 U.S. 专利 5,635,377 和 5,366,878)。优选地,这样的嵌

合低聚核苷酸含有至少 3 个选自磷酸二酯和硫代磷酸酯键或其组合的连续的核苷间键。

[0394] 对于本发明目的,“杂合低聚核苷酸”是指具有一种以上类型的核苷的低聚核苷酸。这样的杂合低聚核苷酸的一个优选实例包含核糖核苷酸或 2'-取代的核糖核苷酸区域—优选包含约 2- 约 12 个 2'-取代的核苷酸,和脱氧核糖核苷酸区域。优选地,这样的杂合低聚核苷酸包含至少 3 个连续的脱氧核糖核苷,并且还包含核糖核苷、2'-取代的核糖核苷,优选 2'-O-取代的核糖核苷或其组合(参见例如 Metelev 和 Agrawal, U. S. 专利 5,652,355)。

[0395] 在本发明中使用的反义低聚核苷酸的精确核苷酸序列和化学结构可以变化,只要低聚核苷酸保持其抑制目标基因表达的能力即可。这可通过测试特定反义低聚核苷酸是否有活性来容易地确定。对于此目的,有用的测定包括定量测定编码基因产物的 mRNA,基因产物的 Western 印迹分析测定,酶活性基因产物的活性测定,或软琼脂生长测定,或报道基因构建测定,或体内肿瘤生长测定,所有这些都详细描述在本说明书或 Ramchandani 等人 (1997)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 :684-689 中。

[0396] 在本发明中使用的反义低聚核苷酸可在合适的固体载体上用众所周知的化学方法来常规合成,这些方法包括 H-磷酸酯化学、氨基磷酸酯化学或 H-磷酸酯化学与氨基磷酸酯化学的组合(即对于某些循环使用 H-磷酸酯化学,对于其它循环使用氨基磷酸酯活性)。合适的固体载体包括用于固相低聚核苷酸合成的任何标准固体载体例如孔控玻璃(CPG)(参见例如 Pon, R. T. (1993)Methods in Molec. Biol. 20 :465-496)。

[0397] 特别优选的低聚核苷酸具有约 13- 约 35 个核苷酸的核苷酸序列,包括表 1 所示序列。还特别优选的低聚核苷酸具有表 1 所示的约 15- 约 26 个核苷酸的核苷酸序列。

[0398]

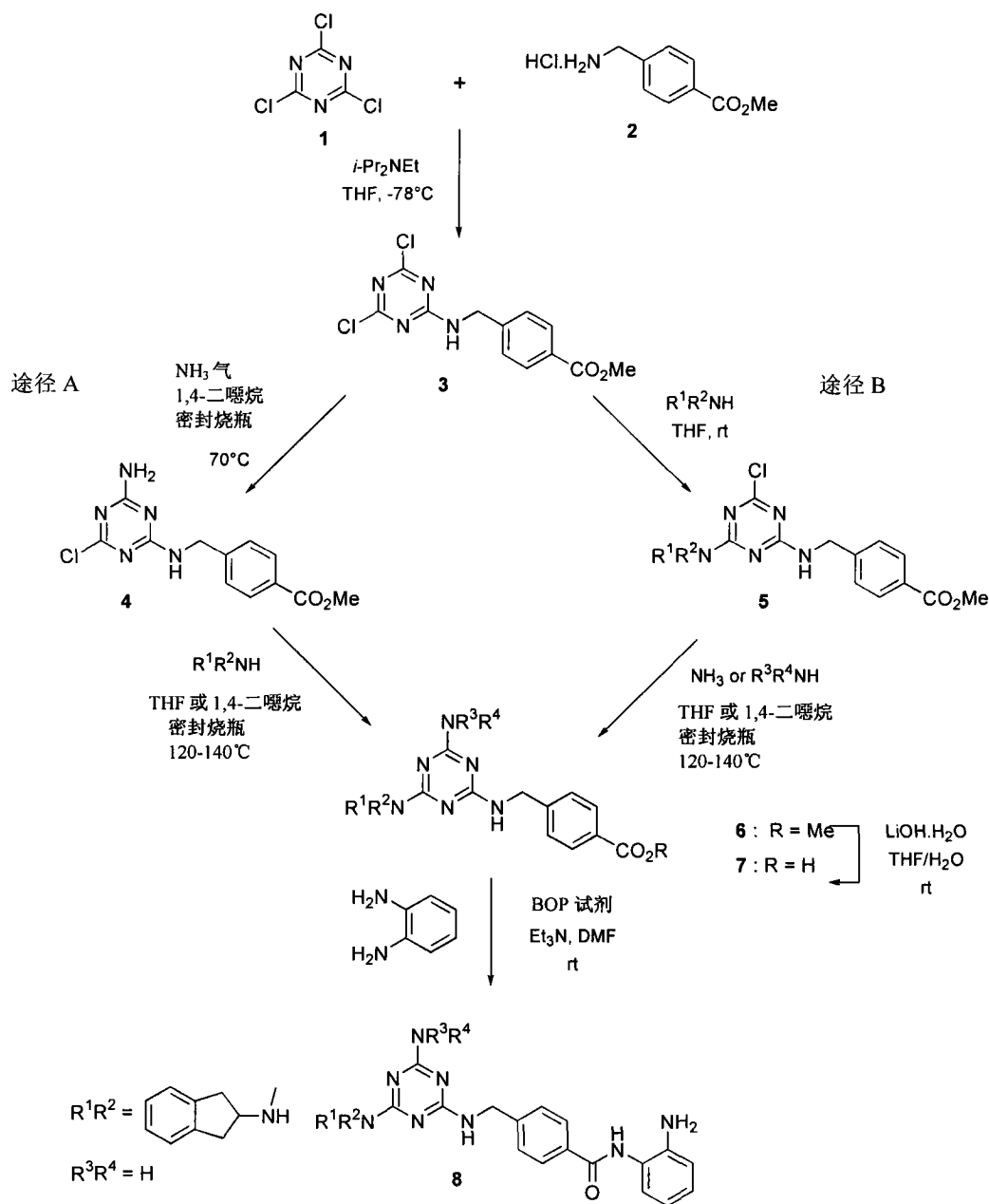
表 1

Oligo	目标	登记号	核苷酸位置	序列	在基因内的位置
HDAC1 AS1	人 HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GAAACGTGAGGACTCAGCA-3'	3'-UTR
HDAC1 AS2	人 HDAC1	U50079	1565-1584	5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'	3'-UTR
HDAC1 MM	人 HDAC1	U50079	1585-1604	5'-GTTAGGTGAGGCACTGAGGA-3'	3'-UTR
HDAC2 AS	人 HDAC2	U31814	1643-1622	5'-GCTGAGCTGTTCTGATTGG-3'	3'-UTR
HDAC2 MM	人 HDAC2	U31814	1643-1622	5'-CGTGAGCACTTCTCATTTCC-3'	3'-UTR
HDAC3 AS	人 HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-CGCTTTCCCTTGTGTCATTGACA-3'	3'-UTR
HDAC3 MM	人 HDAC3	AF039703	1276-1295	5'-GCCCTTTCCTACTCATTTGTGT-3'	3'-UTR
HDAC4 AS1	人 HDAC4	AB006626	514-33	5-GCTGCCTGCCGTGCCACCCC-3'	5'-UTR
HDAC4 MM1	人 HDAC4	AB006626	514-33	5'-CGTGCCCTGCGCTGCCACCGG-3'	5'-UTR
HDAC4 AS2	人 HDAC4	AB006626	7710-29	5'-TACAGTCCATGCAACCTCCA-3'	3'-UTR
HDAC4 MM4	人 HDAC4	AB006626	7710-29	5'-ATCAGTCCAACCAACCTCGT-3'	3'-UTR
HDAC5 AS	人 HDAC5	AF039691	2663-2682	5'-CTTCGGTCTCACCTGCTTGG-3'	3'-UTR
HDAC6 AS	人 HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-CAGGCTGGAATGAGCTACAG-3'	3'-UTR
HDAC6 MM	人 HDAC6	AJ011972	3791-3810	5'-GACGCTGCAATCAGGTAGAC-3'	3'-UTR
HDAC7 AS	人 HDAC7	AF239243	2896-2915	5'-CTTCAGCCAGGATGCCACA-3'	3'-UTR
HDAC8 AS1	人 HDAC8	AF230097	51-70	5'-CTCCGGCTCCTCCATCTTCC-3'	5'-UTR
HDAC8 AS2	人 HDAC8	AF230097	1328-1347	5'-AGCCAGCTGCCACTTGATGC-3'	3'-UTR

[0399] 下列实施例是为了进一步举例说明本发明的一些优选实施方案,并不是为了限制本发明的范围。

实施例

[0400]



[0401]

实施例 1

[0402] 4-[[4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基]-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺 (化合物 8)

[0403] 步骤 1: 4-[(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (化合物 3)

[0404] 在 -78 °C、氮气氛围下, 向氰尿酰氯 1 (8.23g, 44.63mmol) 在无水 THF (100mL) 内的搅拌着的溶液中加入 4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯·HCl 2 (10.00g, 49.59mmol) 在无水 THF (50mL) 中的悬浮液, 然后加入 *i*-Pr₂NEt (19.00mL, 109.10mmol)。30 分钟后, 将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH₄Cl、

H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/CH₂Cl₂:5/95),获得了本标题化合物 3 (12.12g, 38.70mmol, 87% 产率),为浅黄色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): AB 系统 ($\delta_A = 8.04$, $\delta_B = 7.38$, $J = 8.5\text{Hz}$, 4H), 6.54 (bt, 1H), 4.76 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[0405]

途径 A

[0406] 步骤 2: 4-[(4-氨基-6-氯-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (化合物 4)

[0407] 在 150mL 密封烧瓶内,将 3 (6.00g, 19.16mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (60mL) 中的溶液于室温搅拌,用 NH₃ 气饱和 5 分钟,温热至 70℃ 并保持 6 小时。让该反应混合物冷却至室温,将使用 NH₃ 气的饱和步骤在室温重复进行 5 分钟,将该反应混合物再次温热至 70℃ 并保持 18 小时。然后让该反应混合物冷却至室温,倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/CH₂Cl₂:30/70),获得了本标题化合物 4 (5.16g, 17.57mmol, 91% 产率),为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): AB 系统 ($\delta_A = 8.01$, $\delta_B = 7.35$, $J = 8.1\text{Hz}$, 4H), 5.79 (bs, 1H), 5.40-5.20 (m, 2H), 4.72-4.63 (m, 2H), 3.91 (s, 3H)。

[0408]

途径 B

[0409] 步骤 2: 4-[(4-氯-6-(2-茛满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (化合物 5)

[0410] 在室温、氮气氛围下,向 3 (3.00g, 9.58mmol) 在无水 THF (50mL) 内的搅拌着的溶液中分别加入 i-Pr₂NEt (8.34mL, 47.90mmol) 和 2-氨基茛满·HCl (1.95g, 11.50mmol) 或 R¹R²NH (1.2 当量)。18 小时后,将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩,获得了本标题化合物 5 (4.06g, 9.91mmol, 定量产率),为白色粉末。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 8.06-7.94 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.41 和 6.05 (2bt, 1H), 5.68-5.44 (m, 1H), 4.92-4.54 (m, 3H), 3.92 (bs, 3H), 3.41-3.12 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H)。

[0411] 步骤 3: 4-[(4-氨基-6-(2-茛满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (化合物 6)

[0412] 用 NH₃ 气胺化的一般方法:

[0413] 在 150mL 密封烧瓶内,将 5 (3.90g, 9.51mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (80mL) 中的溶液于室温搅拌,用 NH₃ 气饱和 5 分钟,温热至 140℃ 并保持 6 小时。让该反应混合物冷却至室温,将使用 NH₃ 气的饱和步骤在室温重复进行 5 分钟,将该反应混合物再次温热至 140℃ 并保持 18。然后让该反应混合物冷却至室温,倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (MeOH/CH₂Cl₂:3/97),获得了本标题化合物 6 (3.50g, 8.96mmol, 94% 产率),为浅黄色粘性固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (bd, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 4H), 5.50-5.00 (m, 2H), 4.90-4.55 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H)。 ¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ (ppm):

166.88, 167.35, 166.07, 144.77, 141.07, 129.82, 128.93, 127.01, 126.61, 124.70, 52.06, 51.80, 44.25, 40.16. HRMS (计算值): 390.1804, (实测值): 390.1800。

[0414] 途径 A 和 B, 步骤 3, 使用伯胺和 / 或仲胺的一般方法:

[0415] 在 50-75mL 密封烧瓶内, 将 4 (500mg, 1.70mmol, 1 当量)、i-Pr₂NEt (1.48mL, 8.51mmol, 5 当量) 和 R¹R²NH 或 R³R⁴NH (1.5-3 当量) 在无水 THF 或 1,4-二噁烷 (20-30mL) 中的搅拌着的溶液温热至 120-140°C, 并保持 15-24 小时。然后让该反应混合物冷却至室温, 倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物, 获得了本标题化合物。

[0416] 步骤 4: 4-[(4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸 (化合物 7)

[0417] 在室温, 向 6 (2.07g, 5.30mmol) 在 THF (50mL) 内的搅拌着的溶液中加入 LiOH·H₂O (334mg, 7.96mmol) 在水 (25mL) 中的溶液。18 小时后, 将该反应混合物在水中稀释, 用 1N HCl 酸化直至 pH 5-6 以获得白色沉淀。1 小时后, 将该悬浮液过滤, 用水将滤饼充分洗涤, 并干燥, 获得了本标题化合物 7 (1.73g, 4.60mmol, 87% 产率), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ (ppm): 8.05 (bd, J = 8.1Hz, 2H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 4H), 5.90-5.65 (m, 2H), 4.85-4.60 (m, 4H), 3.40-2.80 (m, 4H). HRMS (计算值): 376.1648, (实测值): 376.1651。

[0418] 步骤 5: 4-[(4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基)-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺 (化合物 8)

[0419] 在室温、氮气氛围下, 向 7 (200mg, 0.53mmol) 在无水 DMF (5mL) 内的搅拌着的溶液中分别加入 Et₃N (74 μL, 0.53mmol) 和 BOP 试剂 (282mg, 0.64mmol)。40 分钟后, 滴加 1,2-苯二胺 (64mg, 0.58mmol)、Et₃N (222 μL, 1.59mmol) 在无水 DMF (2mL) 中的溶液。1.5 小时后, 将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (MeOH/CH₂Cl₂: 2/98 → 5/95), 获得了本标题化合物 8 (155mg, 0.33mmol, 63% 产率), 为浅黄色泡沫状物。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ (ppm): 9.04 (bs, 1H), 7.96 (bd, J = 8.0Hz, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.99 (ddd, J = 8.0Hz, 7.5Hz, 1.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 7.5Hz, 1.4Hz, 1H), 6.60-5.49 (m, 4H), 4.80-4.50 (m, 4H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 2H)。

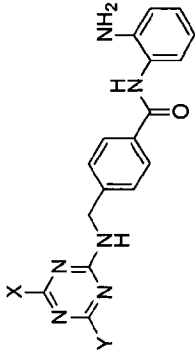
[0420] 实施例 2-28

[0421] 实施例 2-28 描述了使用制备实施例 1 的化合物 8 所述的相同方法制备化合物 9-35。特征数据列在表 2a 和 2b 中。

[0422]

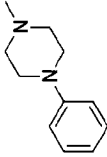
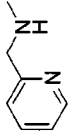
表 2a

在实施例 2—28 中制得的化合物的特征

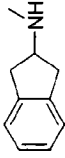
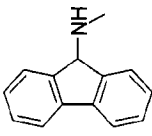


Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
2	9		NH ₂	4-[(4-氨基-6-吗啉-4-基-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基)-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (dt, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.62 (m, 10H).	1A
3	10		NH ₂	4-{[4-氨基-6-(1-茚满基-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基)-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.37-7.10 (m, 5H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.65-5.55 (m, 5H), 4.75-4.60 (m, 3H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H). HRMS (计算值): 466.2229, (实测值): 466.2225	1A

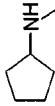
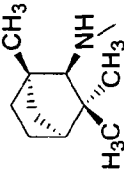
[0423]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
4	11		NH ₂	N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-氨基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.05-9.00 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (s), 7.84 (d, J = 8.0 Hz), 7.72 (d, J = 8.2 Hz), 7.58-7.40 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.12-7.05 (m), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 5.78-5.60 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.14 (s, 4H). HRMS (计算值): 477.2389 [M ⁺ - NH ₄], (实测值): 477.2383	1A
5	12		NH ₂	4-{[4-氨基-6-(2-吡啶基-甲基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.08 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.80-7.60 (m, 1H), 7.55-7.15 (m, 5H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 5.84 (bs, 2H), 4.75-4.60 (m, 4H). HRMS (计算值): 441.2025, (实测值): 441.2029	1A

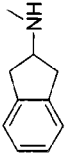
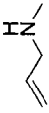
[0424]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
6	13			4-{[4,6-二-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-二噻-2-基氨基]-1-甲基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.08 (bs, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.34 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 8H), 7.04 (td, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.65-5.90 (m, 3H), 4.90-4.58 (m, 6H), 3.40-2.80 (m, 4H). HRMS (计算值): 582.2855, (实测值): 582.2838	1B
7	14		NH ₂	4-{[4-氨基-6-(9H-茚-9-基氨基)-[1,3,5]三噻-2-基氨基]-1-甲基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.05-9.00 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63-7.20 (m, 9H), 7.00 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.50-5.50 (m, 6H), 4.75-4.55 (m, 3H). HRMS (计算值): 514.2229, (实测值): 514.2232	1B
8	15		NH ₂	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氨基-6-哌啶-1-基-[1,3,5]-二噻-2-基氨基)-1-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.96 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.47 (bs, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (bs, 2H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H).	1A

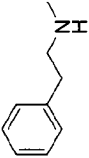
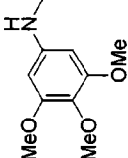
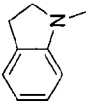
[0425]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
9	16		NH ₂	4-[(4-氨基-6-环戊基-氨基-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基)-苯基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.97 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.10 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 4.90 (bs, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H) 3.88 (bs, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H).	1A
10	17		NH ₂	(1R)-4-{{[4-氨基-6-(2-外-苄基-氨基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-氨基]-2-氨基-苯基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.08 (bs, 1H), AB 系统(δ _A = 8.00, δ _B = 7.51, J = 8.0 Hz, 4H), 7.33 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0 Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.60-6.28 (m, 1H), 5.80-5.20 (m, 3H), 4.67 (bs, 4H), 3.87 (bd, J = 9.1 Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.34-1.00 (m including 2 s, 8H), 0.84 (s, 3H). HRMS (计算值): 486.2855, (实测值): 486.2844	1A

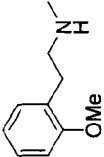
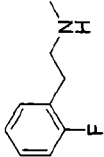
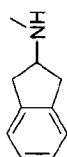
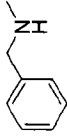
[0426]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
11	18			4-([4-烯丙基-氨基-6-(2-茛满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基]氨基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.00 (bd, J = 7.4 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.34 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 4H), 7.04 (td, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.60-5.70 (m, 3H), 5.26-5.00 (m, 2H), 4.86-4.54 (m, 4H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.38-3.10 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H). HRMS (计算值): 506.2542, (实测值): 506.2533	1B
12	19			4-([4-环丙基-氨基-6-(2-茛满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基]氨基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.00 (bd, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.67-5.80 (m, 2H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.40-3.10 (m, 2H), 3.05-2.70 (m, 3H), 0.75-0.43 (m, 4H). HRMS (计算值): 506.2542, (实测值): 506.2548	1B

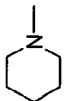
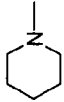
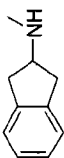
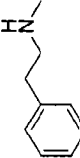
[0427]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
13	20		NH ₂	4-[(4-氨基-6-苯乙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-苯基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.35-7.10 (m, 6H), 6.99 (td, J = 8.0 Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.62-5.40 (m, 5H), 4.75-4.45 (m, 3H), 3.59-3.45 (m, 2H), 2.95-2.70 (m, 2H). HRMS (计算值): 454.2229, (实测值): 454.2235	1A
14	21		NH ₂	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氨基-6-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃ /MeOD) δ (ppm): 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 4H), 4.61 (bs, 2H), 3.58-3.52 (m, 9H).	1B
15	22		NH ₂	4-[(4-氨基-6-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-苯基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃ /MeOD) δ (ppm): 8.06 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.84-6.71 (m, 3H), 4.61 (bs, 2H), 4.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H).	1B

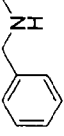
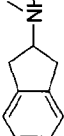
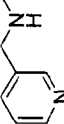
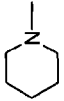
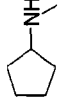
[0428]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
16	23		NH ₂	4-({4-氨基-6-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21-6.70 (m, 6H), 6.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.60-5.70 (m, 5H), 4.75-4.55 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H). HRMS (计算值): 484.2335, (实测值): 484.2331	1A
17	24		NH ₂	4-({4-氨基-6-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 2H), 7.17-6.95 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50-5.60 (m, 5H), 4.75-4.55 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H). HRMS (计算值): 472.2135, (实测值): 472.2146	1A
18	25			4-({4-苄基-氨基-6-(2-苄基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.06 (bs, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.57-7.12 (m, 12H), 7.04 (td, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (bt, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68-5.90 (m, 3H), 4.84-4.50 (m, 7H), 3.35-3.13 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H). HRMS (计算值): 556.2699, (实测值): 556.2706	1B

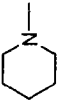
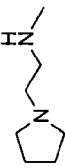
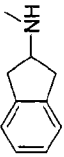
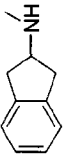
[0429]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
19	26			N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二-哌啶-1-基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.4, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 8H), 1.63-1.53 (m, 12H).	1B
20	27			4-[[6-(2-茚满基-氨基)-4-苄基-氨基-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基]-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 10H), 7.04 (td, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60-5.70 (m, 3H), 4.95-4.50 (m, 5H), 3.70-2.80 (m, 8H). HRMS (计算值): 552.2750 [M ⁺ - NH ₄], (实测值): 552.2746	1B
21	28		NH ₂	4-[[4-苄基-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基]-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.4, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz), 1.63-1.53 (m, 12H).	1A

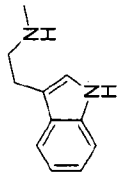
[0430]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
22	29		NH ₂	4-[(4-氨基-6-苄基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-苯基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38-7.15 (m, 6H), 7.00 (td, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.67-6.25 (m, 3H), 5.85-5.55 (m, 3H), 4.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.2 Hz, 2H). HRMS (计算值): 440.2073, (实测值): 440.2078	1A
23	30			4-{[6-(2-苄基氨基)-4-(3-吡啶基)-2-氨基-1-基]-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.20-9.00 (m, 1H), 8.70-8.35 (m, 2H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.85-7.55 (m, 1H), 7.55-7.10 (m, 8H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (bd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (bt, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80-6.00 (m, 3H), 4.84-4.50 (m, 7H), 3.34-3.12 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H). HRMS (计算值): 539.2546 [M ⁺ -NH ₄], (实测值): 539.2533	1B
24	31			N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-哌啶-1-基)-6-吡咯烷-1-基]-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.89 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.83 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (bs, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 10H), 1.46-1.38 (m, 2H).	1B

[0431]

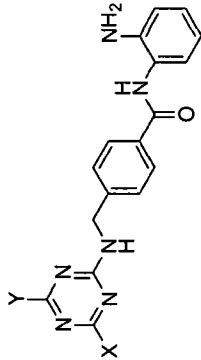
Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
25	32			N-(2-氨基-苯基)-4-{{2-哌啶-1-基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-吡啶-4-基氨基}-基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8.27 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.05 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.62 (bs, 2H), 4.57 (bs, 2H), 3.91 (bs, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 6H).	1B
26	33			4-{{6-(2-苄基-氨基)-4-吗啉-4-基-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基}-甲基}-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.08-7.95 (m, 2H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 4H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55-6.05 (m, 2H), 4.86-4.60 (m, 5H), 3.80-3.56 (m, 8H), 3.38-3.12 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 2H).	1B
27	34			N-(2-氨基-苯基)-4-{{2-哌啶-1-基-6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-吡啶-4-基氨基}-基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.08 (bs, 1H), 8.01 (bd, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.33 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 4H), 7.04 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.65-5.75 (m, 2H), 4.90-4.58 (m, 5H), 3.66-2.34 (m, 16H).	1B

[0432]

Ex.	Cpd	Y	X	名称	特征	Schm
28	35		NH ₂	4-({4-氨基-3-[2-(1H-吡咯-2-基)-乙基]-[1,3,5]三嗪-2-基}氨基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.50-7.22 (m, 4H), 7.18-6.91 (m, 4H), 6.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40-5.90 (m, 3H), 4.75-4.50 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H).	1A

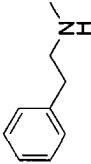
[0433]

表 2b

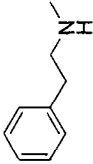
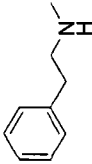


Ex. Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
329 470		NH ₂	4-{[4-氨基-6-(3-苯基-丙基-1-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.35-7.10 (m, 6H), 7.00 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.60-5.40 (m, 6H), 4.62 (s, 2H), 3.35 (dd, J=12.1, 6.9 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H).	1A

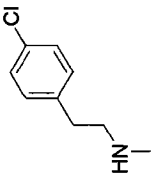
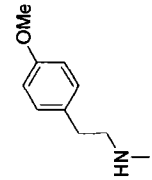
[0434]

Ex.	Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
330	471			N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-环丙基-氨基)-6-苯乙基-氨基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.04 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.35-7.10 (m, 6H), 6.98 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.20-5.50 (m, 3H), 4.80-4.50 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.00-2.60 (m, 2H), 0.80-0.40 (m, 4H).	1B
331	472			N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-环丙基-氨基)-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.06 (bs, 1H), 8.00 (bd, J = 7.1, 2H), 7.50 (bs, 1H), 7.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28-7.07 (m, 4H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.55-5.70 (m, 3H), 4.90-4.50 (m, 5H), 3.40-2.80 (m, 6H), 1.07 (bs, 1H), 0.44 (bs, 2H), 0.23 (bs, 2H).	1B

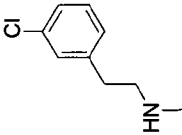
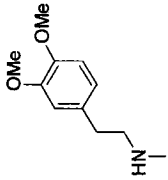
[0435]

Ex.	Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
332	473		<i>n</i> -BuNH	<i>N</i> -(2-氨基-苯基)-4-[(4-正丁基-氨基)-6-苯乙基-氨基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.45-7.05 (m, 8H), 7.08 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.70-5.00 (m, 3H), 4.70-4.50 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.45-1.00 (m, 2H), 1.00-0.8 (m, 3).	1B
333	474		MeOCH ₂ CH ₂ NH	<i>N</i> -(2-氨基-苯基)-4-[(4-(2-甲氧基-乙基-1-氨基)-6-苯乙基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.02 (s), 8.58 (s), 8.40 (dd, J = 7.2, 2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.70-6.90 (m, 7H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 6.76 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 6.67 (td, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.60-5.50 (m, 3H), 4.75-4.55 (m, 4H), 3.65-3.35 (m, 6H), 3.35-3.20 (s, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H).	1B

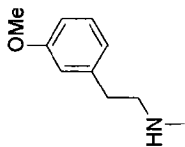
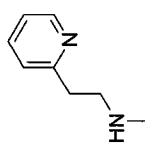
[0436]

Ex.	Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
334	475			N-(2-氨基-苯基)-4-([4-(4-氯-苯基)-乙基-氨基]-6-环丙基-氨基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.28 (s, 4H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.60-5.60 (m, 3H), 4.75-4.50 (m, 4H), 3.65-3.40 (bs, 2H), 2.95-2.65 (m, 2H), 0.75-0.55 (m, 2H), 0.55-0.40 (m, 2H).	1B
335	476			N-(2-氨基-苯基)-4-([6-环丙基-氨基-4-(4-甲氧基-苯乙基-氨基)-基]-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.55-7.72 (m, 4H), 7.55-6.75 (m, 9H), 6.75-5.30 (m, 3H), 4.69 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (bs, 2H), 2.86 (m, 3H), 0.85 (bs, 2H), 0.61 (bs, 2H).	1B

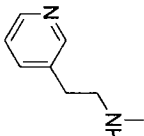
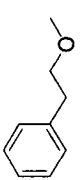
[0437]

Ex. Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
336 477			N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-(3-氯-苯乙基-氨基)-6-环丙基-氨基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60-7.37 (m, 2H), 7.37-7.12 (m, 5H), 6.99 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60-5.60 (m, 3H), 4.75-4.50 (m, 4H), 3.67-3.45 (m, 2H), 3.00-2.67 (m, 3H), 0.75-0.40 (m, 4H).	1B
337 478			N-(2-氨基-苯基)-4-{[6-环丙基-氨基-4-(3,4-二甲氧基-苯乙基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.95-6.72 (m, 4H), 6.67 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.20-5.60 (m, 3H), 4.78-4.52 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.65-3.42 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 3H), 0.72-0.40 (m, 4H).	1B

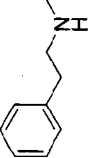
[0438]

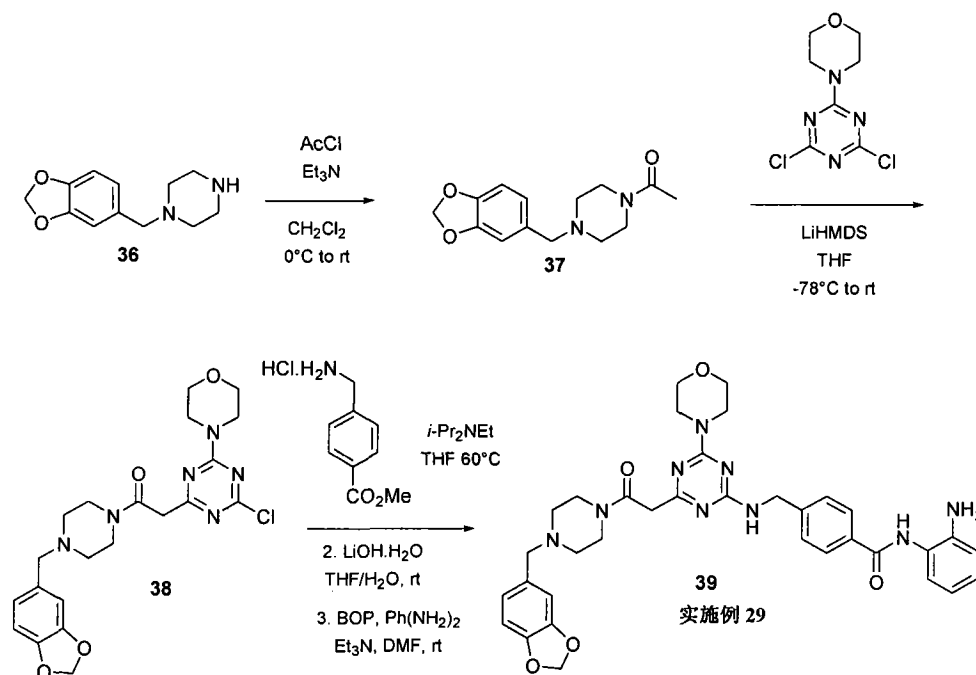
Ex.	Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
338	479			N-(2-氨基-4-基)-苯基-4-基-丙基-氨基-4-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基-甲基}-苯基-甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90-6.70 (m, 4H), 6.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60-5.60 (m, 3H), 4.77-4.50 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.92-2.65 (m, 3H), 0.72-0.42 (m, 4H).	1B
339	480			N-(2-氨基-4-基)-苯基-4-基-丙基-氨基-4-(2-吡啶-2-基)-1-氨基-乙基-1-氨基-4-基-丙基-氨基-4-(3-甲氧基-苯基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基-甲基}-苯基-甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.35-7.08 (m, 3H), 6.99 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.60-5.60 (m, 3H), 4.75-4.50 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 1H), 0.73-0.40 (m, 4H).	1B

[0439]

Ex. Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
340 481			N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-环丙基-氨基)-4-(3-吡啶-2-基-乙基-1-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.20-9.00 (m, 1H), 8.70-8.50 (m, 2H), 8.00和 7.88 (2d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75-7.43 (m, 3H), 7.38-6.67 (m, 5H), 6.22-5.78 (m, 3H), 4.80-4.55 (m, 4H), 3.61 (bs, 2H), 3.20-2.65 (m, 3H), 0.80-0.45 (m, 4H).	1B
341 482			N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-环丙基-氨基)-6-苯乙基-氧基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.00 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-6.35 (m, 2H), 4.75-4.30 (m, 6H), 3.10-2.92 (m, 2H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H).	1, 25

[0440]

Ex.	Cpd	X	Y	名称	特征	Schm
342	483		Me	N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲基-4-苯乙基氨基-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆ + ε) DMSO-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.62 (bs, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80-7.44 (m, 3H), 7.40-7.10 (m, 8H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H), 4.72-4.54 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.21 和 2.13 (2s, 3H).	30
343	484		NH ₂	N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-氨基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.08 (bs, 1H), 8.48-8.36 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63-7.42 (m, 5H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 和 6.25 (2bs, 2H), 4.87 和 4.75 (2d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.65 (bs, 2H).	30



[0443]

实施例 29

[0444] N-(2-氨基-苯基)-4-({4-[2-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-6-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-甲基)-苯甲酰胺(化合物 39)

[0445] 步骤 1: N-乙酰基-1-胡椒基哌嗪(化合物 37)

[0446] 在 0°C, 向 1-胡椒基哌嗪 36 (5.00g, 22.7mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (60mL) 内的搅拌着的溶液中加入 Et_3N (6.33mL, 45.4mmol), 然后加入乙酰氯 (1.94mL, 27.2mmol)。将该反应混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 2 小时。将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 4/96), 获得了本标题化合物 37 (5.52g, 21.11mmol, 93% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.83 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.40 (m, 4H), 2.42 (dt, $J = 5.1\text{Hz}$, 5.1Hz, 4H), 2.06 (s, 3H)。

[0447] 步骤 2: 2-氯-4-吗啉-4-基-6-[2-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-[1,3,5]三嗪(化合物 38)

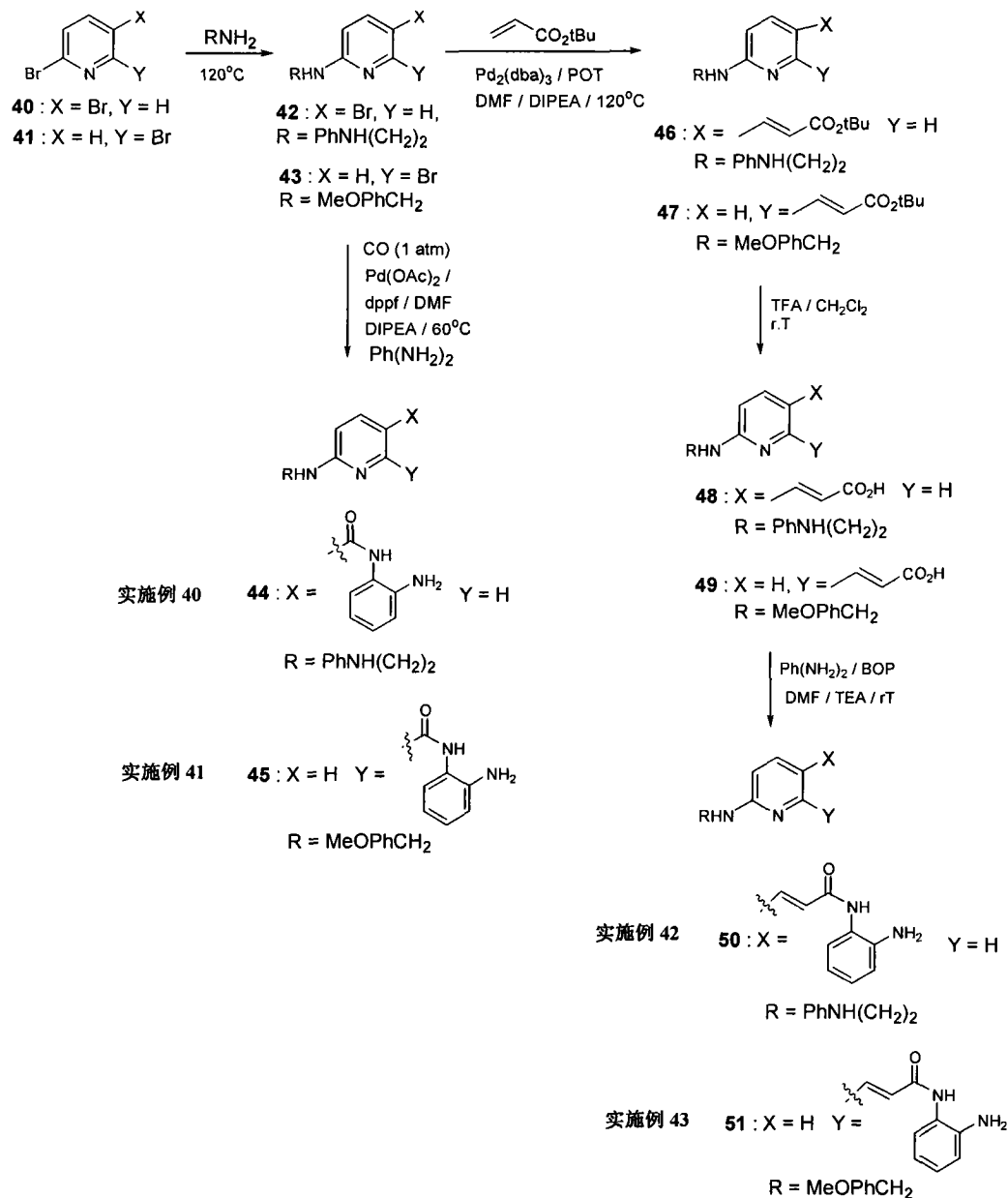
[0448] 在 -78°C, 向 37 (3.00g, 11.4mmol) 在无水 THF (25mL) 内的搅拌着的溶液中缓慢地加入 LiHMDS 的溶液 (11.4mL, 11.4mmol, 1M 在 THF 中的溶液)。将该反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 加入 2,4-二氯-6-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪 (2.69g, 11.4mmol) 在无水 THF (25mL) 中的溶液。将该反应混合物缓慢地温热至室温, 16 小时后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液中止该反应。将 THF 蒸发, 用 AcOEt 稀释残余物。将有机层依次用饱和氯化铵和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 1/99 $\rightarrow$ 3/97), 获得了本标题化合物 38 (4.84g, 10.49mmol, 92% 产率), 为浅黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 (s, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.75-3.43 (m, 16H), 2.42 (m, 4H)。

[0449] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-({4-[2-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-6-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-甲基)-苯

甲酰胺 (化合物 39)

[0450] 本标题化合物 39 是按照与实施例 1 步骤 5 相同的方法制得的。¹HNMR(CDCl₃) δ (ppm) : 7.96 (bs, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.2Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 3H), 6.75-6.68 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.67 (bs, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (bs, 2H), 3.75-3.35 (m, 16H), 2.45-2.30 (m, 4H)。

[0451]



[0452]

实施例 40

[0453] N-(2-氨基苯基)-6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-烟酰胺 (化合物 44)

[0454] 步骤 1: N-(5-溴-吡啶-2-基)-N'-苯基-乙烷-1,2-二胺 (化合物 42)

[0455] 将 2,5-二溴吡啶 40 (2.08g, 8.6mmol) 和苯基-1,2-乙基二胺 (1.98g, 14.6mmol, 1.7 当量) 的混合物在 120°C 于氮气氛下搅拌 6 小时。冷却至室温后, 将该固体混合物在研钵中研磨, 溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中, 用饱和 NaHCO₃ (2x50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。经由短色谱柱 (硅胶, 洗脱用 50% 乙醚在己烷中的混合物) 纯化后, 获得了浅黄色

固体 42 (1.75g, 6.01mmol, 70% 产率)。¹³C NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ (ppm): 158.6, 149.6, 148.8, 139.9, 129.8, 117.1, 113.1, 110.8, 106.6, 43.9, 41.5. LMRS = 294.0 (M+1)。

[0456] 步骤 2: N-(2-氨基苯基)-6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-烟酰胺 (化合物 44)

[0457] 将 5-溴-2-N-烷基-2-氨基吡啶 42 (352mg, 1.2mmol)、1,2-苯二胺 (3.95mmol, 3.3 当量)、Pd(OAc)₂ (0.31mmol, 26% mol) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁 (124mg, 0.22mmol) 的混合物悬浮在脱气的 DMF (3mL) 中, 用二异丙基乙基胺 (0.9mL, 5.2mmol) 处理, 用 CO 冲洗该系统。将该反应混合物温热至 60°C, 在该温度下于 CO (气囊) 下搅拌 18 小时。将 DMF 真空蒸发后, 经由色谱柱纯化残余物 (硅胶, 洗脱用 3% -6% 甲醇在二氯甲烷中的混合物), 获得了 258mg (0.74mmol, 62% 产率) 氨基 N-酰苯胺 (aminoanilide) 44。¹H-NMR (CD₃OD-d₄) δ (ppm): 8.67 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9Hz, 2.5Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7Hz, 1.1Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 7.7Hz, 4.4Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.7Hz, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.87 (bs, 4H), 3.60 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.3Hz, 2H)。

[0458] 实施例 41

[0459] N-(2-氨基-苯基)-6-(4-甲氧基-苄基氨基)-烟酰胺 (化合物 45)

[0460] 步骤 1: N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲氧基苄基胺 (化合物 43)

[0461] 2,6-二溴吡啶 41 (6.03mmol, 2 当量) 和对甲氧基苄基胺 (413mg, 3.01mmol) 的混合物在 120°C 于氮气氛围下搅拌 6 小时。如上所述进行后处理, 并经由硅胶垫纯化 (洗脱用 50% 乙醚在己烷中的混合物), 获得了浅黄色固体 43 (773mg, 2.60mmol, 87% 产率)。¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.1, 139.7, 132.1, 130.5, 128.9, 127.2, 116.2, 114.3, 104.8, 55.4, 46.0. LMRS = 295.0 (M+1)。

[0462] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-6-(4-甲氧基-苄基氨基)-烟酰胺 (化合物 45)

[0463] 按照实施例 40 步骤 2 中描述的方法, 但是用 43 代替 42, 以 61% 的产率获得了本标题化合物 45。

[0464] 实施例 42

[0465] N-(2-氨基苯基)-3-[6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酸 (化合物 50)

[0466] 步骤 2: 3-[6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酸叔丁酯 (化合物 46)

[0467] 在 50mL 烧瓶内, 将 42 (308mg, 1.05mmol)、丙烯酸叔丁酯 (0.8mL, 5.5mmol)、二异丙基乙基胺 (0.8mL, 4.6mmol)、三邻甲苯基膦 (POT, 192mg, 0.63mmol)、Pd₂(dba)₃ (73mg, 0.08mmol) 在无水 DMF (4mL) 中的混合物在 120°C (预热的油浴) 于氮气氛围下搅拌 2 小时。除去 DMF 后, 通过色谱法纯化残余粗产物 (硅胶柱, 50% 乙醚在己烷中的混合物), 获得了 316mg 的 46 (88% 产率)。¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.6, 159.3, 149.6, 147.8, 140.7, 134.9, 129.1, 119.8, 117.3, 115.9, 112.6, 107.8, 80.0, 43.5, 40.9, 28.1. LRMS = 340.3 (M+1)。

[0468] 步骤 3: 3-[6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酸 (化合物 48)

[0469] 将酯 46 (0.93mmol) 溶解在 40% TFA 在二氯甲烷中的溶液 (10mL) 中, 将该溶液在室温搅拌过夜。通过与乙腈 (3x10mL) 真空蒸馏来除去溶剂, 在高度真空下贮存 6 小时。所

得固体残余物 48 不用进一步纯化直接用于下一反应。LRMS = 284.1 (M+1)。

[0470] 步骤 4 :N-(2-氨基苯基)-3-[6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酸酰胺 (化合物 50)

[0471] 将酸 48 (0.93mmol)、BOP (495mg, 1.12mmol) 和 1,2-苯二胺 (124mg, 1.15mmol) 的混合物溶解在无水乙腈 (4mL) 中, 用三乙胺 (0.8mL, 5.7mmol) 处理。将所得溶液在室温于氮气氛下搅拌 16 小时。真空浓缩后, 粗产物经由色谱柱纯化 (5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物), 然后从氯仿中重结晶, 获得了 50 (247mg, 71% 产率)。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 9.25 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.24 (t, J = 1.0Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 8.0Hz, 0.4Hz, 1H), 6.57 (m, 6H), 5.20 (bs, 1H), 3.48 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.21 (t, J = 6.3Hz, 2H)。

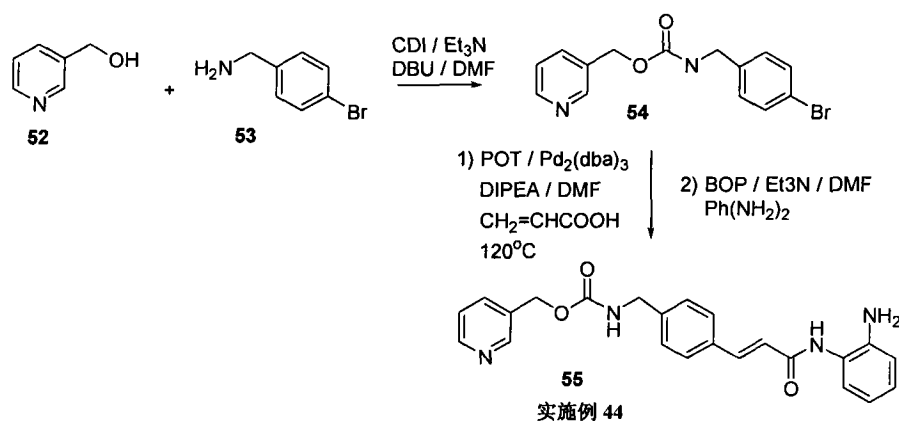
[0472] 实施例 43

[0473] N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-吡啶-2-基]-丙烯酸酰胺 (化合物 51)

[0474] 步骤 2 :N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-吡啶-2-基]-丙烯酸酰胺 (化合物 51)

[0475] 按照实施例 42 步骤 2、3、4 中描述的方法, 但是用 43 代替 42, 以 50% 的产率 (2 步的产率) 获得了本标题化合物 51。¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.60 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.43 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.17 (d, J = 15.1Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 6.41 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H)。

[0476]



[0477] 实施例 44

[0478] 4-[2-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-乙烯基]-苄基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯 (化合物 55)

[0479] 步骤 1 : (4-溴-苄基)-氨基甲酸吡啶-3-基-甲基酯 (化合物 54)

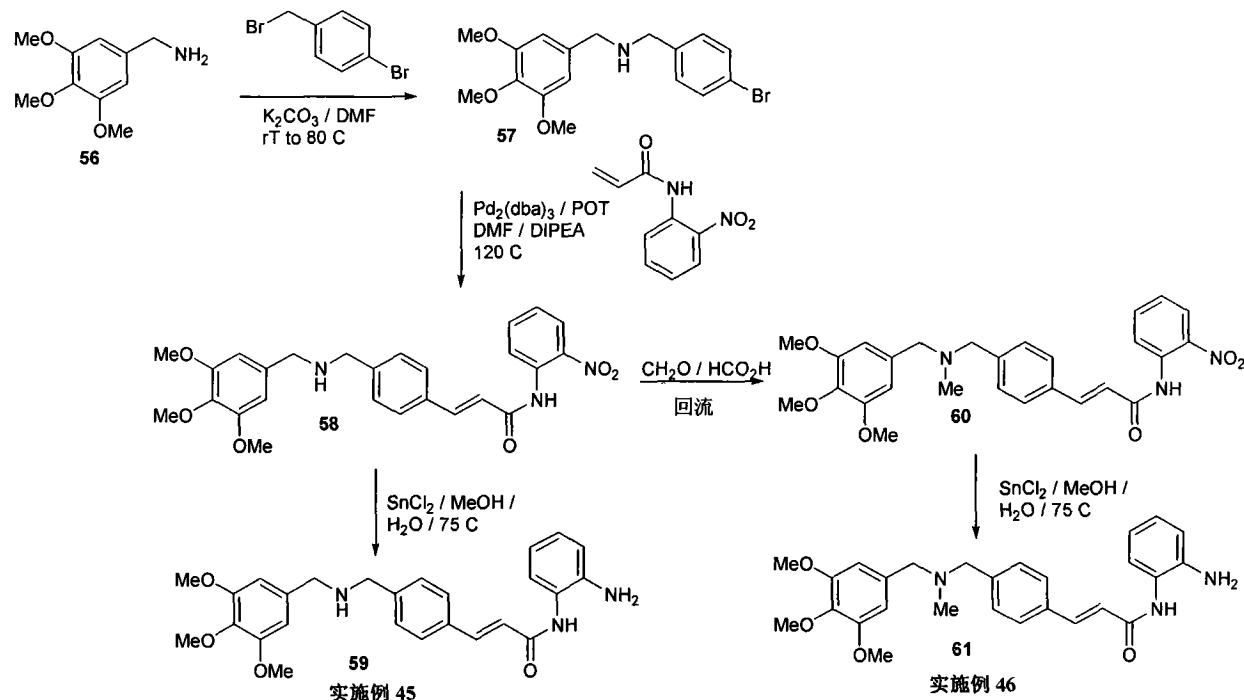
[0480] 在室温将 4-溴苄基胺 HCl (3.0g, 13.4mmol) 溶解在 DMF (60mL) 中, 然后用 10 分钟滴加 Et₃N (4.13mL, 29.7mmol), 获得了浑浊溶液。向该溶液中加入 DBU (2.42mL, 16.2mmol) 和 1,1'-羰基二咪唑 (2.41g, 14.8mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 用 10 分钟滴加 3-吡啶基甲醇 (1.44mL, 14.8mmol)。将所得反应混合物搅拌过夜, 然后减压浓缩。将所得残余物用乙

醚/EtOAc (9 : 1) 稀释,然后用 H₂O 洗涤。用 Na₂SO₄ 将有机层干燥,过滤,然后浓缩,获得了粗产物,将其从 EtOAc 中重结晶,获得了 2.55g 产物 54 (59% 产率, LRMS = 323 (M+1))。

[0481] 步骤 2 : 4-[2-(2-氨基-苄基氨基甲酰基)-乙烯基]-苄基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯 (化合物 55)

[0482] 按照实施例 42 步骤 2、3 的方法,但是用 54 代替 42,用丙烯酸代替丙烯酸叔丁酯,以 20% 的总产率获得了本标题化合物 55。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ (ppm) : 10.03 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.69Hz, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.31 (d, J = 7.69Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.14Hz, J = 7Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 7.1Hz, J = 7Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.93 (bs, 2H)。

[0483]



[0484]

实施例 45

[0485] N-(2-氨基苄基)-3-{4-[(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙烯酰胺 (化合物 59)

[0486] 步骤 1 : (4-溴-苄基)-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-胺 (化合物 57)

[0487] 向 K₂CO₃ (522mg, 3.77mmol) 在无水 DMF 内的搅拌着的悬浮液中加入 3,4,5-三甲氧基苄基胺 (1.10mL, 6.44mmol, 2.2 当量), 然后加入对溴苄基溴 (0.73g, 2.91mmol) 在无水 DMF (8mL) 中的溶液。将该混合物在氮气氛、黑暗条件下于室温搅拌 2 天,用二氯甲烷 (200mL) 稀释,用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余粗产物 (洗脱用 5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物), 获得了 2.59mmol (89% 产率) 二苄基胺 57。¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 152.5, 138.8, 136.1, 135.4, 130.6, 129.2, 119.8, 104.2, 59.9, 55.3, 52.6, 51.7. LRMS = 368.4 (M+1)。

[0488] 步骤 2 : N-(2-硝基-苄基)-3-{4-[(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙烯酰胺 (化合物 58)

[0489] 制备硝基 N-丙烯酰基苄胺

[0490] 在 0℃, 向 2-硝基苯胺 (1.73g, 12.5mmol)、DMAP (321mg, 2.6mmol) 和 2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚 (308mg) 在无水二氯甲烷 (50mL) 内的混合物中加入三乙胺 (10.6mL, 76mmol), 然后加入丙烯酰氯 (3.2mL, 38mmol, 3.0 当量), 将该混合物在室温搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (250mL) 稀释该溶液, 冷却至 0℃, 用饱和 NaHCO₃ 处理过量试剂 (搅拌 1 小时)。然后将有机层洗涤 (5% KHSO₄, 然后是盐水), 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱用 50% 乙醚在己烷中的混合物) 后, 获得了 642mg (3.34mmol, 27% 产率) 所需酰胺。¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.6, 136.0, 135.6, 134.5, 131.3, 128.6, 125.4, 123.1, 121.8. LRMS = 193.2 (M+1)。

[0491] 步骤 3: N-(2-氨基苯基)-3-{4-[(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酸酰胺 (59)

[0492] 将硝基化合物 58 (127mg, 0.27mmol)、SnCl₂ (429mg, 2.26mmol, 8.4 当量) 和 NH₄OAc (445mg) 的混合物悬浮在甲醇 (9.5mL) 和水 (1.5mL) 中, 将该混合物在 70℃ 加热 45 分钟。将该混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用盐水和饱和 NaHCO₃ 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱柱纯化 (洗脱用 5-10% 甲醇在二氯甲烷中的混合物), 获得了 52mg (43% 产率) 59。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 6.8Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.62 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.97 (bs, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 2H)。

[0493] 实施例 46

[0494] N-(2-氨基苯基)-3-(4-{[(3,4,5-三甲氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸酰胺 (化合物 61)

[0495] 步骤 1: 3-{4-{[甲基-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基}-N-(2-硝基-苄基)-丙烯酸酰胺 (化合物 60)

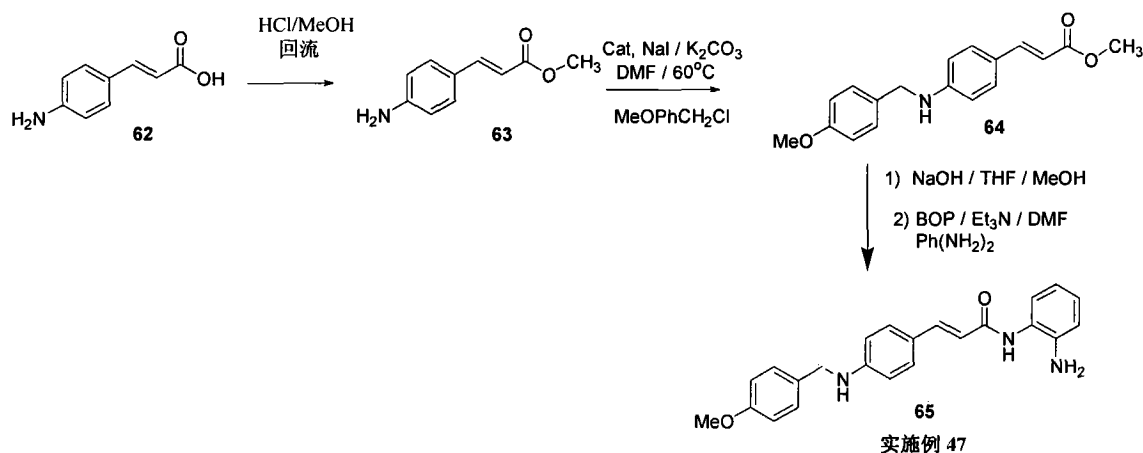
[0496] 将胺 58 (180.2mg, 0.38mmol) 溶解在 88% 的 HCO₂H (6mL) 中, 用过量低聚甲醛 (7.67mmol) 处理, 将该混合物在 70℃ 搅拌 2.5 小时。缓慢地加入饱和 NaHCO₃ 溶液, 用二氯甲烷 (2x75mL) 萃取, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶色谱柱纯化 (洗脱用 3-5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物) 后, 获得了纯的 N-甲基胺 60 (118mg, 63% 产率)。

[0497] ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5, 153.1, 143.5, 142.3, 136.8, 136.1, 136.0, 135.3, 134.9, 132.9, 129.3, 128.2, 125.8, 123.1, 122.2, 120.3, 105.4, 62.2, 61.2, 60.8, 56.0, 42.5. LRMS = 492.5 (M+1)。

[0498] 步骤 2: N-(2-氨基苯基)-3-(4-{[(3,4,5-三甲氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸酰胺 (化合物 61)

[0499] 按照实施例 45 步骤 3 中描述的方法, 但是用硝基化合物 60 代替 58, 以 72% 的产率获得了本标题化合物 61。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.15 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.75 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.57 (m, 2H), 4.83 (bs, 2H), 4.43 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)。

[0500]



[0501]

实施例 47

[0502] N-(2-氨基苯基)-3-{4-(4-甲氧基-苄基氨基)-苯基}-丙烯酸酰胺(化合物 65)

[0503] 步骤 1: 3-(4-氨基-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐(化合物 63)

[0504] 在室温将 4-氨基-肉桂酸(10.41g, 0.052mol)溶解在甲醇(100mL)中。然后加入 HCl 在二噁烷中的溶液(15.6mL, 4N)。将该反应混合物加热回流过夜。将澄清的溶液蒸发至一半体积, 然后在室温静置。通过真空过滤收集所获得的白色悬浮液。将母液再蒸发至四分之一体积, 并冷却至室温。将悬浮液再次过滤。将两次过滤所收集的固体合并, 真空干燥, 获得了 7.16g 的 63(64.3%产率)。LRMS: 178(M+1)。

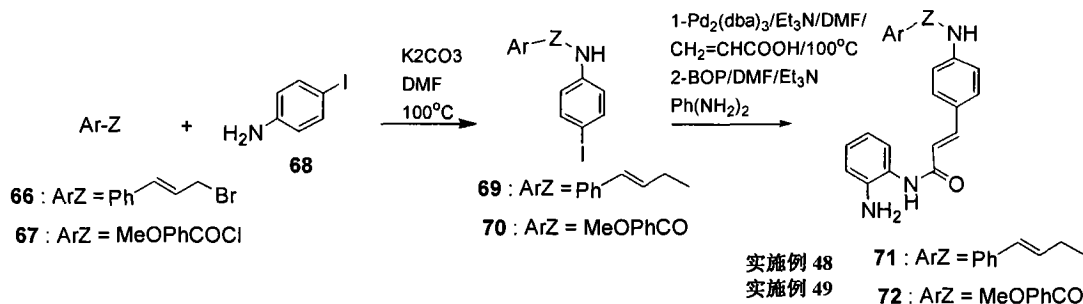
[0505] 步骤 2: 3-{4-(4-甲氧基-苄基氨基)-苯基}-丙烯酸甲酯盐酸盐(化合物 64)

[0506] 向化合物 63(3.57g, 16.7mmol)在 DMF(30mL)内的悬浮液中加入 Et₃N, 10 分钟后, 依次加入 4-甲氧基苄基氯(2.0g, 12.8mmol)、NaI(0.38g, 2.6mmol)和 K₂CO₃(3.53g, 25.5mmol)。将该混合物在 60°C 加热过夜, 蒸发至干。将残余物在饱和 NaHCO₃ 溶液(50mL)与 EtOAc(50mLx3)之间分配。将合并的有机层用盐水洗涤, 然后蒸发至干。通过快速色谱法纯化残余物, 然后从异丙醇中重结晶, 获得了 1.16g 的 64(产率 30.6%, LRMS = 298)和 1.46g 的 63(49%回收产率)。

[0507] 步骤 3: N-(2-氨基苯基)-3-{4-(4-甲氧基-苄基氨基)-苯基}-丙烯酸酰胺(化合物 65)

[0508] 按照实施例 42 步骤 4 中描述的方法, 但是用 64 代替 48, 以 32% 的产率获得了本标题化合物 65。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.15(s, 1H), 7.24-7.38(m, 6H), 6.84-6.90(m, 3H), 6.72(m, 2H), 6.49-6.60(m, 4H), 4.84(s, 2H), 4.22(d, J = 5.77Hz, 2H)。

[0509]



[0510]

实施例 48

[0511] N-(2-氨基-苯基)-3-(4-苯乙烯基氨基-苯基)-丙烯酸酰胺(化合物 71)

[0512] 步骤 1 :N-(4-碘-苯基)-(3-苯基-烯丙基)-胺(化合物 69)

[0513] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是用 68 代替 63,以 70%的产率获得了本标题化合物 69。LRMS = 288(M+1)

[0514] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-3-(4-苯乙烯基氨基-苯基)-丙烯酰胺(71)

[0515] 按照实施例 42 步骤 2、4 中描述的方法,但是用 69 代替 42,用丙烯酸代替丙烯酸叔丁酯,以 60%的总产率获得了本标题化合物 71。¹HNMR:(DMSO-d₆) δ(ppm):9.22(bs,1H),7.45(d,J=6.9Hz,2H),7.39(d,J=9.0Hz,2H),7.34(d,J=7.4Hz,2H),7.26(dt,J=7.4Hz,6.8Hz,2H),6.93(dt,J=7.9Hz,7.1Hz,1H),6.78(d,J=7.9Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,2H),6.63-6.55(m,4H),6.44-6.37(m,1H),4.95(bs,2H),3.95(bs,2H)。

[0516] 实施例 49

[0517] N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(4-甲氧基-苯甲酰胺)]-丙烯酰胺(化合物 72)

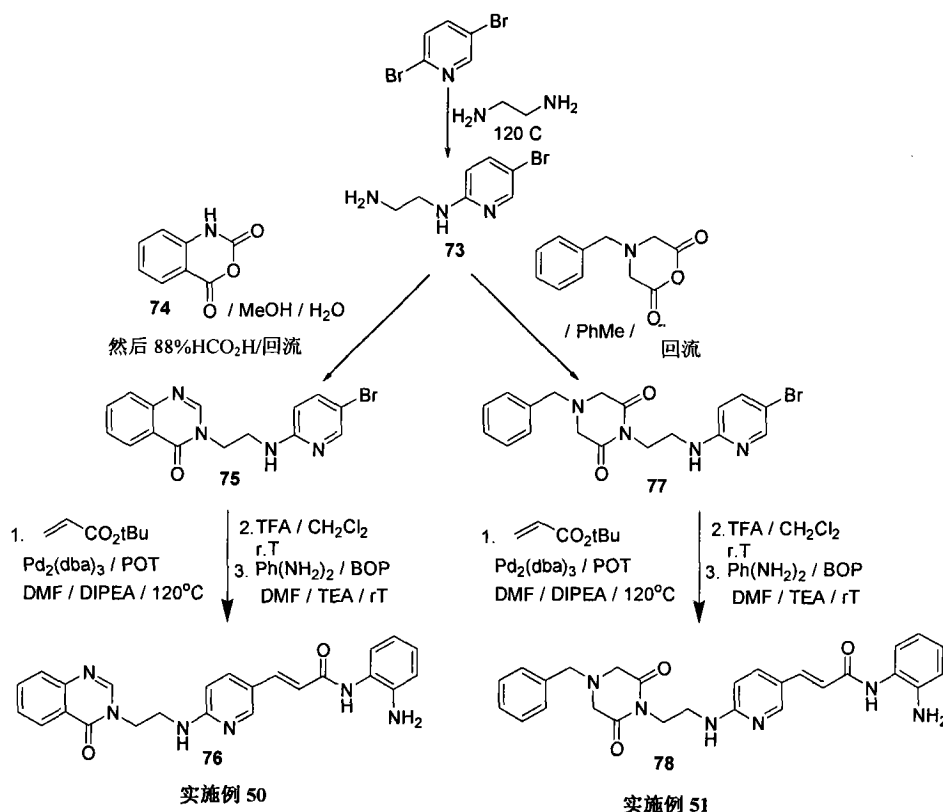
[0518] 步骤 1 :N-(4-碘-苯基)-4-甲氧基-苯甲酰胺(化合物 70)

[0519] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是用 68 代替 63,以 90%的产率获得了本标题化合物 70。LRMS = 354.0(M+1)

[0520] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(4-甲氧基-苯甲酰胺)]-丙烯酰胺(化合物 72)

[0521] 按照实施例 42 步骤 2、4 中描述的方法,但是用 70 代替 42,用丙烯酸代替丙烯酸叔丁酯,以 90%的总产率获得了本标题化合物 72。¹HNMR:(DMSO-d₆) δ(ppm):9.4(bs,1H),7.60(d,J=8.5Hz,1H),7.54-7.45(m,3H),7.87(d,J=7.7Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),6.95-6.77(m,3H),6.62(d,J=7.7Hz,2H),6.08-6.04(m,2H),4.98(bs,2H),3.72(s,3H)。

[0522]



[0523] 实施例 50

[0524] N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酸酰胺(化合物 76)

[0525] 步骤 1: N-(5-溴-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺(化合物 73)

[0526] 按照实施例 40 步骤 1 中描述的方法,但是用 1,2-二氨基乙烷代替烷基胺,以 84% 的产率获得了本标题化合物 73。¹³C NMR(300MHz, CD₃OD): 159.1, 148.7, 140.7, 111.7, 107.2, 44.3, 41.7. LRMS = 218.1 (M+1)

[0527] 步骤 2: 3-[2-(5-溴-吡啶-2-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮(化合物 75)

[0528] 将伯胺 73(1.17g, 5.40mmol) 和衣托酸酐 74(880mg, 5.40mmol) 在甲醇(25mL) 中的悬浮液于 50℃ 搅拌 3 小时,然后浓缩。将所得油状残余物溶解在 88% 甲酸(20mL) 中,回流过夜。除去甲酸后,经由硅胶柱色谱纯化固体残余物(5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物),获得了 1.24g(3.6mmol, 67% 产率) 75。¹³C NMR(300MHz, CDCl₃): 161.6, 156.8, 147.7, 147.6, 147.2, 139.8, 134.5, 127.4, 126.8, 126.3, 121.6, 110.1, 107.0, 46.3, 40.1. LRMS = 347.1 (M+1)。

[0529] 步骤 3: N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酸酰胺(化合物 76)

[0530] 按照实施例 42 步骤 2-4 中描述的方法,但是用 75 代替 42,以 68% 的总产率获得了本标题化合物 76。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm): 9.24(bs, 1H), 8.17(dd, J = 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 8.11(bs, 1H), 8.08(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.82(dt, J = 8.5Hz, 1.4Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.25(t, J = 5.8Hz, 1H), 6.90(dt, J = 15.7Hz, 1H), 6.74(dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 6.58(m, 3H), 4.95(bs, 2H), 4.17(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.68(m, J = 5.2Hz, 2H)。

[0531] 实施例 51

[0532] N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-苄基-2,6-二氧代-哌嗪-1-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酸酰胺(化合物 78)

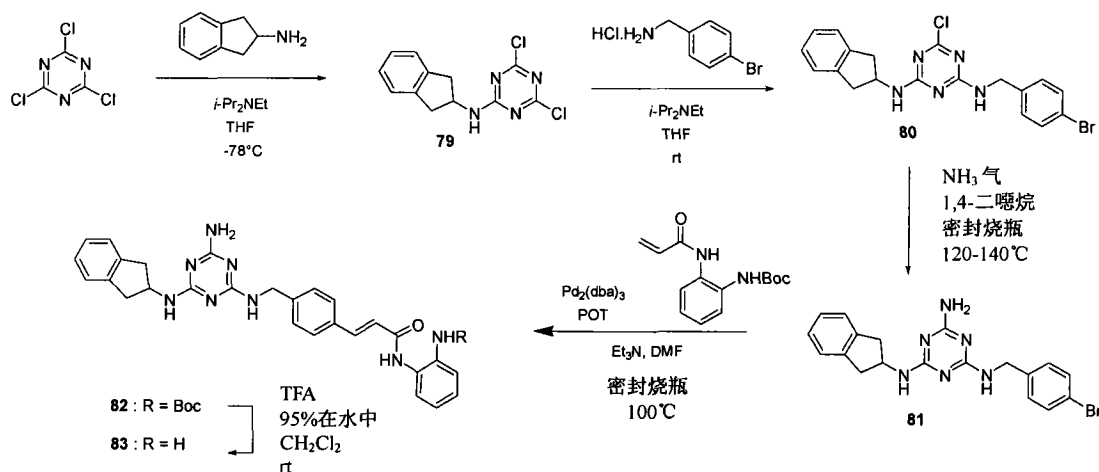
[0533] 步骤 2: 4-苄基-1-[2-(5-溴-吡啶-2-基氨基)-乙基]-哌嗪-2,6-二酮(化合物 77)

[0534] 将苄基亚氨基二乙酸(702mg, 3.15mmol) 和乙酸酐(15mL) 的悬浮液在 120℃ 搅拌 45 分钟。将该反应混合物用无水甲苯稀释,真空浓缩以除去挥发性物质。将残余物溶解在无水甲苯(15mL) 中,经由套管转移到含有胺 73(475mg, 3.2mmol) 的反应烧瓶中。将该混合物在 90℃ 加热 16 小时,浓缩,通过硅胶柱色谱纯化(洗脱用 5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物),获得了 684mg(1.70mmol, 54% 产率) 77。

[0535] 步骤 3: N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-苄基-2,6-二氧代-哌嗪-1-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酸酰胺(化合物 78)

[0536] 按照实施例 42 步骤 2-4 中描述的方法,但是用 77 代替 42,以 60% 的总产率获得了本标题化合物 78。¹H-NMR(CD₃OD-d₄), δ (ppm): 8.09(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.7Hz, 2.1Hz, 1H), 7.53(d, J = 15.6Hz, 1H), 7.29(m, 6H), 7.20(dd, J = 7.8Hz, 1.2Hz, 1H), 7.02(dt, J = 9.0Hz, 1.2Hz, 1H), 6.86(dd, J = 8.1Hz, 1.2Hz, 1H), 6.73(dt, J = 7.5Hz, 1.5Hz, 1H), 6.61(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.50(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.85(bs, 3H), 3.97(t, J = 7.5Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.57(t, J = 7.5Hz, 2H), 3.38(s, 4H)。

[0537]



实施例 52

[0538]

实施例 52

[0539] (E)-4-{{[4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基}-N-(2-氨基-苯基)-肉桂酰胺(化合物 83)}

[0540] 步骤 1: 4,6-二氯-2-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪(化合物 79)

[0541] 在-78℃、氮气氛下,通过套管向氰尿酰氯(13.15g,71.33mmol)在无水 THF(100mL)内的搅拌着的溶液中缓慢地加入 2-氨基茚满(10.00g,75.08mmol)、*i*-Pr₂NEt(14.39mL,82.59mmol)在无水 THF(60mL)中的溶液。50 分钟后,将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱(AcOEt/CH₂Cl₂:2/98→5/95)和共沉淀(AcOEt/己烷)纯化该残余粗产物,获得了本标题化合物 79(18.51g,65.78mmol,92%产率),为米黄色粉末。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ(ppm):7.29-7.18(m,4H),6.02(bd,J=6.3Hz,1H),4.94-4.84(m,1H),3.41(dd,J=16.2,6.9Hz,2H),2.89(dd,J=16.1,4.5Hz,2H)。

[0542] 步骤 2: 2-(4-溴-苄基-氨基)-4-氯-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪(化合物 80)

[0543] 在室温、氮气氛下,向 79(2.68g,9.52mmol)在无水 THF(50mL)内的搅拌着的溶液中分别加入 *i*-Pr₂NEt(4.79mL,27.53mmol)和 4-溴苄基胺·HCl(2.45g,11.01mmol)。17 小时后,将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物(AcOEt/CH₂Cl₂:3/97→5/95),获得了本标题化合物 80(4.00g,9.29mmol,97%产率),为白色粉末。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ(ppm):旋转异构体混合物,7.52-7.42(m,2H),7.26-7.11(m,6H),6.51 和 6.12(2m,1H),5.72-5.46(m,1H),4.94-4.64(m,1H),4.62-4.46(m,2H),3.43-3.16(m,2H),2.92-2.74(m,2H)。

[0544] 步骤 3: 4-氨基-2-(4-溴-苄基-氨基)-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪(化合物 81)

[0545] 在 75mL 密封烧瓶内,将 80(2.05g,4.76mmol)在无水 1,4-二噁烷(60mL)中的溶液于室温搅拌,用 NH₃ 气饱和 5 分钟,温热至 140℃并保持 18 小时。让该反应混合物冷却至

室温,将使用 NH_3 气的饱和步骤重复进行 5 分钟,将该反应混合物再次温热至 140°C 并保持 24 小时。然后让该反应混合物冷却至室温,倒入 1N HCl 内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:5/95),获得了本标题化合物 81 (1.96g, 4.76mmol, 定量产率),为无色泡沫状物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.25–7.12 (m, 6H), 5.70–5.10 (m, 2H), 5.00–4.65 (m, 3H), 4.52 (bs, 2H), 3.40–3.10 (m, 2H), 2.90–2.65 (m, 2H)。

[0546] 步骤 4: (E)-4-([4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基)-N-[2-(N-叔丁氧基羰基)-氨基-苯基]-肉桂酰胺 (化合物 82)

[0547] 制备 N-[2-(N-叔丁氧基羰基)-氨基-苯基]-丙烯酰胺

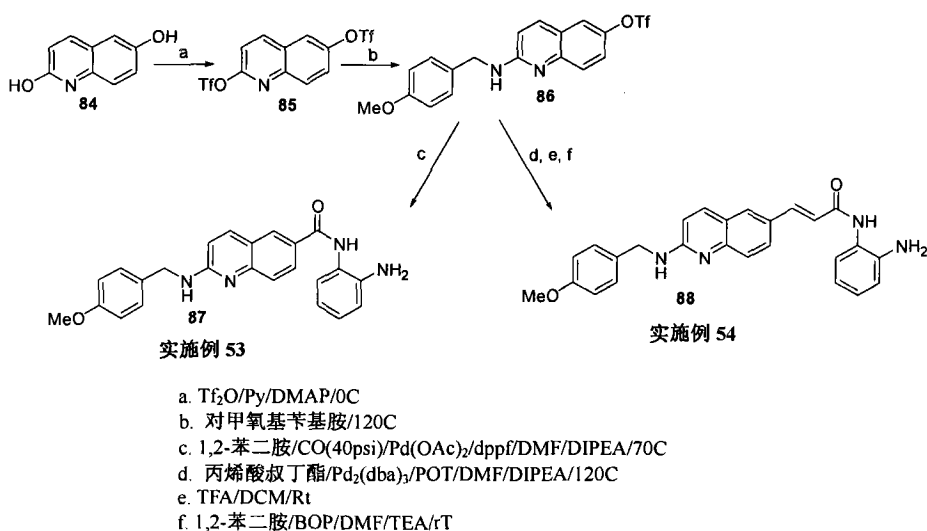
[0548] 按照实施例 45 步骤 2 中描述的方法,但是用硝基化合物 2-(N-叔丁氧基羰基)-氨基-苯胺代替 2-硝基苯胺,以 77% 的产率获得了本标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (bs, 1H), 7.60–7.45 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 1H), 7.20–7.05 (m, 2H), 6.98 (bs, 1H), 6.41 (dd, $J = 17.0\text{Hz}$, 1.1Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.9\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.2\text{Hz}$, 1.4Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[0549] 在 50mL 密封烧瓶内,将 81 (300mg, 0.73mmol)、丙烯酰胺 (230mg, 0.88mmol)、 Et_3N (407 μL , 2.92mmol)、三邻甲苯基膦 (POT, 13mg, 0.04mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.02mmol) 在无水 DMF (10mL) 中的溶液于室温搅拌,用氮气饱和 15 分钟,温热至 100°C 并保持 15 小时。然后让该反应混合物冷却至室温,倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:2/98 $\rightarrow$ 5/95),获得了本标题化合物 82 (240mg, 0.41mmol, 56% 产率),为米黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (bs, 1H), 7.71 (bd, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.62–7.05 (m, 13H), 6.54 (bd, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 5.95–4.90 (m, 4H), 4.85–4.48 (m, 3H), 3.40–3.14 (m, 2H), 2.90–2.70 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0550] 步骤 5: (E)-4-([4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基]-甲基)-N-(2-氨基-苯基)-肉桂酰胺 (化合物 83)

[0551] 在室温,向 82 (230mg, 0.39mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 内的搅拌着的溶液中加入 TFA (1mL, 95% 水溶液)。18 小时后,将该反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NaHCO_3 、 H_2O 和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:5/95),获得了本标题化合物 83 (170mg, 0.35mmol, 89% 产率),为黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm): 8.87 (bs, 1H), 7.69 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.59 (bd, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.49–7.34 (m, 3H), 7.28–7.11 (m, 4H), 7.05–6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.0$, 1.4Hz, 1H), 6.69 (td, $J = 7.6$, 1.4Hz, 1H), 6.65–5.50 (m, 4H), 4.83–4.53 (m, 5H), 3.34–3.11 (m, 2H), 2.98–2.80 (m, 2H)。

[0552]



[0553]

实施例 53

[0554] N-(2-氨基苯基)-2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-基-酰胺(化合物 87)

[0555] 步骤 1: 2,6-二(三氟甲磺酰氧基)-喹啉(化合物 85):

[0556] 将 2,6-二羟基喹啉 84 (1.254g, 7.78mmol) 和 DMAP (几粒晶体) 在无水吡啶 (15mL) 中的溶液用纯净的三氟甲磺酸酐 (5.2g, 18.4mmol, 1.2 当量) 处理, 在 0°C 搅拌 5 小时。然后将该溶液倒入盐水 / 饱和 NaHCO_3 混合物内, 用二氯甲烷 (2x150mL) 萃取, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化 (30% -50% 乙醚在己烷中的混合物), 获得了 2.58g (6.1mmol, 78% 产率) 85。 ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): 154.5, 147.8, 144.6, 142.0, 131.6, 127.8, 124.9, 119.3, 118.7, 114.9. LRMS = 426.0 (M+1)。

[0557] 步骤 2: N-(2-氨基苯基)-2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-基-酰胺(化合物 87)

[0558] 按照实施例 40 步骤 1、2 中描述的方法, 但是用 85 代替 40, 以 92% 的产率获得了本标题化合物 87。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.1\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.61 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.58 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (bs, 1H)。

[0559]

实施例 54

[0560] N-(2-氨基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-基]-丙烯酸酰胺(化合物 88)

[0561] 步骤 3: N-(2-氨基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-基]-丙烯酸酰胺(化合物 88)

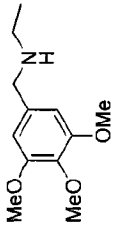
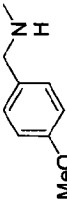
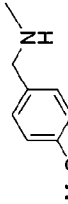
[0562] 按照实施例 42 步骤 1-4 中描述的方法, 但是用 85 代替 40, 以 71% 的总产率获得了本标题化合物 88。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 9.70 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (bs, 2H), 7.94 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 15.7\text{Hz}$, 2.5Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.65 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[0563] 实施例 55-84

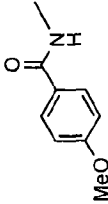
[0564] 实施例 55-84 描述了使用实施例 40-54 中描述的用于制备化合物 44-88 的相同方法来制备化合物 89-118。特征数据列在表 3a-d 中。

[0565]

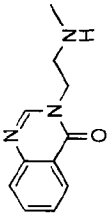
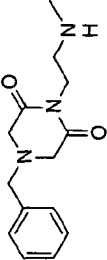
[0566]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应 方案
45	59		C H	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[4-(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-丙基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.25 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (m 1H), 7.02 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.97 (bs, 3H), 3.80 (s, 9H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (s, 2H).	5
46	61b		N	CH	M e	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-甲氧基-2-吡啶基)-丙基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.15 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (m 4H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (m 3H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (m 2H), 4.83 (bs, 2H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).	3
47	65		C H	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[4-(4-甲氧基-2-吡啶基)-丙基]-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 7.24 -7.38 (m, 6H), 6.84-6.90 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 6.49-6.60 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 4.22 (d, J = 5.77 Hz, 2H).	6

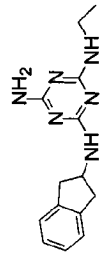
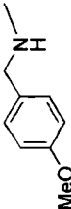
[0567]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
48	71		C H	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-苯基-烯基)-丙基酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (dt, J = 7.4 Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.93 (dt, J = 7.9 Hz, 7.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63-6.55 (m, 4H), 6.44-6.37 (m, 1H), 4.95 (bs, 2H), 3.95 (bs, 2H).	7
49	72		C H	CH	H	N-{4-[2-(2-氨基-苯基)-3-(4-苯基-烯基)-丙基酰胺]-苯基}-4-甲氧基-苯基-丙基酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.4 (bs, 1H), 7.60(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95-6.77 (m, 3H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.08-6.04 (m, 2H), 4.98 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H).	7

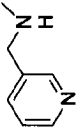
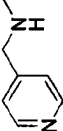
[0568]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
50	76		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.24 (bs, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 8.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 15.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (m, 3H), 4.95 (bs, 2H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (m, J = 5.2 Hz, 2H).	8
51	78		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{6-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> 4), δ (ppm): 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 6H), 7.20 (dd, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.85 (bs, 3H), 3.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 4H).	8

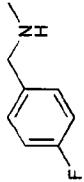
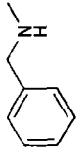
[0569]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
52	83		C H	CH	H	(E)-4-{{4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基氨基}-甲基}-N-(2-氨基-苯基)-肉桂酰胺	¹ H NMR (300 MHz, 丙酮-d ₆) δ (ppm): 8.87 (bs, 1H), 7.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.59 (bd, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.28-7.11 (m, 4H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.65-5.50 (m, 4H), 4.83-4.53 (m, 5H), 3.34-3.11 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 2H).	9
55	89		N	CH	H	N-(2-氨基-3-[[6-(4-甲氧基-苄基)-吡啶-3-基]-丙烯酰基]-苄基)-N-甲基苯胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.24 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (m, 3H), 4.92 (bs, 2H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).	3

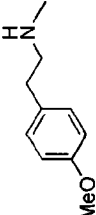
[0570]

实施 例	化合 物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应 方案
56	90		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{6-[(吡啶基)-3-基甲基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> 4), δ (ppm): 8.47 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.59 (bs, 2H).	3
57	91		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{6-[(吡啶基)-4-基甲基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.27 (bs, 1H), 8.48 (dd, J = 1.6 Hz, 4.4, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (m 2H), 7.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.31 (m 3H), 6.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (m 4H), 4.98 (bs, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3

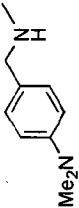
[0571]

实施 例	化合 物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应 方案
58	92		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-氟-苄基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.24 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 6.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.58 (m, 3H), 4.91 (bs, 2H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3
59	93		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-(6-苄基氨基-吡啶-3-基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.24 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.89 (dt, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.58 (m 3H), 4.92 (bs, 2H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3

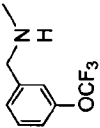
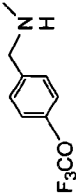
[0572]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
60	94		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(3-氨基-丙基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 8.18 (ds, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.22 (m 7H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (m 3H), 4.92 (bs, 2H), 3.29 (dt, J = 7.7 Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.84 (m, J = 7.7 Hz, 2H).	3
61	95		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (m 3H), 4.92 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 7.3 Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H).	3

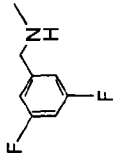
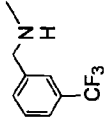
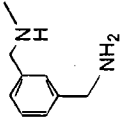
[0573]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
62	96		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-二甲氨基-苄基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.23 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (m 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (m, 3H), 4.91 (bs, 2H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), (bs, 2H).	3
63	97		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(3-咪唑-1-基-丙基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> 4), δ (ppm): 8.09 (bs, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.98 (dt, J = 13.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (dt, J = 9.1 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.08 (m, J = 6.9 Hz, 2H).	3

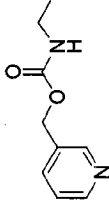
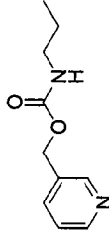
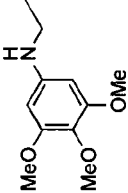
[0574]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
64	98		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(3-氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (丙酮- <i>d</i> 6), δ (ppm): 8.75 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (m, 3H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.65 (bs, 2H).	3
65	99		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (丙酮- <i>d</i> 6), δ (ppm): 8.81 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.49 (d, 2H), J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.73 (m, 3H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.66 (bs, 2H).	3

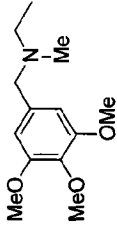
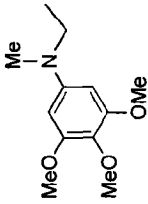
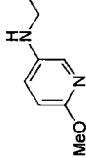
[0575]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
66	100		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(3,5-二氟-苄基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.25 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 9.3 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 2H), 6.90 (dt, J = 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.60 (m 3H), 4.92 (bs, 2H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3
67	101		N	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(3-三氟甲基-苄基氨基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.25 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.86 (m, 6H), 7.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 8.8 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.60 (m 3H), 4.96 (bs, 2H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	3
68	102		N	CH	H	3-[6-(3-氨基苯基)-吡啶-3-基]-N-(2-氨基苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.28 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.37 (m, 6H), 6.88 (dd, J = 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (m 3H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.37 (bs, 4H).	3

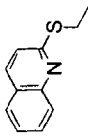
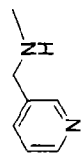
[0576]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
70	104		C H	CH	H	{4-[2-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-乙炔基]-苯基}-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯	¹ H NMR: (DMSO-d6) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 7.28-7.57 (m, 7H), 6.88 (dd, J = 15.66 Hz, 4.4 0 Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.93 (bs, 2H), 4.10 (d, J = 6.04 Hz, 2H).	4
71	105		C H	CH	H	(2-{4-[2-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-乙炔基]-苯基}-乙基)-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯	¹ H NMR: (DMSO-d6) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H), 6.87 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H).	4
72	106		C H	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (丙酮-d6), δ (ppm): 8.49 (bs, 1H), 8.41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.68 (bs, 2H), 3.67 (s, 3H).	5

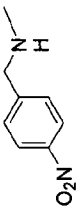
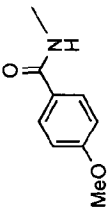
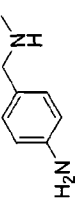
[0577]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
73	107		C H	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-(4-[[[(3,4,5-三甲氧基)-苯基]-氨基]-甲基]-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7.70 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.57 (m, 1H), 4.08 (bs, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).	5
74	108		C H	CH	H	N-(2-氨基苯基)-3-{4-[[[(3,4,5-三甲氧基)-苯基]-氨基]-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (m 3H), 7.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.78 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).	5
75	109		C H	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(6-氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.4 (bs, 1H), 7.60(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95-6.77 (m, 3H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.08-6.04 (m, 2H), 4.98 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H).	5

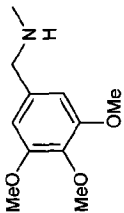
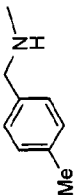
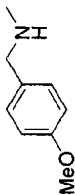
[0578]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
76	110		C H	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(噻吩基)-2-基硫基甲基]-苯基]-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.41 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 8.5, 1H), 7.97 (dt, J = 7.7, 8.8 Hz, 2H), 7.78 (dt, J = 7.1 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 5H), 7.40 (dd, J = 8.5 Hz, 7.6 Hz, 2H), 6.97-6.77 (m, 4H), 6.6 (dt, J = 7.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.65 (bs, 2H).	5
77	111		C H	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(吡啶基)-3-基甲基]-氨基-3-基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 7.24 -7.38 (m, 6H), 6.84-6.90 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 6.49-6.60 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 4.22 (d, J = 5.77 Hz, 2H).	6
78	112		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(6-苯乙炔基氨基)-吡啶-3-基)-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.96 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.81-6.64 (m, 3H), 6.47-6.38 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H).	7

[0579]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
79	113		N	N	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[2-(4-硝基-苄基氨基)-丙啶-5-基]-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.30 (s, 1H), 8.58 (bs, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 2H), 6.52-6.92 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6 Hz, 2H).	7
80	114		N	CH	H	N-(5-[2-(2-氨基-苄基氨基甲酰基-乙基)-吡啶-2-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.87 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 3H), 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 7.7 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.06 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H).	7
81	115		N	N	H	3-[2-(4-氨基-苄基氨基)-吡啶-5-基]-N-(2-氨基-苄基)-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.97 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.11 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.90 (s, 4H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	7

[0580]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
82	116		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[6-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.38 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H) 和 bs, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 6H).	7, 3
83	117		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[6-(4-甲基-苄基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.28 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dt, J = 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).	7
84	118		N	N	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[2-(4-甲氧基-苄基)-吡啶-5-基]-丙烯酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.53-6.91 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.7 (s, 3H).	7

[0581]

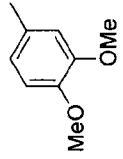
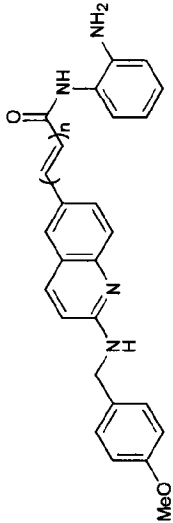
实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
84b	118b		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H NMR (20% CD ₃ OD in CDCl ₃): δ 8.75 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).	9, 15

表 3b

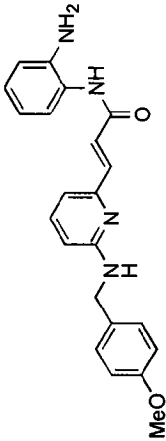


实施例	化合物	n	名称	特征	反应方案
53	87	0	2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-甲酸(2-氨基苯基)-酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (m 2H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.90 (bs 2H), 4.58 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (bs, 1H).	10

[0582]

实施例	化合物	n	名称	特征	反应方案
54	88	1	N-(2-氨基苯基)-3-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-喹啉-6-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ (ppm): 9.70 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (bs, 2H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 15.7 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	10

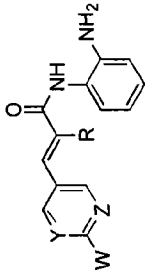
表 3c



实施例	化合物	名称	特征	反应方案
43	51	N-(2-氨基苯基)-3-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-吡啶-2-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7.60 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (m, 3H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H).	3

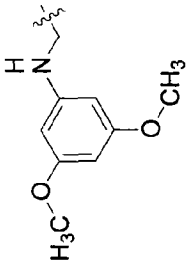
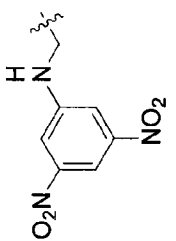
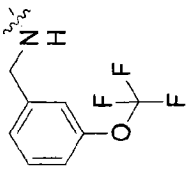
[0583]

表 3d

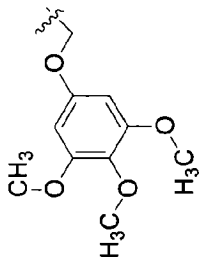
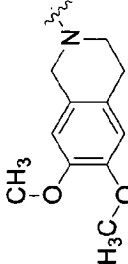
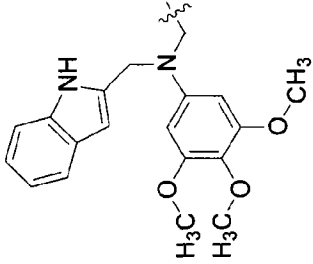


实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
347	492		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.36 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.4, 7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.46 (dd, J = 6.04 2H), 3.32 (s, 6H)	3, 7
348	493		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-氯-6-甲氧基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.37 (bs, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 3H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.5, 1H), 6.13 (bs, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.48 (d, J = 6.0, 2H), 3.84 (s, 3H)	3, 7

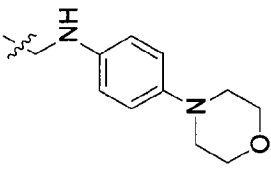
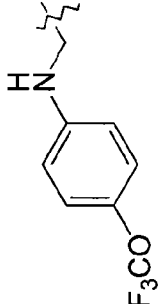
[0584]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
349	494		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(3,5-二甲氧基-苄基)-丙基]-酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.38 (bs, 1H), 7.55-7.40 (m, 6H), 6.88-6.57 (m, 3 H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.73 (m, 3H), 4.94 (s, 2 H), 4.26 (s, 2H), 3.63 (s, 6H).	3, 7
350	495		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(3,5-二硝基-苄基)-丙基]-酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.38 (bs, 1H), 7.74 (bs, 3H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32 (d J=8.0 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H).	3, 7
351	496		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(3-三氟甲氧基-苄基)-丙基]-酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.44 (bs, 1H), 7.38 (bs, 3H), 7.28 (d J=6.9 Hz, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69-6.59 (m, 3H), 4.95 (bs, 2H), 4.45 (bs, 2H).	58

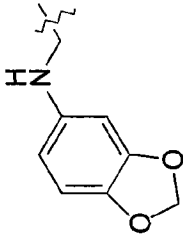
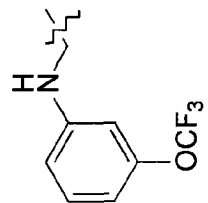
[0585]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
352	497		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(3,4,5-三甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.45 (bs, 1H), 8.01 (bs, 2H), 7.78-7.5 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 1H), 6.98 (dd, J=7.0, 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.0, 7.6 Hz, 1H), 6.41 (bs, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.64 (s, 3H).	3, 7
353	498		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.60-6.53 (m, 3H), 6.43-6.40 (m, 2H), 4.97 (bs, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H).	37
354	499		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-[(1H-吲哚-2-基甲基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-氨基]-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 10.77 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.9, 2H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.32 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.98 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).	58

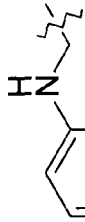
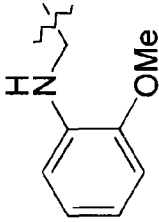
[0587]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
358	503		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-吗啉-4-基-苯基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.42 (bs, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.66-6.56 (m, 3H), 5.91 (bs, 1H), 5.01 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.74 (bs, 4H), 2.93 (bs, 4H).	58
359	504		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.36 (d, J=6.0 Hz, 2H).	3, 33

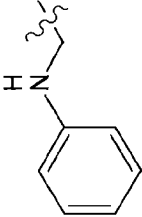
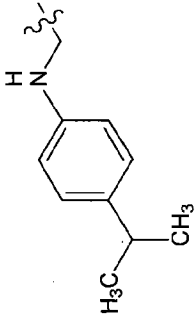
[0588]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
360	505		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-甲基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=16.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.05 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.29 (d, J=6.0 Hz, 2H).	3, 33
361	506		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-甲基]-丙烯酰胺}	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.38 (d, J=5.3 Hz, 2H).	3, 33

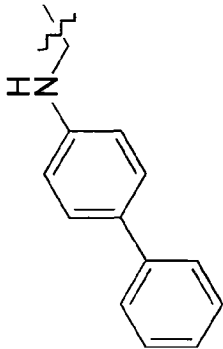
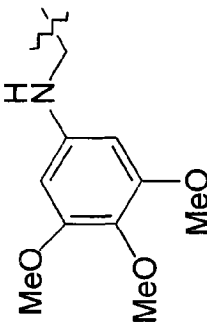
[0589]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
362	507		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-甲氧基-苯基)-甲基]-丙基}-丙基胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.34 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).	3, 33
363	508		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(2-甲氧基-苯基)-甲基]-丙基}-丙基胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.56-6.66 (m, 2H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).	3, 33

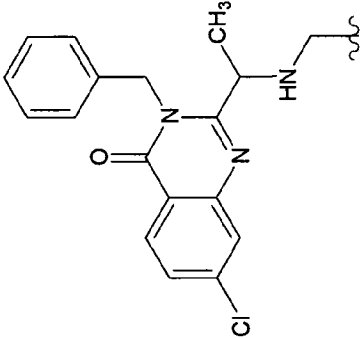
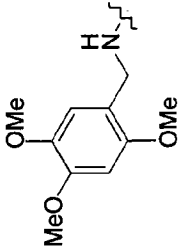
[0590]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
364	509		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-氨基-苯基)-基甲基-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (2d, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55-6.64 (m, 4H), 6.32 (t, J = 6.0, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	3, 33
365	510		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-氨基-苯基)-3-(4-氨基-苯基)-基甲基-苯基)-丙烯酰胺]}	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 4H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.0, 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.32 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6H).	3, 33

[0591]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
366	511		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(联苯-4-基氨基)-丙基]-丙酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 5H), 7.40-7.52 (m, 7H), 7.27 (dd, J = 7.0, 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.12 (d, J= 5.9 Hz, 2H).	3, 33
367	512		CH	N	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{6-[(3,4,5-三甲氧基-苯基)-氨基]-吡啶-3-基}-丙酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆), δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.56 (s, 3H).	3, 33

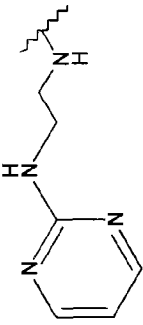
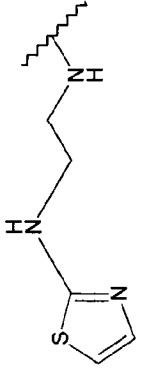
[0592]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
369	514		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-([1-(3-氧代-1-苯基)-2-(2-氨基-苯基)-7-氯-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基]-乙基氨基)-甲基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.50(s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.72 (s, 3H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.00-6.86 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.25 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.72 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	55
371	516	Br-	CH	CH	C H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-溴-苯基)-丙烯酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ (ppm): δ 9.47 (bs, 1H), 7.72-7.56 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.1 Hz, 1H), 5.00 (bs, 2H).	14
372	517		CH	CH	C H	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.61 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.81 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H) 6.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).	1,7, 10

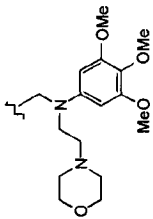
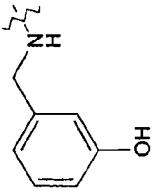
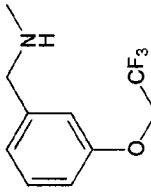
[0593]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
373	518		CH	CH	C H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[1-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-乙基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=12Hz, 1H); 7.80 (d, J=12Hz, 1H), 7.40-7.70 (m, 7H), 6.80-7.00 (m, 2H), 6.70 (d, J = 12Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).	58
374	519		C	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(9H-芴-2-基)-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.41 (s, 1H), 8.00 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.56 (m, 3H), 7.52-7.32 (m, 3H), 7.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.03 (s, 2H).	59
375	520		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(2-氨基-苯基氨基)甲基]-苯基)-乙基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), AB 系统(δ _A = 8.05, δ _B = 7.75, J = 7.9 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.65-6.55 (m, 2H), 4.96 和 4.92 (2s, 4H).	59

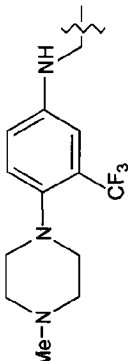
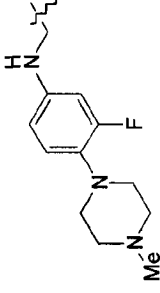
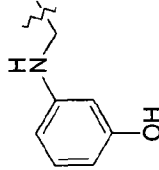
[0594]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
376	521		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{6-[2-(吡啶-2-基氨基)-吡啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (bs, 2H), 6.96 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (bs, 4H),	3
377	522		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{6-[2-(噻唑-2-基氨基)-吡啶-2-基氨基]-吡啶-2-基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.90 (s, 5H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H).	3

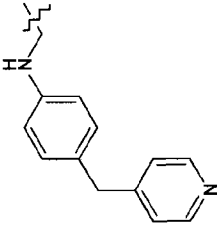
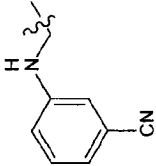
[0595]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
378	523		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-{[(2-吗啉-4-基-乙基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-苯基]-甲基}-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD), δ (ppm): 7.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.99 (bs, 9H), 4.84 (bs, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 4H).	3, 33, 57
379	524		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[6-(3-羟基-苄基氨基基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 6.59 (m, 4H), 4.98 (bs, 2H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	3
380	525		N	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{6-[3-(2,2-二氟-3-氧基)-苄基氨基基]-吡啶-3-基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	3

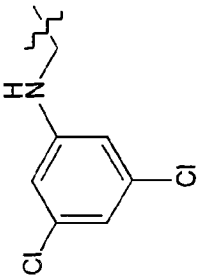
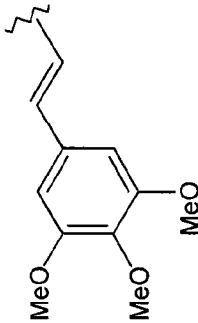
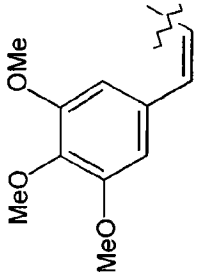
[0596]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
381	526		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-{[3-羟基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)]-苯基氨基}-1-甲基-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD), δ (ppm): 7.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88-6.71 (m, 4H), 4.88 (bs, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.86 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 2.67 (bs, 4H), 2.41 (s, 3H).	3, 33, 58
382	527		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-{[3-氟基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)]-苯基氨基}-1-甲基-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44-6.30 (m, 3H), 4.99 (bs, 2H), 4.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.87 (bs, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).	3, 33, 58
383	528		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-羟基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 7.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.76 (m, 1H), 6.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 4.30 (bs, 5H), 4.10 (s, 2H).	3, 33

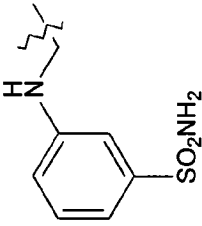
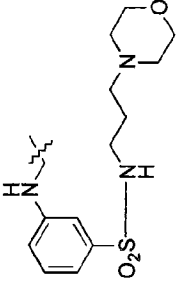
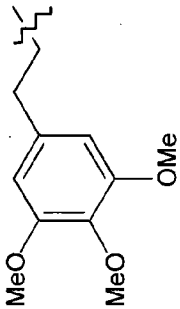
[0598]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
386	531		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-吡啶-2-基)甲基]-苯基}-丙基胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 2H); 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.9 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.10 (bs, 1H), 4.26 (bs, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.08 (d, J = 1.9 Hz, 2H).	3, 33
387	532		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-氰基-4-甲基苯基)氨基]-苯基}-丙基胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H); 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 5H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	3, 33

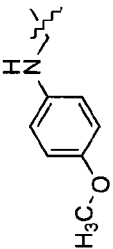
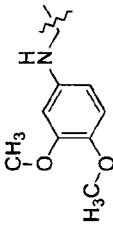
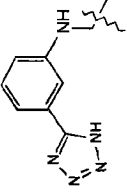
[0600]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
390	535		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3,5-二氯-苯基)-甲基]-丙烯酰胺}	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.39 (bs, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.87 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 4H), 4.95 (bs, 2H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3, 33
391	536		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙烯基]-丙烯酰胺}	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.12 (bs, 1H), 7.64 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.42 (bs, 4H), 7.23 (bs, 2H), 6.97 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.94-6.82 (m, 4H), 6.70 (s, 2H), 4.11 (bs, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.84 (s, 3H).	3
392	537		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙烯基]-丙烯酰胺}	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 7.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.53 (bs, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 6H).	3

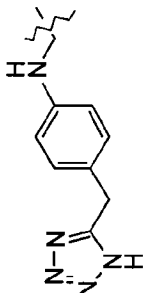
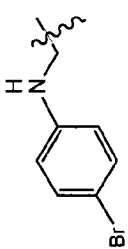
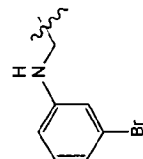
[0601]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
393	538		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-氨基磺酰基-苯基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD/CDCl ₃), δ (ppm): 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83-6.66 (m, 4H), 3.93 (bs, 所有 NH 信号).	1, 3, 33
394	539		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-{[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-氨基磺酰基]-甲基}-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.34 (bs, 1H), 7.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.74 (m, 4H), 4.85 (bs, 1H), 4.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40 (bs, 6H), 1.59 (t, J = 4.4 Hz, 2H).	3, 33, 42
395	540		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.04 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 2.94 (m, 4H).	3, 32

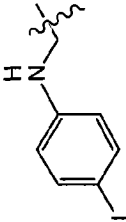
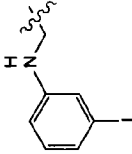
[0602]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
396	541		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-甲氧基-苯基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H).	3, 33
397	542		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3,4-二甲氧基-苯基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 5H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.93 (bs, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).	3, 33
398	543		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-(1H-四唑-5-基)-苯基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD), δ (ppm): 7.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.48 (bs, 5H), 4.46 (s, 2H).	3, 33

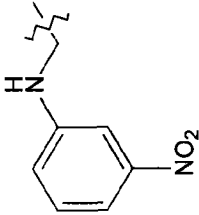
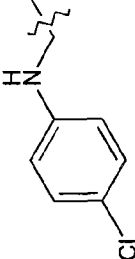
[0603]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
399	544		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-(4-{[4-(1H-四唑-5-基甲基)-苯基氨基]-丙基}-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD), δ (ppm): 7.75 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.48 (bs, 5H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (s, 2H).	3, 33
400	545		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-溴-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 4H), 4.99 (bs, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	3, 33
401	546		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-溴-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.66-6.54 (m, 4H), 4.93 (bs, 2H), 4.30 (d, J = 5.3 Hz, 2H).	3, 33

[0604]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
402	547		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-碘-苯基)氨基]-丙基}-丙酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.94 (bs, 2H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	3, 33
403	548		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-碘-苯基)氨基]-丙基}-丙酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.84 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 3H), 4.93 (bs, 2H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	3, 33

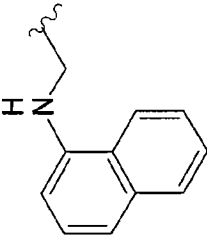
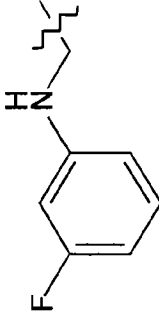
[0606]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
406	551		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(3-硝基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.39 (d, J = 5.3 Hz, 2H).	3, 33
407	552		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-氯-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (bs, 2H), 4.99 (bs, 2H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	3, 33

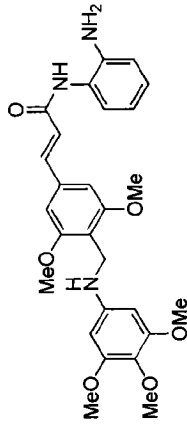
[0608]

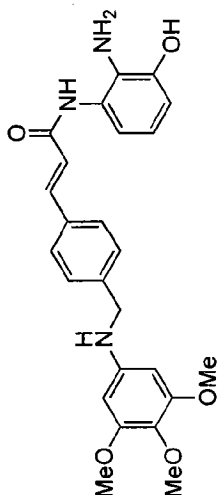
实施 例	化 合 物	W	Y	Z	R	名 称	特 征	反 应 方 案
411	556		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-氨基-苯基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 3H), 6.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.29 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H),.	3, 33
412	557		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(5-溴-吡啶-2-基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	3, 33

[0609]

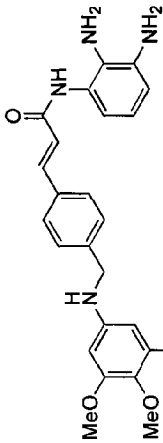
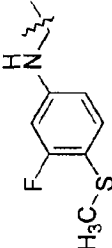
实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
413	558		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(氨基甲基)-苯基]-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.3 Hz, 2H).	3, 33
414	559		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-[4-{4-(3-氟-苯基)-氨基}-苯基]-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.29 (bs, 2H), 4.02 (s, 2H).	3, 33

[0610]

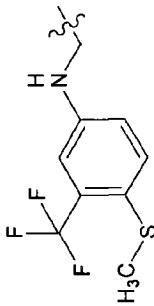
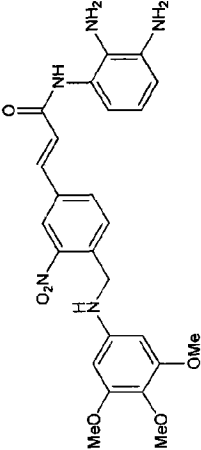
实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
415	560					N-(2-氨基-3-苯基)-3,5-二甲氧基-4-[(3,4,5-三甲氧基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.73 (bs, 1H), 7.63 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.70 (m, 2H), 6.68-6.56 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.75 (s, 3H).	60

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
416	561					N-(2-氨基-3-羟基-苯基)-3-{4-[(3,4,5-三甲氧基)-苯基氨基]-甲基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.77 (bs, 2H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.89 (s, 6H), 5.76 (s, 3H).	3, 33

[0612]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
419	564					N-(2,3-二氨基-苯基)-3-{4-[3,4,5-三甲氧基-苯基氨基]-甲基}-苯基}-丙烯酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 7.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (bs, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.68 (s, 3H).	3, 33
420	565					N-(2-氨基-3-{4-[(3-氟-4-甲基硫基)-苯基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.38 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.43-6.38 (m, 2H), 4.94 (bs, 2H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).	3, 33

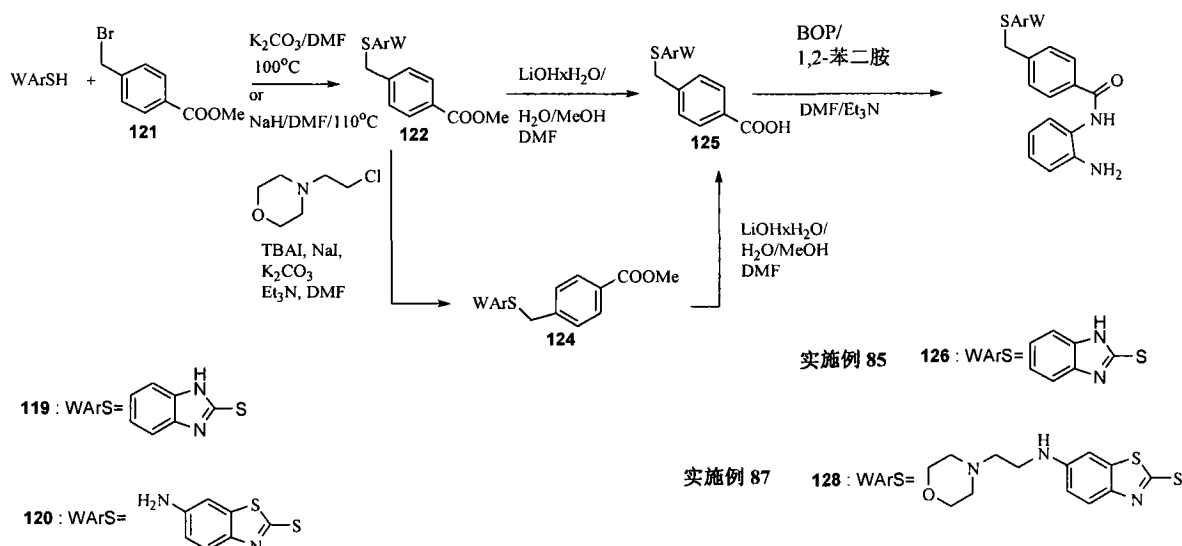
[0613]

实施例	化合物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应方案
421	566		CH	CH	H	N-(2-氨基-苯基)-3-{4-[(4-甲基硫基)-3-三氟甲基-苯基]-氨基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.39 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 4H), 6.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H). 2.35 (s, 3H).	3, 33
422	567		Y	Z	R	N-(2-氨基-苯基)-3-{3-硝基-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基)-丙烯酰胺基]-丙烯酰胺基}	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.96 (bs, 2H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.51 (s, 3H).	3, 33

[0614]

实施 例	化合 物	W	Y	Z	R	名称	特征	反应 方案
423	568					N-(2-氨基-苯基)-3-{3-氨基-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.90 (1H); 6.71 (2H), 6.62 (3H), 5.97 (1H), 5.87 (2H), 5.49 (2H), 4.96 (2H), 4.10 (2H), 3.65 (6H), 3.51 (3H).	3, 33
424	569					N-(2-氨基-苯基)-3-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	LRMS:计算值: 375.4,实测值: 376.4	3, 15, 33
425	570					N-(4-氨基-噻吩-3-基)-3-{4-[(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.64 (bs, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.33 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.57 (s, 3H).	3, 33, 60

[0615]



[0616]

实施例 85

[0617] N-(2-氨基-苯基)-4-(1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺(化合物 126)

[0618] 步骤 1: 4-(1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基)-苯甲酸甲酯(化合物 122)

[0619] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是使用 119,并用 121 代替 63,以 95%的产率获得了本标题化合物 122。LRMS = 299.1(M+1)。

[0620] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺(126)

[0621] 按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的方法,但是用 122 代替 6,以 62%的产率获得了本标题化合物 126。¹H NMR:(DMSO-d₆) δ(ppm):9.57(s,1H),7.89(d,J=8.2Hz,2H),7.55(d,J=8.2Hz,2H),7.53(bs,2H),7.36(bs,2H),7.14-7.08(m,3H),6.94(t,J=8.2Hz,1H),6.74(d,J=6.9Hz,1H),6.56(t,J=8.0Hz,1H),4.87(bs,2H),4.62(s,2H)。

[0622]

实施例 87

[0623] N-(2-氨基-苯基)-4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-苯并噻唑-2-基硫基甲基]-苯甲酰胺(化合物 128)

[0624] 步骤 1: 4-(6-氨基-苯并噻唑-2-基硫基甲基)-苯甲酸甲酯(122)

[0625] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是使用 120,并用 121 代替 63,以 45%的产率获得了本标题化合物 122。LRMS = 331.0(M+1)。

[0626] 步骤 2: 4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-苯并噻唑-2-基硫基甲基]-苯甲酸甲酯(化合物 124)

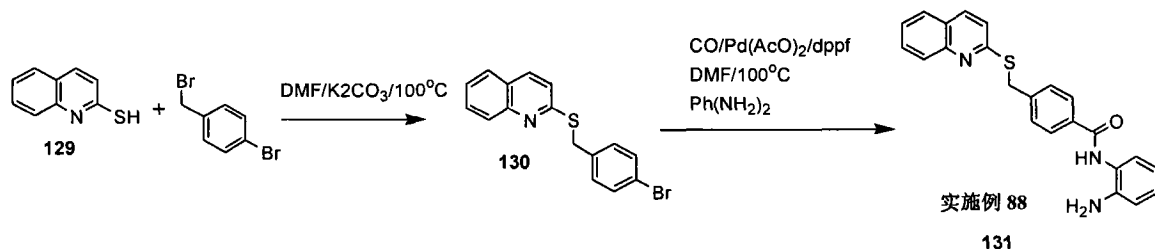
[0627] 向 4-(6-氨基-苯并噻唑-2-基硫基甲基)-苯甲酸甲酯 122(800mg,2.42mmol)在 DMF(24mL) 内的溶液中依次加入固体 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(296mg,2.66mmol)、K₂CO₃(611mg,5.08mmol)、NaI(363mg,2.42mmol)、Et₃N(370 μL,2.66mmol) 和碘化四丁基铵(894mg,2.42mmol),将该混合物在 120℃ 搅拌 24 小时,再加入 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(296mg,2.66mmol)。将该混合物在 120℃ 搅拌 8 小时,真空除去溶剂。将所得黑色浆液在 H₂O 与 EtOAc 之间分配。将有机层依次用 HCl 1N 和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 EtOAc 将沉淀萃取 2 次,用 MgSO₄ 干燥,并浓缩。通过快速色谱法纯化(MeOH/CHCl₃:5:95 to 10:90),获得了 48mg(4%产率)124,为浅黄色油状物。LRMS = 444.1(M+1)。

[0628] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-苯并噻唑-2-基

巯基甲基]-苯甲酰胺(化合物 128)

[0629] 按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的方法,但是用 124 代替 6,以 76% 的产率获得了本标题化合物 128。¹H NMR:(丙酮-d₆) δ (ppm):9.06(bs,1H),7.98(d,J=8.2Hz,2H),7.63(d,J=8.5Hz,2H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.02-6.97(m,1H),6.87-6.82(m,2H),6.66(dt,J=7.4Hz,1.4Hz,1H),4.63(s,2H),3.64-3.60(m,4H),3.25(t,J=6.3Hz,2H),2.63(t,J=6.3Hz,2H),2.54-2.42(m,4H)。

[0630]



[0631]

实施例 88

[0632] N-(2-氨基-苯基)-4-(噻啉-2-基巯基甲基)-苯甲酰胺(化合物 131)

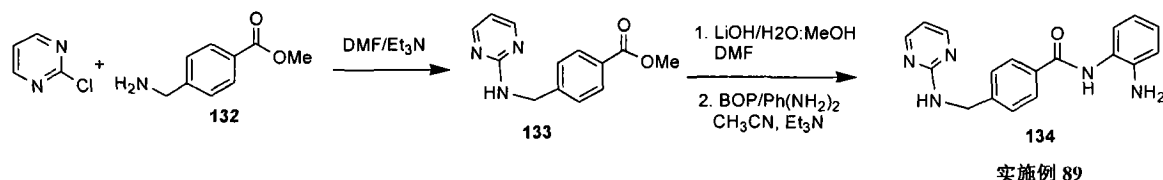
[0633] 步骤 1:2-(4-溴-苄基巯基)-噻啉(化合物 130)

[0634] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是用 129 代替 63,以 89% 的产率获得了标题化合物 130。LRMS = 332.0(M+1)。

[0635] 步骤 2:N-(2-氨基-苯基)-4-(噻啉-2-基巯基甲基)-苯甲酰胺(131)

[0636] 按照实施例 40 步骤 2 中描述的方法,但是用 129 代替 42,以 70% 的产率获得了本标题化合物 131。¹H NMR:(DMSO-d₆) δ (ppm):9.62(bs,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.00-7.89(m,4H),7.79(dd,J=6.8Hz,1.3Hz,1H),7.68(d,J=6.3Hz,2H),7.56(t,J=6.8Hz,1H),7.44(d,J=8.7Hz,1H),7.17(d,J=8.2Hz,1H),6.99(dt,J=7.9Hz,7.4Hz,1H),6.79(d,J=6.9Hz,1H),6.61(dt,J=7.7Hz,7.4Hz,1H),4.69(s,2H)。

[0637]



[0638]

实施例 89

[0639] N-(2-氨基-苯基)-4-(嘧啶-2-基氨基甲基)-苯甲酰胺(化合物 134)

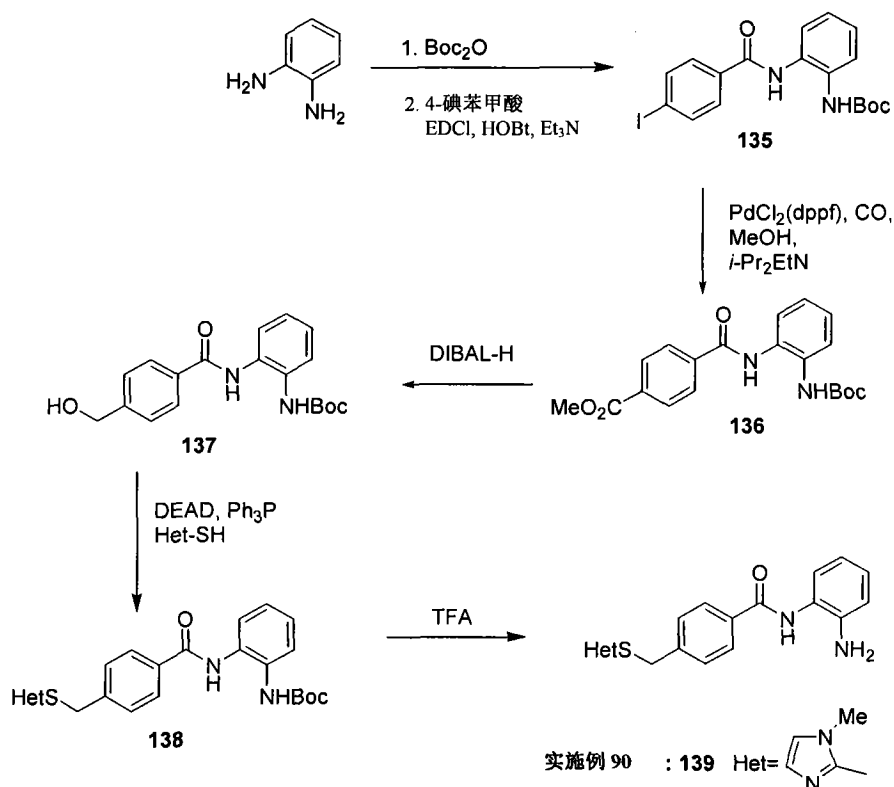
[0640] 步骤 1:4-(嘧啶-2-基氨基甲基)-苯甲酸甲酯(化合物 133)

[0641] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是用 132 代替 63,以 76% 的产率获得了本标题化合物 133。LRMS = 244.2(M+1)。

[0642] 步骤 2:N-(2-氨基-苯基)-4-(嘧啶-2-基氨基甲基)-苯甲酰胺(134)

[0643] 按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的方法,但是用 129 代替 6,以 91% 的产率获得了本标题化合物 134。¹H NMR:(DMSO-d₆) δ (ppm):9.6(bs,1H),8.32(d,J=4.9Hz,2H),7.97(dt,J=9.9Hz,7.9Hz,2H),7.85-7.83(m,1H),7.47,(d,J=8.2Hz,2H),7.20(d,J=7.9Hz,1H),7.01(dt,J=7.7Hz,7.4Hz,1H),6.82(d,J=7.9Hz,1H),6.66-6.62(m,1H),4.98(bs,2H),4.61(d,2H)。

[0644]



[0645]

实例 90

[0646] N-(2-氨基-苯基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 139)

[0647] 步骤 1: [2-(4-碘-苯甲酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (化合物 135)

[0648] 向二碳酸二叔丁酯 (39g, 181mmol) 在 THF (139mL) 中的置于水浴内的溶液中加入 1,2-苯二胺 (15g, 139mmol) 和 DMAP (1.7g, 14mmol)。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 并真空除去溶剂。将粗产物在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用 HCl 1N 洗涤, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了化合物 (18.9g, 65% 产率), 为浅米黄色粉末。LRMS = 209.1 (M+1)。

[0649] 在室温向 4-碘苯甲酸 (8.0g, 32.3mmol) 在 DMF (65mL) 内的溶液中依次加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二酰亚胺盐酸盐 (8.0g, 41.9mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (5.2g, 38.7mmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 经由套管向该混合物中加入 (2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (6.3g, 30.2mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液, 然后加入三乙胺 (5.9mL, 4.9mmol)。将该混合物搅拌 16 小时, 并真空除去溶剂。将粗产物在氯仿与水之间分配。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 获得了浅棕色浆状物, 将其在热的 EtOAc 或 Et₂O 中结晶, 获得了 135 (9.3g, 70% 产率), 为白色固体。LRMS = 461.0 (M+Na⁺)。

[0650] 步骤 2: N-[2-叔丁氧基羰基氨基-苯基]-对氨基甲酰基苯甲酸甲酯 (化合物 136)

[0651] 按照实施例 40 步骤 2 中描述的方法, 但是用 135 代替 42, 以 95% 的产率获得了本标题化合物 136。LRMS = 393.1 (M+Na⁺)。

[0652] 步骤 3: [2-(4-羟基甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (137)

[0653] 在氮气氛下, 向冷却至 -20°C 的 136 (7.5g, 20.6mmol) 在 THF (40mL) 内的溶液中加入

入 1M DIBAL-H(122mL, 122mmol) 在甲苯中的溶液。在室温搅拌 18 小时后,将该混合物冷却至 0℃,通过滴加 H₂O(10mL) 和 2N NaOH(5mL) 来小心地处理。将铝盐倾析出来,取出上清液。将有机层用 H₂O、1N HCl(6 次)、饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,并浓缩(2.04g, 43%)。通过快速色谱法纯化粗产物(EtOAc/ 己烷 50 : 50 to 70 : 30),获得了 137(1.14g, 16%产率),为固体泡沫状物。LRMS = 365. 2 (M+Na⁺)。

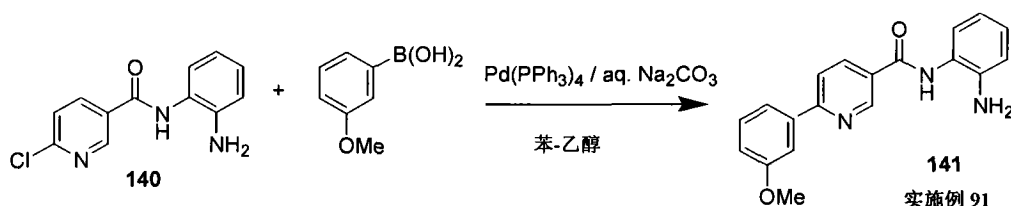
[0654] 步骤 4: {2-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)硫基甲基]-苯甲酰基氨基}-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (化合物 138)

[0655] 在室温、于氮气氛下,向 N-甲基-2-巯基咪唑(28mg, 0.25mmol) 在 THF(1mL) 内的溶液中依次加入 137(70mg, 0.20mmol)、三苯基膦(70mg, 0.27mmol), 然后滴加偶氮二甲酸二乙酯(48 μL, 0.31mmol)。将该混合物搅拌 2 小时,并真空除去溶剂。通过快速色谱法纯化,使用 MeOH/CHCl₃(5 : 95) 洗脱,以 91%的产率获得了本标题化合物 138(81mg),发现其含有某些亚胍基二甲酸二乙酯残余物。该化合物不用进一步纯化直接使用。

[0656] 步骤 5: N-(2-氨基-苯基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 139)

[0657] 按照实施例 42 步骤 3 中描述的方法,但是用 138 代替 46,以 62%的产率获得了本标题化合物 139。¹H NMR:(丙酮-d₆) δ (ppm): 9.07 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 6.67 (dt, J = 7.4Hz, 1.1Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。

[0658]



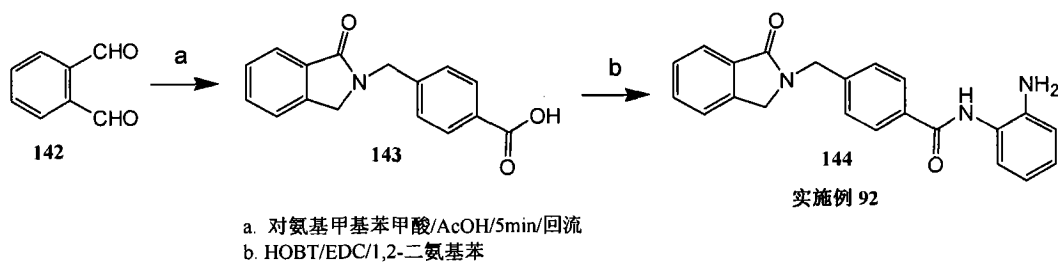
[0659]

实施例 91

[0660] N-(2-氨基-苯基)-6-(3-甲氧基苯基)-烟酰胺 (化合物 141)

[0661] 向 3-甲氧基苯基硼酸(152mg, 1.0mmol) 和 140(248g, 1.0mmol) 的混合物中加入苯(8mL) 和乙醇(4mL), 然后加入 2M Na₂CO₃ 水溶液(3.2mL, 6.4mmol)。将该反应混合物在氮气氛下搅拌 30 分钟,然后迅速加入 Pd(PPh₃)₄(58mg, 0.05mmol)。回流 24 小时后,将该混合物冷却至室温,经由硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(30mL) 洗涤。将该有机溶液用盐水(5mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化(己烷/ 乙酸乙酯:1/1),获得了 141(302mg, 95%产率)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.11 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.4Hz, 1.8Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09-6.78 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (br s, 2H)。

[0662]



[0663]

实施例 92

[0664] N-(2-氨基-苯基)-4-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯甲酰胺(化合物 144)

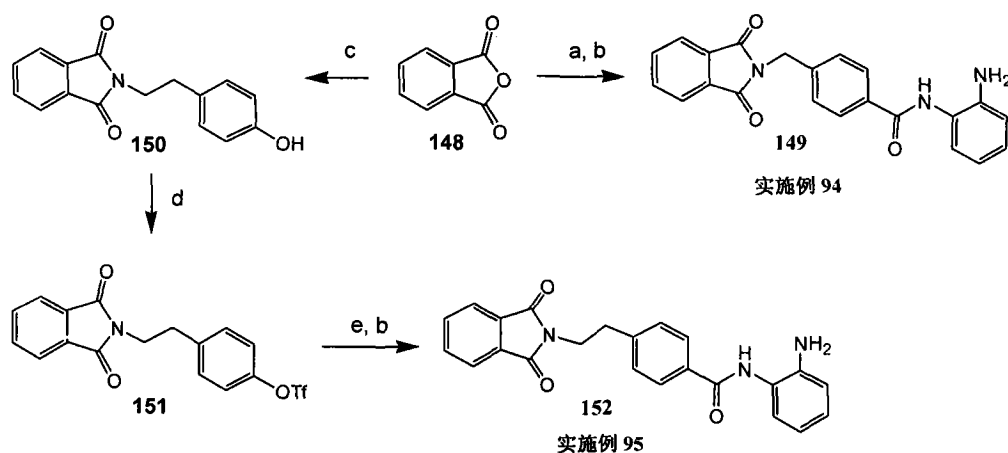
[0665] 步骤 1: 4-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯甲酸(化合物 143)

[0666] 向苯-1,2-二甲醛 142(1.0g, 7.46mmol) 在 10mL 乙酸内的溶液中加入 4-氨基甲基苯甲酸(1.13g, 7.46mmol)。将该反应混合物回流 5 分钟, 并冷却至室温。形成了结晶沉淀, 用 CH_2Cl_2 研制, 获得了本标题化合物 143(1.29g, 49%)。

[0667] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯甲酰胺(化合物 144)

[0668] 在室温, 向上述羧酸(0.32g, 0.89mmol) 在 DMF(8mL) 内的溶液中加入 HOBT(0.16g, 1.15mmol) 和 EDC(0.25g, 1.33mmol), 将该溶液搅拌 1.5 小时。最后, 加入苯二胺(0.12g, 1.07mmol), 将该混合物搅拌 18-20 小时。真空除去 DMF, 将粗产物在乙酸乙酯与 H_2O 之间分配。用 Na_2SO_4 将有机层干燥, 并浓缩。通过柱色谱法纯化(CH_2Cl_2 -MeOH(19:1)), 以 46% 的产率获得了 144。 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 9.71(s, 1H), 7.46(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.80(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.70(m, 3H), 7.46(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.20(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.02(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.83(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.65(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.93(bs, 2H), 4.87(s, 2H), 4.47(s, 2H)。

[0669]



- a. 对氨基甲基苯甲酸/AcOH/回流/3hrs
b. HOBT/EDC/1,2-二氨基苯
c. 4-(2-氨基乙基)苯酚/AcOH/5hrs/回流
d. $\text{PhNTf}_2/\text{NaH}/\text{THF}-\text{DMF}/30\text{min}/0^\circ\text{C}$
e. 1. $\text{CO}/\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}/\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}-\text{DMF}/4\text{天}/75^\circ\text{C}$
2. $\text{AcOH}/\text{HCl}/3\text{hrs}/\text{回流}$

[0670]

实施例 94

[0671] N-(2-氨基-苯基)-4-(1,3-二氧化代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-苯甲酰胺

(化合物 149)

[0672] 将邻苯二甲酸酐 148 (1.3g, 8.9mmol) 和 4-氨基甲基苯甲酸在 20mL 乙酸中回流 3 小时, 冷却至室温, 蒸发, 获得了固体残余物, 用水研制, 过滤并干燥, 获得了羧酸中间体 (1.7g, 68%)。LMRS = 282.0 (M+1)。

[0673] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用上述酸代替 143, 以 17% 的产率获得了本标题化合物 149。¹H NMR : (DMSO d₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 6H), 7.40 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.55 (t, J = 7.4Hz, 1H), 4.83 (bs, 4H)。

[0674] 实施例 95

[0675] N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙基]-苯甲酰胺 (化合物 152)

[0676] 步骤 1 : 2-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-异吲哚-1,3-二酮 (化合物 150)

[0677] 按照类似于实施例 94 步骤 1 中描述的方法, 但是用 4-氨基甲基苯甲酸代替酞胺, 以 48% 的产率获得了本标题化合物 150。LMRS = 268.0 (M+1)。

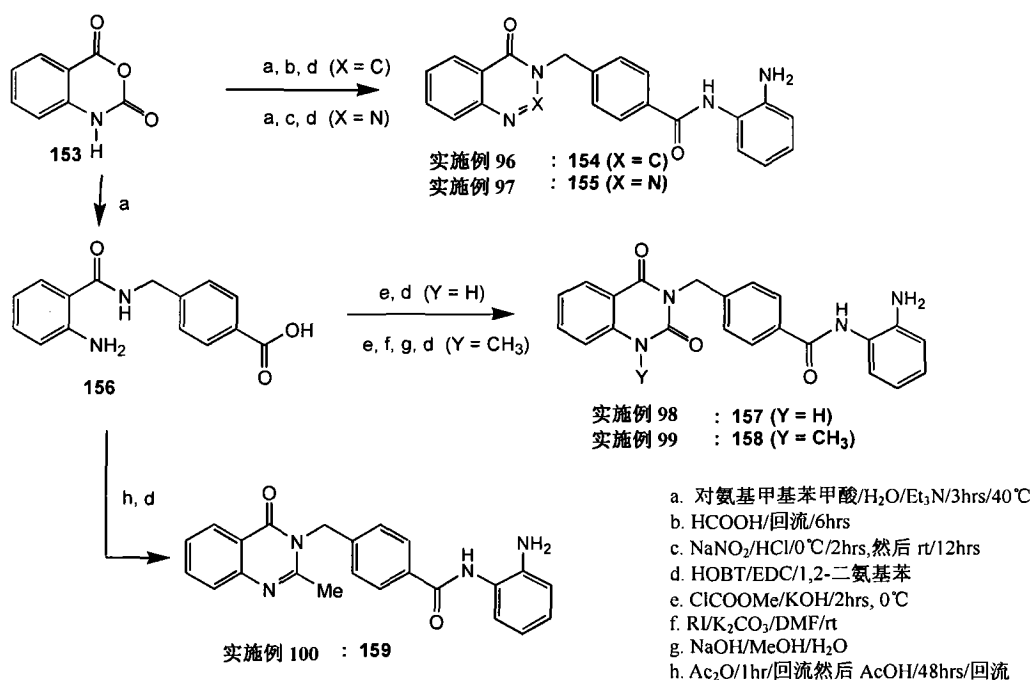
[0678] 步骤 2 : 三氟甲磺酸 4-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)乙基]-苯基酯 (151)

[0679] 在 0 °C, 向氢化钠 (90mg, 25mmol) 在无水的 THF (20mL) 内的溶液中加入 150 (500mg, 8.9mmol), 然后加入无水 DMF (2mL)。将该反应混合物在 0 °C 搅拌 20 分钟, 向其中滴加 PhN(Tf)₂, 再搅拌 2 小时, 蒸发, 获得了固体残余物, 通过硅胶柱色谱纯化 (CH₂Cl₂-MeOH (19 : 1)), 获得了 151 (639mg, 86% 产率)。LMRS = 400.0 (M+1)。

[0680] 步骤 3 : N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙基]-苯甲酰胺 (化合物 152)

[0681] 按照类似于实施例 40 步骤 2 中描述的方法, 但是用 151 代替 42, 以 15% 的产率获得了本标题化合物 152。¹H NMR : (DMSO d₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 6H), 7.31 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.9Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.4Hz, 1H), 4.83 (bs, 2H), 3.85 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.1Hz, 2H)。

[0682]



[0683]

实施例 96

[0684] N-(2-氨基-苯基)-4-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 154)

[0685] 将 4-氨基甲基苯甲酸 (1.00g, 6.60mmol) 在水 (20mL) 中的悬浮液用 Et₃N (0.86mL, 6.60mmol) 处理, 然后加入衣托酸酐 153 (980mg, 6.00mmol)。将该反应混合物在 40°C 加热 3 小时, 蒸发, 形成了油状残余物, 将其在甲酸 (20mL) 中回流 7 小时。真空除去甲酸, 获得了固体, 用水研制, 过滤, 获得了羧酸 (1.61g, 96%)。LMRS = 281.0 (M+1)。

[0686] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用上述羧酸代替 143, 以 43% 的产率获得了本标题化合物 154。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.0, 2H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.4, 1H), 7.55 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.4Hz, 1H), 5.35 (s, 2H)。

[0687]

实施例 97

[0688] N-(2-氨基-苯基)-4-(4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3]三嗪-3-基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 155)

[0689] 将 4-氨基甲基苯甲酸 (1.00g, 6.60mmol) 在水 (20mL) 中的悬浮液用 Et₃N (0.86mL, 6.60mmol) 处理, 然后加入衣托酸酐 (980mg, 6.00mmol)。将该反应混合物在 40°C 加热 3 小时, 冷却至 0°C。用浓 HCl (5mL) 将该冷的反应混合物酸化, 用 5 分钟向其中滴加 NaNO₂ 溶液 (520mg, 7.5mmol 5mL 水溶液), 然后在室温静置过夜。收集所形成的沉淀, 用水洗涤, 并干燥, 获得了羧酸 (1.62g, 96%)。LMRS = 282.0 (M+1)。

[0690] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用上述羧酸代替 143, 以 27% 的产率获得了本标题化合物 155。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.25 (t, J = 6.7Hz, 2H), 8.11 (ddd, J = 7.1Hz, 1.4Hz, 1H), 7.93-7.98 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.7Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H)。

[0691]

实施例 98

[0692] N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 157)

[0693] 步骤 1: 4-[(2-氨基-苯甲酰基氨基)-甲基]-苯甲酸 (化合物 156)

[0694] 向 4-氨基甲基苯甲酸 (5.09g, 33.7mmol) 在 H₂O (50mL) 内的悬浮液中加入 Et₃N (4.7mL, 33.7mmol), 然后加入衣托酸酐 153 (5.0g, 30.6mmol)。将该棕色混合物在 40℃ 加热 2 小时直至该混合物变均匀, 然后真空除去 Et₃N。将所得水溶液酸化 (10% HCl/H₂O), 将该混合物在 H₂O 与乙酸乙酯之间分配。将合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 获得了 156, 为白色固体 (6.0g, 72%)。LMRS = 271.0 (M+1)。

[0695] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 157)

[0696] 将上述羧酸 156 (1.72g, 6.36mmol) 悬浮在 NaOH (2.55g, 63.6mmol) 在 H₂O (12mL) 内的溶液中。向该溶液中加入二噁烷 (10mL) 直至该混合物变均匀。将该溶液在冰浴中冷却至 0℃, 用 2 小时滴加氯甲酸甲酯 (1.25mL, 16.1mmol)。反应完全后, 将过量氯甲酸甲酯和二噁烷真空除去, 用甲醇 (80mL) 和 H₂O (20mL) 将该混合物稀释。将该溶液在 50℃ 加热 1 小时直至环合完全。真空除去甲醇, 然后用乙酸乙酯萃取水层。将水相酸化 (10% HCl/H₂O), 用乙酸乙酯 (2X300mL) 萃取。将有机萃取液合并, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干。用温热的甲醇研制所得粗产物, 获得了羧酸, 为白色固体 (1.7g, 90%)。LMRS = 319.0 (M+Na)。

[0697] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用所得喹唑啉二酮羧酸代替 143, 获得了本标题化合物 157。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 11.56 (brs, 1H), 9.59 (brs, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.67 (dt, J = 8.4, 1.4Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 6.9, 1.2Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.57 (t, J = 6.9Hz, 1H), 5.15 (brs, 2H), 4.86 (brs, 2H)。

[0698]

实施例 99

[0699] N-(2-氨基-苯基)-4-(1-甲基-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺 (化合物 158)

[0700] 步骤 2: 4-(1-甲基-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酸甲酯

[0701] 向喹唑啉二酮羧酸 (1.0g, 3.38mmol) 在 DMF (7mL) 内的溶液中加入 K₂CO₃ (1.4g, 10.1mmol), 然后将该混合物冷却至 0℃。加入 MeI (1.05mL, 16.9mmol), 将该混合物在冰浴中温热至室温并保持过夜。真空除去过量甲基碘和 DMF, 将粗产物在乙酸乙酯与 H₂O 之间分配。将水相再次用乙酸乙酯洗涤, 将合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 然后真空浓缩, 获得了所需产物, 为灰白色固体 (0.93g, 85%)。LMRS = 325.0 (M+1)。

[0702] 步骤 3: 4-(1-甲基-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酸

[0703] 向上述甲酯 (1.25g, 3.85mmol) 在甲醇 (35mL) 内悬浮液中加入 1N NaOH (30mL, 38.5mmol), 将该混合物在 45-50℃ 加热 3 小时直至其变均匀。真空除去甲醇, 将粗产物在乙酸乙酯与 H₂O 之间分配。将水相酸化 (10% HCl/H₂O), 用乙酸乙酯 (2X300mL) 萃取。将这些有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 获得了产物 5, 为白色固体 (1.15g, 96%)。LMRS = 311.0 (M+1)。

[0704] 步骤4:N-(2-氨基-苯基)-4-(1-甲基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-噻唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺(化合物158)

[0705] 按照类似于实施例92步骤2中描述的方法,但是用上述羧酸代替143,以10%的产率获得了本标题化合物158。¹H NMR:(DMSO-d₆) δ 9.59(brs,1H),8.03(d,J=7.8Hz,1H),7.89(d,J=7.8Hz,2H),7.80(dt,J=6.9,1.5Hz,1H),7.49(d,J=8.7Hz,1H),7.42(d,J=8.1Hz,2H),7.32(t,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=7.8Hz,1H),6.95(t,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.8Hz,1H),6.57(t,J=7.5Hz,1H),5.21(brs,2H),4.86(brs,2H),3.54(s,3H)。

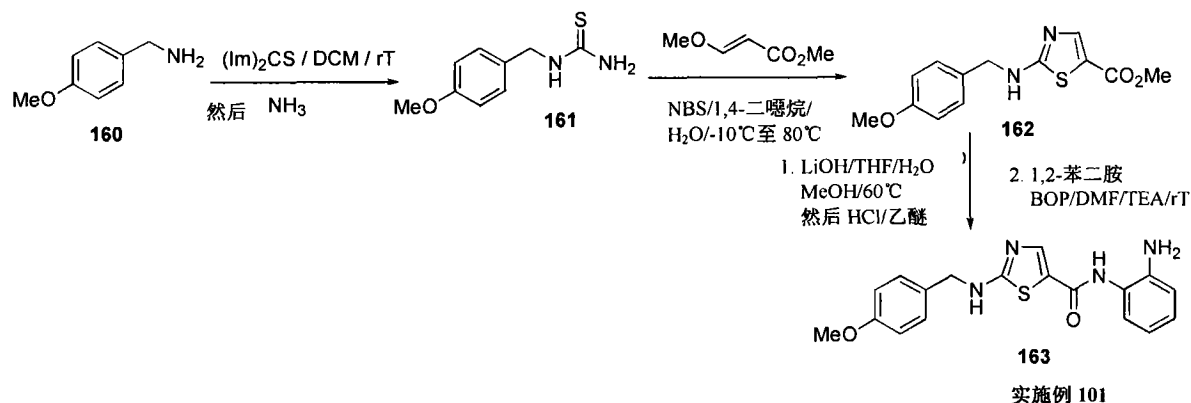
[0706] 实施例100

[0707] N-(2-氨基-苯基)-4-(2-甲基-4-氧代-4H-噻唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺(化合物159)

[0708] 将156(903mg,3.34mmol)在乙酸酐(15mL)中的悬浮液于50℃加热1小时。将乙酸酐真空蒸发,钼固体残余物溶解在乙酸(30mL)中。将该溶液回流48小时,蒸发,形成了另一固体残余物,将其从AcOEt/CHCl₃混合物中重结晶,获得了羧酸中间体(420mg,43%产率)。LMRS=385.0(M+1)。

[0709] 按照类似于实施例92步骤2中描述的方法,但是用上述羧酸代替143,以49%的产率获得了本标题化合物159。¹H NMR:(DMSO) δ (ppm):9.64(bs,1H),8.17(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.95(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.84(ddd,J=7.6,7.0,1.5Hz,1H),7.64(d,J=7.7Hz,1H),7.53(ddd,J=7.6,7.6,1.1Hz,1H),7.33(d,J=8.2Hz,2H),7.14(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),6.96(ddd,J=7.6,7.6,1.5Hz,1H),6.77(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),6.58(ddd,J=7.6,7.6,1.3Hz,1H),5.46(s,2H),4.89(bs,2H),2.5(s,3H,与DMSO信号重叠)。

[0710]



[0711] 实施例101

[0712] N-(2-氨基苯基)-2-(4-甲氧基-苄基氨基)-噻唑-5-基-酰胺(化合物163)

[0713] 步骤1:4-甲氧基苄基-硫脲(化合物161)

[0714] 在0℃,向硫代羰基二咪唑(1.23g,6.22mmol,1.5当量)在无水二氯甲烷(10mL)内的溶液中滴加纯净的烷基胺160(4.15mmol,1.0当量),将该溶液在0℃-15℃搅拌16小时。在0℃加入浓的氢氧化铵(3mL,45mmol,3.6当量)在1,4-二噁烷(6mL)中的溶液,在室温搅拌7小时。将该溶液用乙酸乙酯(250mL)稀释,用盐水(2x50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),

过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化（硅胶，洗脱用 5% 甲醇在二氯甲烷中的混合物）后，获得了 161，为黄色固体（700.2mg, 3.6mmol, 86% 产率）。¹H NMR: (丙酮-d₆) δ (ppm): 7.53 (bs, 1H), 7.28 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.67 (bs, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). LMRS = 197.1 (M+1)。

[0715] 步骤 2: 2-(4-甲氧基苄基氨基)噻唑-5-甲酸甲酯 (化合物 162)

[0716] 将反式 2-甲氧基丙烯酸甲酯 (461mg, 3.97mmol, 1 当量) 在 50% 1,4-二噁烷在水中的混合物 (4mL) 内的于 -10℃ 搅拌着的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (792mg, 4.46mmol, 1.12 当量) 处理，在同一温度下搅拌 1 小时，转移到含有硫脲 161 (700.2mg, 3.6mmol) 的烧瓶内，将该混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温后，加入浓的 NH₄OH (0.8mL)，搅拌 10 分钟，将所得沉淀过滤，用水洗涤，获得了 363mg (1.3mmol, 36% 产率) 162，将滤液蒸发后，又另外获得了作为蒸发残余物的 454mg (HPLC 测定的纯度为 91%) (总产率计算为 77%)。¹H NMR: (丙酮-d₆) δ (ppm): 7.97 (bs, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.33 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). LMRS = 279.1 (M+1)。

[0717] 步骤 3: N-(2-氨基苄基)-2-(4-甲氧基-苄基氨基)-噻唑-5-基-酰胺 (化合物 163)

[0718] 按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的方法，但是用 162 代替 6，以 50% 的产率获得了本标题化合物 163。¹H-NMR (甲醇-d₄) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 8.0Hz, 1.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (dt, J = 7.4Hz, 1.4Hz, 1H), 4.85 (bs, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

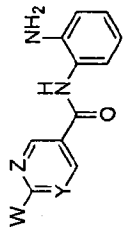
[0719] 实施例 102-121

[0720] 实施例 102-121 描述了使用实施例 47-101 中描述的制备化合物 62-163 的相同方法来制备化合物 164-183。特征数据列在表 4a 和 4b 中。

[0721]

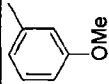
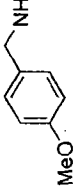
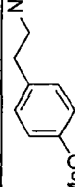
表 4a

在实施例 102—121 中制得的化合物的特征

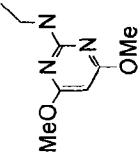
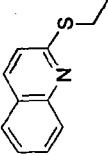


实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
102	164		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.09 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.46 (bs, 1H), 4.64 (bs, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.60 (s, 3H)	11
103	165		N	CH	N-(2-氨基-苯基)-6-(3-羟基甲基-苯基)-烟酰胺	¹ H NMR (20% CD ₃ OD 在 CDCl ₃ 中) δ (ppm): 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.22-6.45 (m, 4H), 4.69 (s, 2H).	15

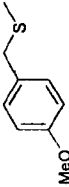
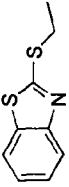
[0722]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
104	166		CH	CH	<i>N</i> -(2-氨基-苯基)-4-(3-甲氧基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 7.98(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.04 (m, 5H), 6.92-6.80 (m, 3H), 3.84 (s, 3H).	15
105	167		CH	N	<i>N</i> -(2-氨基-苯基)-6-(4-甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50-6.58 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).	6
106	168		CH	N	<i>N</i> -(2-氨基-苯基)-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-烟酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.81-7.03 (m, 4H), 6.64 (m, 1H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H).	6

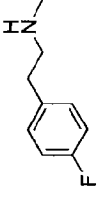
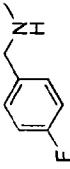
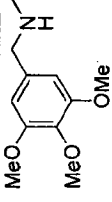
[0723]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
107	169		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.63 (bs, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 7.9 Hz, 7.7 Hz, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (bs, 6H).	11
108	170		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(喹啉-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.62 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 4H), 7.79 (dd, J = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 7.9 Hz, 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (dt, J = 7.7 Hz, 7.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).	11

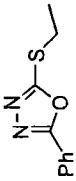
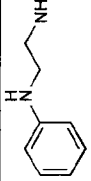
[0724]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
109	171		N	CH	N-(2-氨基-苯基)-6-(4-甲氧基-苄基硫基)-烟酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.06 (bs, 1H), 8.17 (dt, J = 10.9 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.01 (dt, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.01 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).	12
110	172		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(苯并噻唑-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 4.4 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dt, J = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.73 (s, 2H).	11

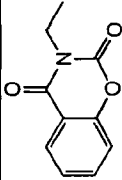
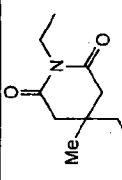
[0725]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
112	174		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-[2-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-烟酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.06-7.20 (m, 3H), 6.90-6.96 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.46-6.60 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.92 (m, 2H).	6
113	175		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-(4-氟-苯基)-烟酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.08-7.38 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz)	6
114	176		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-烟酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.45 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.31 (s, 3H).	6

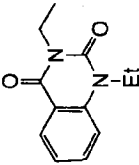
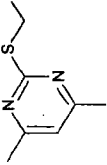
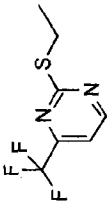
[0726]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
115	177		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-苯基-[1,3,4]恶二唑-2-基)噻吩-2-基甲酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.08 (bs, 1H), 8.02 (dd, J = 7.1 Hz, 1.9 Hz, 4H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.63 (bs, 2H).	14
116	178		N	CH	N-(2-氨基-苯基)-6-(2-苯基氨基-乙基)-烟酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ (ppm): 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 7.7 Hz, 4.4 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.87 (bs, 4H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H).	11

[0727]

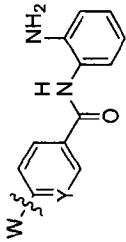
实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
117	179		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-二氧代-4H-苯并[e][1,3]恶嗪-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.80-7.92 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H).	11
118	180		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-乙基-4-甲基-2,6-二氧代-哌啶-1-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.86 (bs, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.31 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	11

[0728]

实 施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
119	181		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(1-乙基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ (ppm): 8.23 (dd, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.05 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.29 (bs, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.86 (bs, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	19
120	182		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4,6-二甲基-噻啉-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 6H).	11
121	183		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4-三氟甲基-噻啉-2-基硫基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 7.7 Hz, 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (dt, J = 7.4 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H).	11

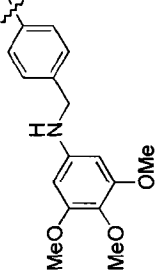
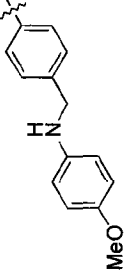
[0729]

表 4b

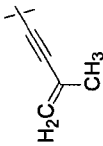
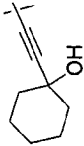
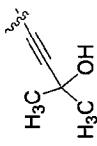


实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
123	187		CH	CH	N-(2-氨基苯基)-4-[3-(吡啶-2-基甲基)-2-基甲基-氨基)-2-基甲基)-苯基]]-苯甲酰胺	¹ H NMR (20% CD ₃ OD 在 CDCl ₃ 中的混合物) δ (ppm): 8.46 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-6.70 (m, 14 H), 3.80 (br s, 4H).	21
124	188		CH	CH	联苯-4,4'-二甲酸二-[(2-氨基-苯基)-酰胺]	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 9.80 (bs, 2H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.96 (d, J= 7.9 Hz, 4H), 7.23 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, J=6.9, 7.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=6.9, 7.7 Hz, 2H), 5.06 (bs, 4H).	1

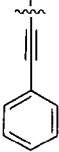
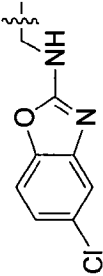
[0730]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
125	189		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[4-{(3,4,5-三甲氧基-苯基)-氨基}-苯基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm): 10.15 (1H, brs), 8.17 (2H, d, J=8.0), 7.90 (2H, d, J=8.2), 7.87 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J=6.6), 7.54 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=7.4), 7.07 (1H, m), 6.08 (2H, s), 4.42 (2H, s), 3.73 (6H, s), 3.58 (3H, d, J=0.8)	21
126	190		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[4-{(4-甲氧基-苯基)-氨基}-苯基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm): 10.03 (1H, brs), 8.17 (2H, d, J=7.7), 7.88 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=7.1), 7.52 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=8.0), 7.17 (1H, m), 7.08-6.93 (6H, m), 4.50 (3H, s), 3.75 (2H, s)	21

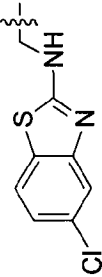
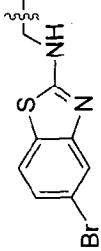
[0731]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
128	193		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-甲基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 276.03, 实测值: 277.2 (MH) ⁺	22
129	194		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(1-羟基-环己基乙炔基)-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 334.4, 实测值: 335 (MH) ⁺	22
130	195		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 294.35, 实测值: 295.1 (MH) ⁺	22

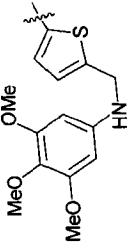
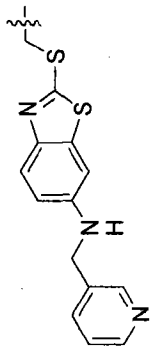
[0732]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
131	196		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-苯基乙炔基-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 312.37, 实测值: 313.2 (MH) ⁺ 22	22
180	320		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(5-氯-苯并恶唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ(ppm): 9.67 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (t, 7.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H).	35

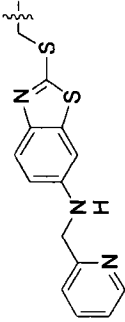
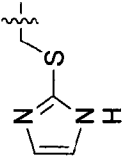
[0733]

实施例	化合物	W	Y	Z	名称	特征	反应方案
181	321		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-([4-(4-氯-苯基)-噻唑-2-基氨基]-甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9.67 (bs, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.92 (bs, 2H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	35
182	322		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(5-溴-苯并噻唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 6.97 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.74 (d, J=5.9 Hz, 2H).	33, 34

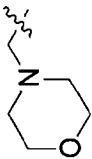
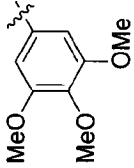
[0734]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
183	323		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{5-[(3,4,5-三甲氧基-苯基)氨基]-噻吩-2-基甲基}-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 489.58, 实测值: 490 (MH) ⁺ 21	
184	325		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{6-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯并噻唑-2-基硫基甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ(ppm): 8.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.7, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (s, 2H).	11

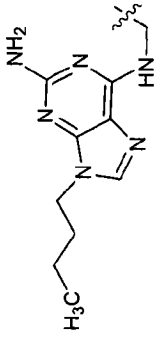
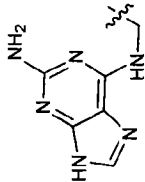
[0735]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
185	326		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{6-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯并噻唑-2-基}甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9.59 (s, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.9, Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	11, 34
186	327		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(1H-咪唑-2-基)甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.23 (bs, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).	14

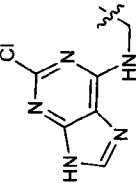
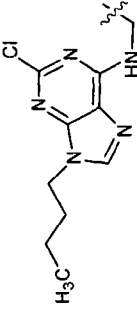
[0736]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
187	328		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ(ppm): 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.57-2.54 (m, 4H).	37
188	329		CH	CH	3,4,5'-三甲氧基-联苯-4-甲基-联苯-2-羧基-酰胺	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ(ppm): 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 6H), 4.01 (s, 3H).	37

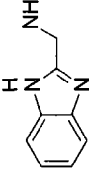
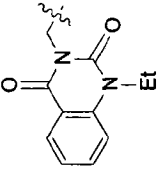
[0737]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
189	330		CH	CH	4-[(2-氨基-9-丁基-9H-嘌呤-6-基氨基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.95 (bs, 2H) 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.3, 7.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.94 (bs, 2H), 4.77 (bs, 2H), 4.01 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4, Hz, 1H)	39
190	331		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm): 10.16 (s, 1H), 9.60 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.6 (br, 4H)	39

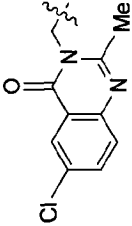
[0738]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
191	332		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氯-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9.67 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.3, 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d6, J = 6.3, 8.1 Hz, 1H), 4.94 (br, 2H), 4.77 (br, 2H)	39
192	333		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(9-丁基-2-氯-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9.60 (s, 1H), 8.72 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 6.7, 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 6.7, 8.0 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H)	39

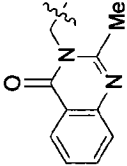
[0739]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
193	334		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-氨基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.39 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56 (bs, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.62 (d, J=5.3 Hz, 2H).	11
194	335		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(1-乙基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ(ppm): 8.23 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.29 (bs, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.86 (bs, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS: (计算值) 414.2; (实测值) 415.3 (MH) ⁺	19

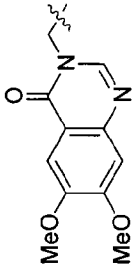
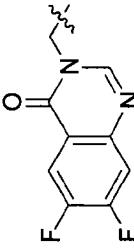
[0740]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
195	336		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-氯-2-甲基-4-氧代-4H-喹啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.69 (bs, 1H, NH), 8.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.94 (bs, 2H). MS: (计算值) 404.1; (实测值) 405.0 (MH) ⁺	19

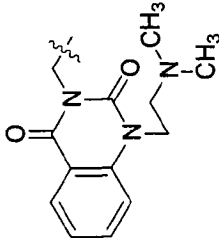
[0741]

实施例	化合物	W	Y	Z	名称	特征	反应方案
196	337		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-苯甲酰胺	¹H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.64 (bs, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.89 (bs, 2H) 2.5 (s, 3H). MS: (计算值) 384.2; (实测值) 385.0 (MH) ⁺	19

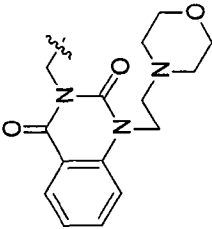
[0742]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
197	338		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6,7-二甲氧基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.62 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS: (计算值) 430.2; (实测值) 431.1 (MH) ⁺	19
198	339		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6,7-二氟-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 14.3, 11.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1), 6.58 (ddd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.89 (bs, 2H). MS: (计算值) 406.1; (实测值) 407.0 (MH) ⁺	19

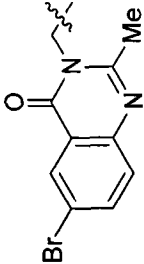
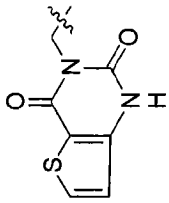
[0743]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
199	340		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[1-(2-甲基氨基-乙基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.22 (s, 6H). MS: (计算值) 457.2; (实测值) 458.1 (MH) ⁺	19

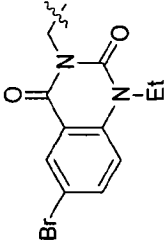
[0744]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
200	341		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H), 4.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H). MS: (计算值) 499.2; (实测值) 500.3 (MH) ⁺ .	19

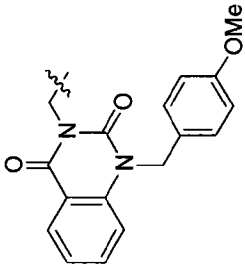
[0745]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
201	342		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-溴-2-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.65 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.5, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 19.7, 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H). MS: (计算值) 462.1; (实测值) 463.1 (MH) ⁺ .	
202	343		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.10 (dd, J = 5.2, 0.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H). MS: (计算值) 392.1; (实测值) 393.0 (MH) ⁺ .	43

[0746]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
203	344		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-溴-1-乙基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H) 4.14 (q, J = 7.0, 2H), 1.21 (t, J = 7.0, 3H). MS: (计算值) 492.1; (实测值) 493.0 (MH) ⁺ .	19

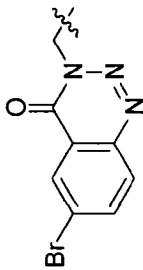
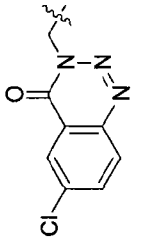
[0747]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
204	345				N-(2-氨基-苯基)-4-[1-(4-甲氧基-2,4-二氧基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹啉-3-基]-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.62 (bs, 1H), 8.10 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.89 (bs, 2H), 3.71 (s, 3H). MS: (计算值) 506.2; (实测值) 507.1 (MH) ⁺ .	19

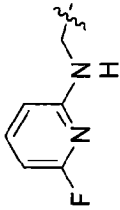
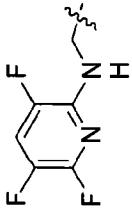
[0748]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
205	346		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-溴-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H). MS: (计算值) 448.0; (实测值) 449.0 (MH) ⁺ .	19

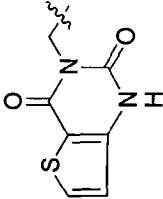
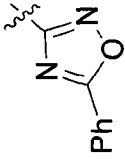
[0749]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
206	347		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-溴-4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3]三嗪-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.63 (bs, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H). MS: (计算值) 449.0; (实测值) 450.0 (MH) ⁺ .	19
207	348		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(6-氯-4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3]三嗪-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.63 (bs, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.15 (ddd, J = 8.6, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H). MS: (计算值) 405.1; (实测值) 406.0 (MH) ⁺ .	19

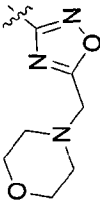
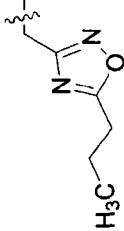
[0750]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
208	349		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-氟-2-吡啶基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ(ppm): 9.07 (bs, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64-7.44 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.78 (bs, 1H), 6.71 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 4.76-4.55 (m, 4H). HRMS (计算值): 336.1386, (实测值): 336.1389.	11
209	350		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3,4,5-三氟-2-吡啶基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (丙酮-d ₆) δ(ppm): 9.06 (bs, 1H), AB 系统(δ _A = 8.02, δ _B = 7.56, J = 8.3 Hz, 4H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.96-6.83 (m, 2H), 6.71 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.65 (bs, 2H).	11

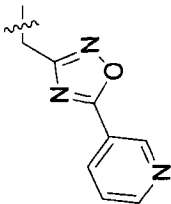
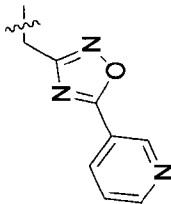
[0751]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
210	351		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (bs, 1H), 8.10 (dd, J = 5.2, 0.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H). MS: (计算值) 392.1; (实测值) 393.0 (MH) ⁺ .	43
211	352		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-苯基-[1,2,4]恶二唑-3-基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.85 (bs, 1H), 8.24-8.19 (m, 6H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H). MS: (计算值) 356.1; (实测值) 357.0 (MH) ⁺ .	50

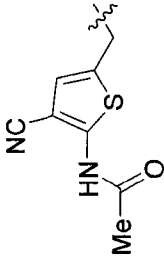
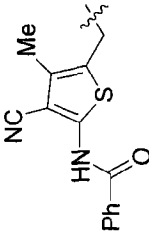
[0753]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
214	355		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-吗啉-4-基甲基)-[1,2,4]恶二唑-3-基)-苯甲酰胺	¹H NMR: (丙酮) δ(ppm): 9.28 (bs, 1H), 8.21 (m, 4H), 7.31(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.67 (bs, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.8Hz), 2.65 (t, J = 4.4 Hz). MS: (计算值) 379.2; (实测值): 380.2 (MH) ⁺	50
215	356		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-丙基)-[1,2,4]恶二唑-3-基甲基)-苯甲酰胺	¹H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.62 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.87 (t, 7.0, 2H), 1.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H). (MH) ⁺ : 337.2.	50

[0754]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
216	357		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-吡啶基)-3-基-[1,2,4]恶二唑-3-基甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.64 (s, 1H), 9.24 d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.86 (dd, J = 1.3 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 1.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 4.8 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.31 (s, 2H). (MH) ⁺ 372.3.	50
217	358		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(5-吡啶基)-3-基-[1,2,4]恶二唑-3-基甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.63 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 7.95-8.02 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.33 (s, 2H). (MH) ⁺ 372.3.	50

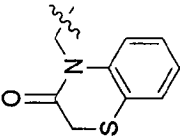
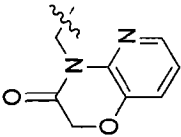
[0755]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
218	359		CH	CH	4-(5-乙酰基氨基-4-氰基-噻吩-2-基甲基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹H NMR (DMSO) δ(ppm): 11.62 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.591 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). LRMS : 390.1 (计算值) 391.2 (实测值).	49
219	360		CH	CH	4-(5-苯甲酰基氨基-4-氰基-3-甲基-噻吩-2-基甲基)-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹H NMR (DMSO) δ(ppm): 11.77 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). (MH) ⁺ : 467.0	49

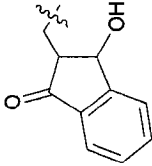
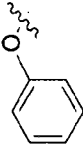
[0756]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
220	361		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[4-氰基-3-甲基-5-(3-苯基-脲基)-噻吩-2-基甲基]-苯甲酰胺	¹H NMR (DMSO) δ(ppm): 10.12 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.43 (m, 6H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). (MH) ⁺ : 482.4	49
221	362		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-苯并[1,4]恶嗪-4-基甲基)-苯甲酰胺	¹H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.60 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92-7.04 (m, 5H), 6.75 (dd, J = 8.1 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H); 4.82 (s, 2H). (MH) ⁺ : 374.1	11

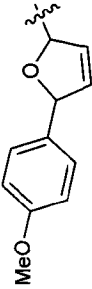
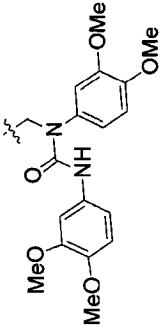
[0757]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
222	363		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-苯并[1,4]噁唑-4-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.58 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.75 11 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (td, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H); 4.88 (bs, 2H); 3.70 (s, 2H). (MH) ⁺ : 390.1	
223	364		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-吡啶并[3,2-b[1,4]恶唑-4-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.57 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 7.6 11 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.90 (bs, 2H), 4.87 (s, 2H). (MH) ⁺ : 375.1	

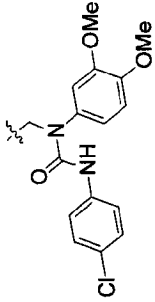
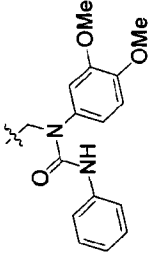
[0758]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
224	365		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(1-羟基-3-氧代-茚满-2-基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.67 (s, 1H); 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 2H). (MH) ⁺ : 373.1	46
225	366		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-苯氧基-苯甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 9.61 (s, 1H); 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06-7.24 (m, 6H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H). (MH) ⁺ : 305.0	1

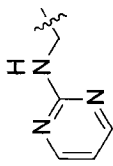
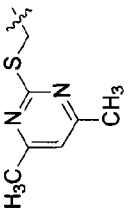
[0759]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
226	367		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[5-(4-甲氧基-2,5-二氢-1H-苯并呋喃-2-基)]-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm): 8.77 (s,1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-6.98 (m, 6H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.09-5.98 (m, 4H), 3.81 (s, 3H).	52
230	371		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[1,3-bis-(3,4-二甲氧基-苯基)-脲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 10.08 (brs, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.35 Hz, 4H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30-6.90 (m, 7H), 6.87 (dd, J = 2.2, 8.35 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.2, 8.35 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 6H).	57

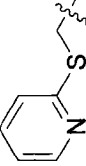
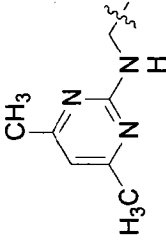
[0760]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
231	372		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-脲基甲酯]-苯甲酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.02 (brs, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42-7.24 (m, 6H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (brd, J = 5.71 Hz, 3H), 6.75 (brd, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).	57
232	373		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-苯基-脲基甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 10.10 (brs, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.0, 5.7 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-6.94 (m, 7H), 6.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).	57

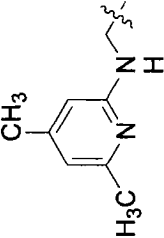
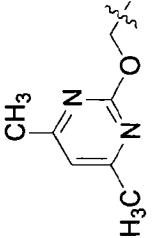
[0762]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
236	377		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(嘧啶-2-基氨基甲基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.6 (bs, 1H), 8.32 (d, J=4.9 Hz, 2H), 7.97 (dt, J= 7.9, 9.9 Hz, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.47, (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=7.4, 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.98 (bs, 2H), 4.61 (d, 2H).	13
237	378		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基氨基甲基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 6H).	11

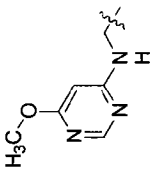
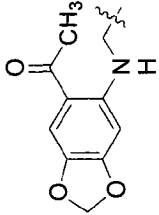
[0764]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
240	381		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(吡啶-2-基)硫基甲基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.19 (bs, 2H), 7.00 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=6.7, 7.2 Hz, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.55 (b+s, 2H).	11
241	382		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.65 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=6.0, 7.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H).	33

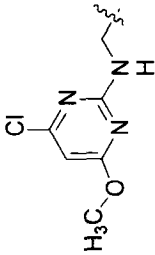
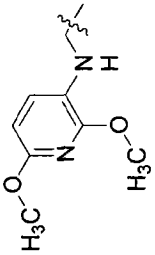
[0765]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
242	383		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二甲基-2-吡啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.7, 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 33 6.64 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.58 (d, J=4.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	
243	384		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶-2-基氧基甲基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.58 (bs, 1H), 7.88 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).	11

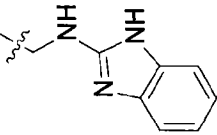
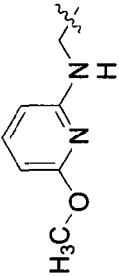
[0766]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
244	385		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲氧基-咪啉-4-基氨基)-甲基]苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ(ppm): 9.64 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.95 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.83 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J= 7.4, 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.58 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H).	33
245	386		CH		4-[(6-乙酰基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆),δ(ppm): 9.79 (bs, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.39 (bs, 1H), 7.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.1, 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 6.00 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.59 (bs, 2H), 2.52 (bs, 3H).	33

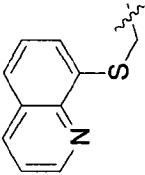
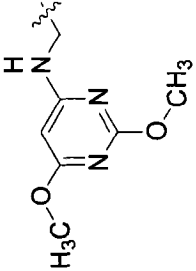
[0767]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
246	387		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氯-6-甲氧基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.47 (bs, 2H), 7.39 (bs, 1H), 7.19 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=6.9, 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=7.7, 6.8 Hz, 1H), 6.10 (bs, 1H), 4.56 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).	33
247	388		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.63 (bs, 1H), 7.94 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J=6.59 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=5.7, 7.4Hz, 1H), 6.80 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=7.7, 7.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.38 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).	33

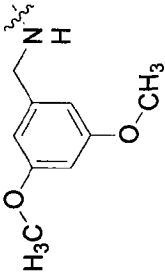
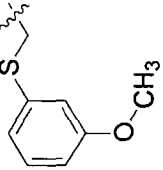
[0768]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
248	389		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 10.9 (bs, 1H), 9.64 (bs, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.55 (bs, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.14-6.81 (m, 4H), 3.36 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.92 (bs, 2H), 4.65 (bs, 2H).	33
249	390		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲氧基-吡啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.60 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).	37

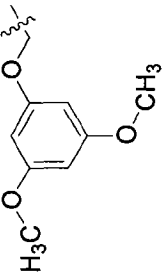
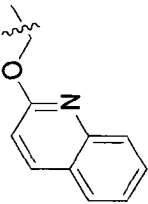
[0769]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
250	391		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-((喹啉-8-基硫基甲基)-苯基)苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.68 (bs, 1H), 8.95 (bs, 2H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.90 (bs, 2H), 7.80-7.55 (m, 6H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.05 (bs, 2H), 4.48 (d, J=7.7, 2H).	11
251	392		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2,6-二甲氧基-4-甲基-5-吡啶基)-4-基氨基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.84 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.46 Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.7, 7.4 Hz, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.57 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	37

[0770]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
252	393		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-(3,5-二甲氧基)-苄基胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.63 (bs, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.9, 7.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=1.4, 7.9 Hz, 3H), 6.67 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.58 (bs, 2H), 6.42 (bs, 1H), 4.87 (bs, 2H), 4.34 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H).	
253	394		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-(3-甲氧基-苯基)-苄基胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.41 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H).	11

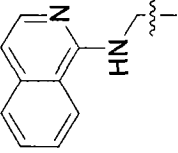
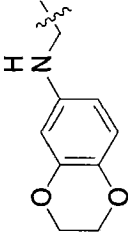
[0771]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
254	395		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3,5-二甲氧基-苯氧基)-苯基甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ(ppm): 9.72 (bs, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=6.9, 7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J= 7.4, 7.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.21 (bs, 2H), 3.77 (s, 6H).	11
255	396		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(喹啉-2-基氧基甲基)-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ(ppm): 9.70 (bs, 1H), 8.35 (d, J=9.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.51 (dd, J=6.9, 7.1 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.02 (dd, J=6.9, 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.94 (bs, 2H).	11

[0772]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
256	397		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3,5-二甲氧基)-苯基]-甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ(ppm): 9.62 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.5, 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.65 (s, 6H).	
257	398		CH	N	二(N-(2-氨基-苯基)-烟酰胺)-6-二硫化物	¹ H-NMR (DMSO-d ₆), δ(ppm): 9.82 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=6.3, 7.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.61 (t, J=7.03 Hz, 2H), 5.05 (bs, 4H).	

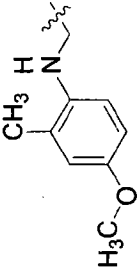
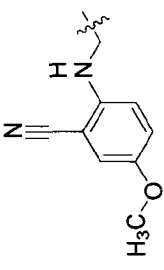
[0773]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
258	399		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(异喹啉基)-1-基氨基甲酰基-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.90 (bs, 1H), 8.16 (bs, 2H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.54 (bs, 2H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.11 (bs, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 5.01 (bs, 2H), 4.88 (bs, 2H).	33
259	400		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.97 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.84 (bs, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.16 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.16-4.13 (m, 4H).	33

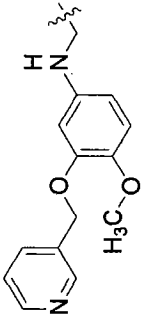
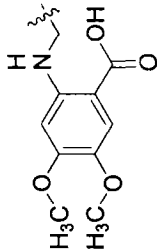
[0774]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
260	401		CH	CH	4-[(4-乙酰胺基-氨基-苯基)-N-(2-氨基-4-苯基)-N-甲基酰胺]	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.66 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.65 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.98 (bs, 2H), 4.38 (bs, 2H), 2.00 (s, 3H).	
261	402		CH	CH	N-(2-氨基-4-基)-4-[(4-吗啉基)-N-(2-氨基-4-基)-N-甲基]-N-甲基甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.65 (bs, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.0, 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.64 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.94 (bs, 2H), 4.35 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.92 (t, J=4.4 Hz, 4H).	

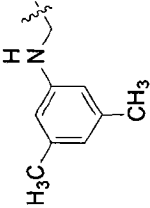
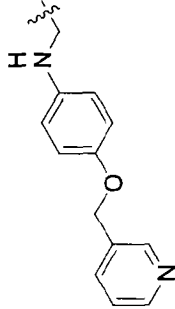
[0775]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
262	403		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.64 (bs, 1H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71-6.53 (m, 3H), 6.32-6.30 (m, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.45 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	33
263	404		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氰基-4-甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.65 (bs, 1H), 7.98 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.63 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 4.55 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H).	33

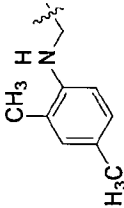
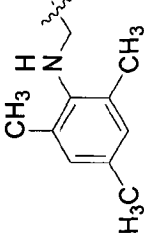
[0776]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
264	405		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{{[4-甲氧基-3-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.09 (J = 8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64 (bs, 4H), 3.62 (s, 3H).	
265	406		CH	CH	2-[4-(2-氨基-苯基氨基)苯基]-4,5-二甲氧基-苯甲酸	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.67 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.0 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.62 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).	

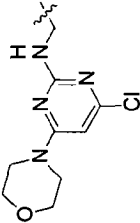
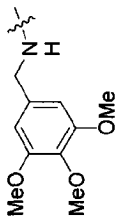
[0777]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
266	407		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3,5-二甲基-苯基)-氨基-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.60 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.19-6.17 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.32 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H).	33
267	408		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-{[3-(3-氨基吡啶-3-基)-4-氧基]-苯基}-苯基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO-d6), δ(ppm): 9.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (d, J=10.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 4H), 4.62 (s, 4H).	33

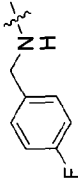
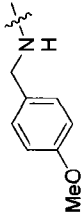
[0778]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
268	409		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2,4-二甲基-1-苯基)-1-苯基]-1-苯基甲酰胺	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6), δ(ppm): 9.58 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.59 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.39 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	33
269	410		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2,4,6-三甲基-1-苯基)-1-苯基]-1-苯基甲酰胺	¹ H-NMR (CD ₃ OD), δ(ppm): 7.91 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 3H), 4.15 (bs, 2H), 2.19 (s, 9H).	33

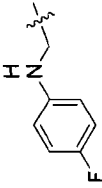
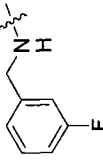
[0779]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
270	411		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氯-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ^{***} (πτμ): 9.66 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.17(bs, 1H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.62 (m, 4H).	
271	412		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.33 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.87 (s, 2H, NH ₂), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.79 (s, 3H).	

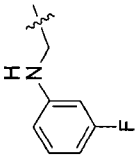
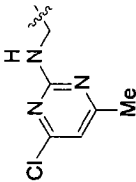
[0780]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
272	413		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4-氟-苯基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H, NH ₂), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33
273	414		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.1, 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.84 (m, 2H), 6.65 (m, 3H), 4.86 (s, 2H, NH ₂), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 1.6 Hz, 3H).	33

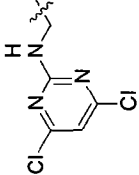
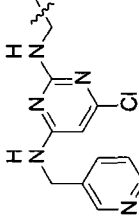
[0781]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
274	415		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氟-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd J = 1.6, 7.1, 8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 9 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 6.63 (m, 3H), 6.35 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	33
275	416		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氟-苯基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.32 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 2H), 7.12 (ddd, J = 1.7, 8.0, 8.2 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H, NH ₂), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33

[0782]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
276	417		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-氟-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99-7.14 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (m, 2H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33
277	418		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 1.5, 7.1, 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.61 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).	33

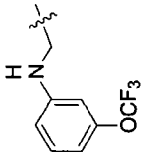
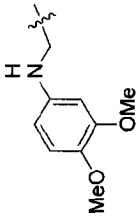
[0783]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
278	419			CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二氯-嘧啶-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.0 (bs, 2H, NH ₂), 4.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	
279	420			CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-氯-6-[(吡啶-3-基-甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.87 (s, 1H), 8.49 (bs, 2H), 7.26-8.02 (bm, 8H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 24, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.1, 8.0 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.95 (s, 2H, NH ₂), 4.51 (m, 2H).	

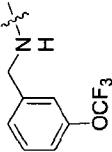
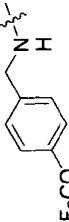
[0784]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
280	421		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲氧基)-吡啶-3-基-氨基]-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 3.08 Hz, 8.79 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.15 (t, J = 6.16 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.39 (d, J = 6.15 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).	33
281	422		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63-6.67 (m, 3H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33

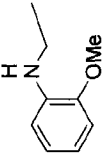
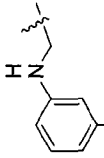
[0785]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
282	423		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 1.5, 8.0, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33
283a	424 b		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3,4-二甲氧基-苯基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.9 Hz, 7.49 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.01-6.08 (m, 2H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.36 (d, J = 6.16 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).	J 33

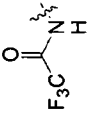
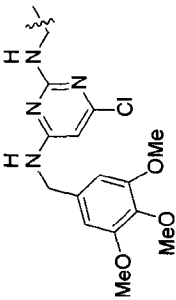
[0786]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
284	425		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3-三氟甲氧基-苄基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H, NH ₂), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	33
285	426		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(4-三氟甲氧基-苄基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 1.4, 8.0, 8.5 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 1.4, 8.0, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H, NH ₂), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	33

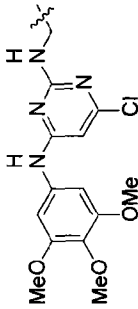
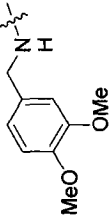
[0788]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
288	429		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-甲氧基-苯基)-苯基氨基]-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 1.4, 7.1, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.56-6.75 (m, 3H), 6.43 (dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 4.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).	33
289	430		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-甲氧基-苯基)-苯基氨基]-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.46 (ddd, J = 1.4, 7.7, 8.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.16-6.25 (m, 3H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).	33

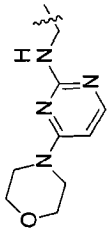
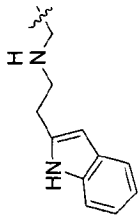
[0789]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
290	431		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(2,2,2-三氟-乙酰基)-乙酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 11.53 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.0, 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H, NH ₂).	14
291	432		CH	CH	N-(2-氨基-苄基)-4-[4-氯-6-(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (bs, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60-6.72 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.68 (s, 3H).	24, 33

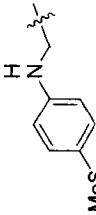
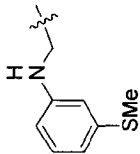
[0790]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
292	433		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{{[4-氯-6-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-2-基]-嘧啶-2-基氨基}-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.46 (bs, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 4.69 (bs, 2H), 3.65 (s, 9H).	24, 33
293	434		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苄基氨基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 3H), 6.80-6.87 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.87 (s, 2H, NH ₂), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).	33

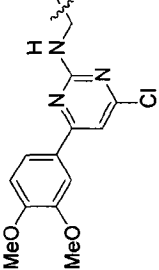
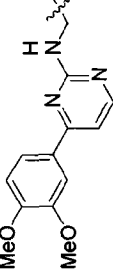
[0791]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
294	435		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-吗啉基)-4-基-嘧啶-2-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (bs, 1H), 7.21 (d, J = 7.5, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.53 (s, 4H).	24, 1, 33
295	436		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-{[2-(1H-吲哚-3-基)-2-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.82 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 7.0, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 3.89 (s, 2H), 2.89 (m, 4H).	57

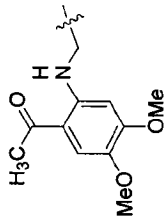
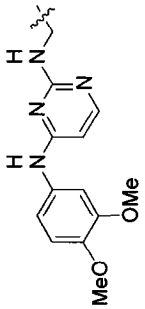
[0792]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
296	437		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-甲基硫基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (m, 4H), 4.95 (s, 2H, NH ₂), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).	33
297	438		CH		N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-甲基硫基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 4H), 4.94 (s, 2H, NH ₂), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).	33

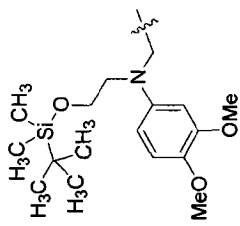
[0793]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
298	439		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-氯-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.55 (bs, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (bs, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H, NH ₂), 4.86 (s, 2H), 3.88 (s, 6H).	15, 33
299	440		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H, NH ₂), 4.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H).	15, 1, 33

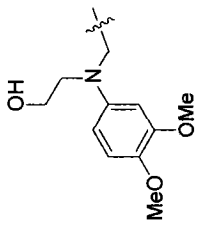
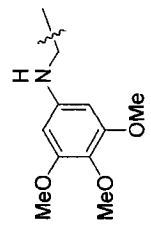
[0794]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
300	441		CH	CH	4-[(2-乙酰基-4,5-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 9.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.6, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.95 (s, 2H, NH ₂), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).	33
301	442		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD+CDCl ₃) δ (ppm): 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).	1, 33

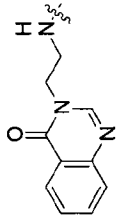
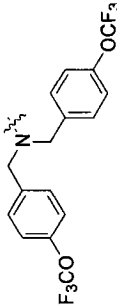
[0795]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
302	443		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[[2-(叔丁基-二甲氧基)-甲硅烷基氧基]-乙基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 ((dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz), 0.96 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).	33

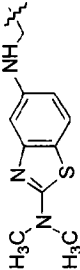
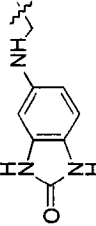
[0796]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
303	444		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[[{(3,4-二甲氧基-苯基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 ((dd, J = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.0, 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.67 and 3.71 (2s and 宽的在下面, 8H), 3.55 (m, 2H).	33, 23
304	445		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-[(3,4,5-三甲氧基-苯基)-氨基]-烟酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.82 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 ((dd, J = 7.4, 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.4, 7.7 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.56 (s, 3H).	33

[0797]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
305	446		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-[2-(4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-乙基氨基]-烟酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 1H) 7.5 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 4.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H).	3
306	447		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[二-(3-三氟甲氧基-苄基)-氨基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 7.84 (d J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 2H), 7.18-7.37 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.0, 7.9 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 4H), 4.86 (s, 2H).	33

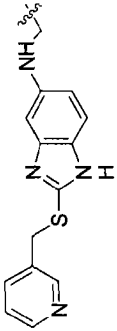
[0798]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
307	448		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-甲基氨基-5-基噻唑)-5-基]-苯基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H).	33
308	449		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.2 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.72 (s, 2H).	33

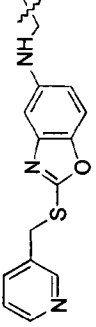
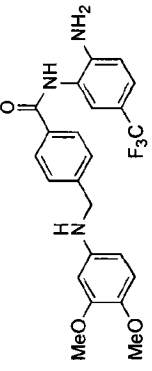
[0799]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
309	450		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-三氟甲基硫基-苯基)-甲基氨基]-甲基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	33

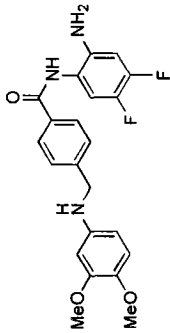
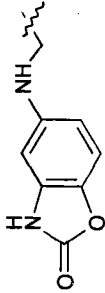
[0800]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
310	451		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[2-(吡啶-3-基甲基硫基)-1H-苯并咪唑-5-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H); 7.20-7.15 (m, 1H); 7.08 (dt, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H); 4.20 (bs, 2H); 3.36 (s, 2H).	33

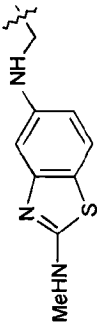
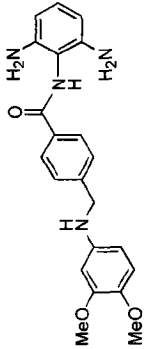
[0801]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
311	452		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[2-(吡啶-3-基甲基硫基)-苯并恶唑基]-5-基氨基}-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H); 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H); 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H); 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H); 4.45 (s, 2H); 4.37 (s, 2H); 3.35 (s, 2H).	33
312	453				N-(2-氨基-5-三氟甲基-苯基)-4-{[3,4-二甲氧基-苯基氨基]-氨基}-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.21 (s, 1H); 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.54 (m, 1H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.41-7.34 (m, 2H); 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 6.20 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 4.29 (s, 2H); 3.84 (s, 6H).	33

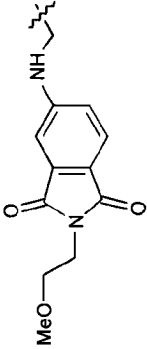
[0802]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
313	454				N-(2-氨基-4,5-二氟-苯基)-4-[(3,4-二甲氧基-苯基)-氨基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.21 (s, 1H); 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.20 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.57 (dd, J = 3.9, 7.9 Hz, 1H); 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.16 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.82 (s, 9H).	33
314	455		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氧代-2,3-二氢-苯并恶唑-5-基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.60 (s, 1H); 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 6.97 (m, 2H); 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 6.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 6.27 (m, 2H); 4.88 (bs, 2H); 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	33

[0803]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反应 方案
315	456			CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-甲基氨基-苯并噻唑-5-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	33
316	457				N-(2,6-二氨基-苯基)-4-[(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 8.09 (s, 1H); 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.29 (s, 1H); 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.39 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.70 (bs, 5H).	33

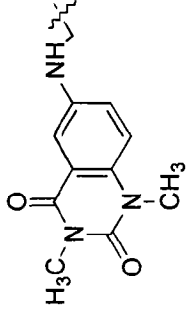
[0804]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
317	458		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-{[2-(2-甲氧基-乙基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.61 (s, 1H); 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 6.92 (bs, 1H); 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.89 (bs, 2H); 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H); 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 3.47 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 3.20 (s, 3H);	33

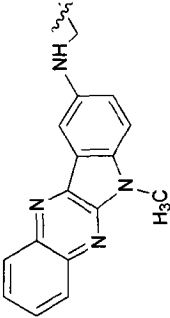
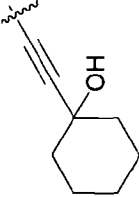
[0805]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
318	459		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(3-螺[1',2']二氧杂环戊烷-1-甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.59 (s, 1H); 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 6.96 (t, J = 7.0 Hz, 1H); 6.78-6.71 (m, 3H); 3.33 6.62-6.54 (m, 2H); 6.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.36-4.32 (m, 4H); 4.23-4.19 (m, 2H); 2.98 (s, 3H).	
319	460		CH	N	N-(2-氨基-苯基)-6-(2-苯基氨基-乙基氨基)-烟酰胺	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.15 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H); 6.89 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 4.4, 7.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (m, 2H); 4.87 (bs, 2H); 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H).	33

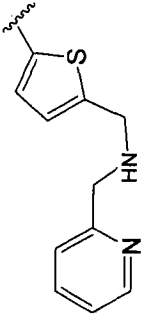
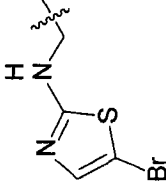
[0806]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
320	461		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基)氨基]-苯基-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.59 (s, 1H); 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.16-7.09 (m, 3H); 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.65-6.56 (m, 2H); 4.87 (s, 2H); 4.42 (d, J = 5.3 Hz, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.26 (s, 3H).	33

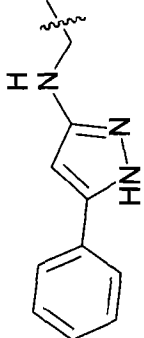
[0807]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名称	特征	反应 方案
321	462		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲基-6H-吡啶并[2,3-b]喹喔啉-9-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.60 (s, 1H); 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 1H); 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.22 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H); 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 6.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 6.51 (bs, 1H); 4.86 (bs, 2H); 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H).	
322	463		N	CH	N-(2-氨基-苯基)-6-(1-羟基-环己基乙炔基)-烟酰胺	LRMS 计算值: 335.40, 实测值: 336.1 (MH) ⁺	14, 3

[0809]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
325	466		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[5-(吡啶-2-基氨基)-2-基基]-噻吩-2-基甲基]-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 414.52, 实测值: 415 (MH) ⁺	21
326	467		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(5-溴-噻唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 403.3, 实测值: 404 (MH) ⁺	21

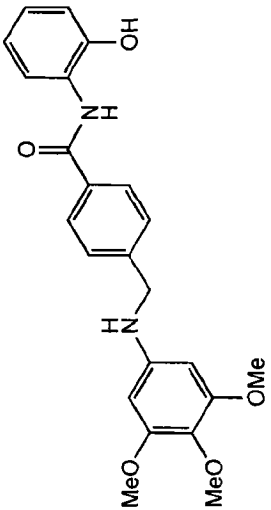
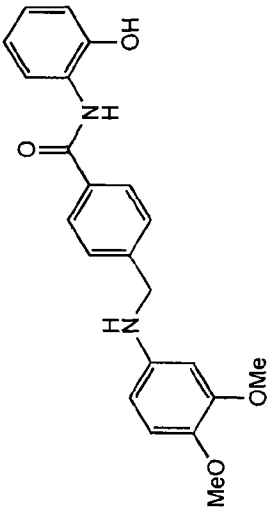
[0810]

实施 例	化 合 物	W	Y	Z	名 称	特 征	反 应 方 案
327	468		CH	CH	N-(2-氨基-苯基)-4-[(5-苯基)-1H-吡唑-3-基氨基]-甲基-苯甲酰胺	LRMS 计算值: 483.45, 实测值: 484.1 (MH) ⁺ 21	

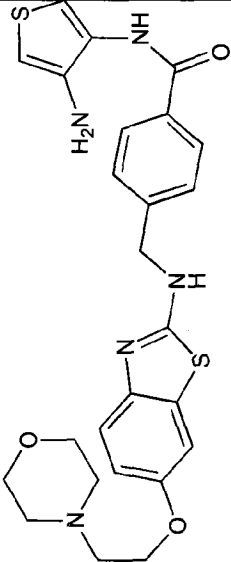
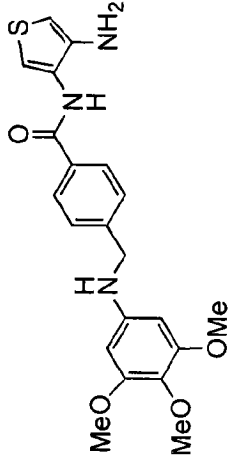
[0811]

表 4c

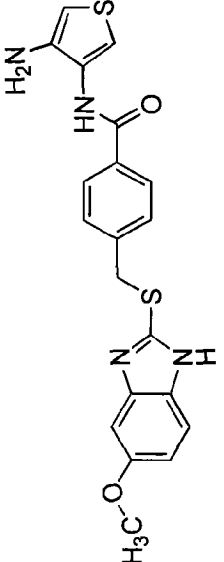
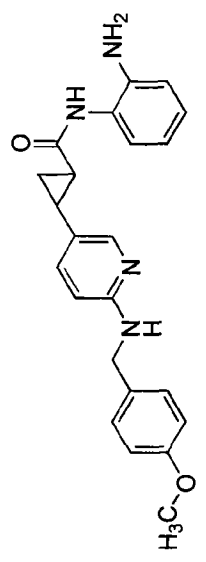
其它化合物的特征

实施 例	化合 物	化合物	名称	特征	反应 方案
426	571		N-(2-羟基-苯基)-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9.57 (brs, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.56 (s, 3H).	33, 55
427	572		N-(2-羟基-苯基)-4-[(3,4-二甲氧基-苯基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.9 (bs, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).	33, 55

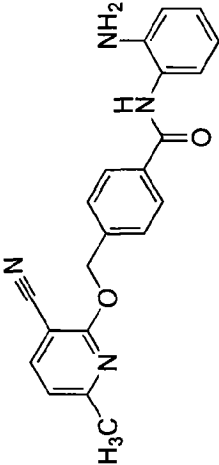
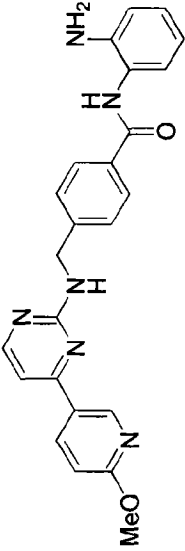
[0812]

实施 例	化合 物	化合物	名称	特征	反应 方案
428	573		N-(4-氨基-噻吩-3-基)-4-{[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并噻唑-2-基氨基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR: (丙酮-d ₆) δ (ppm): 9.09 (bs, 1H), 8.03 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.51 (bs, 2H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.20 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.69 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.87-2.81(m, 2H), 2.62-2.57 (m, 4H).	33, 60
429	574		N-(4-氨基-噻吩-3-基)-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9.66 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.22-6.16 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.55 (s, 3H).	33, 60

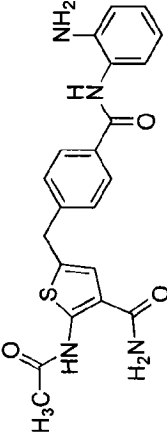
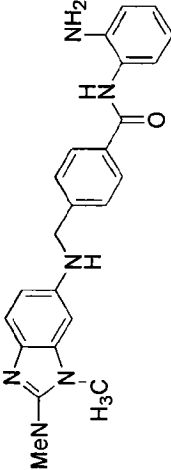
[0813]

实施 例	化合 物	化合 物	名称	特征	反应 方案
430	575		N-(4-氨基-噻吩-3-基)-4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)硫基甲基)-苯甲酰胺	(DMSO) δ (ppm): 12.43 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H, SCH), 6.96 (bs, 1H, SCH), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 3 H). LRMS: 410.1 (计算值) (M); 411.2 (实测值) (M+H)+	
431	576		2-[4-(4-甲氧基-苄基氨基)-苯基]-环丙烷甲酸(2-氨基-苯基)-酰胺	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d ₆), δ (ppm): 9.22 (bs, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.63 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 4.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.62-6.59 (m, 3H), 4.51 (d, J=4.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (d, J=3.1 Hz, 1H), 2.45 (d, J=1.1 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.05 (m, 1H).	

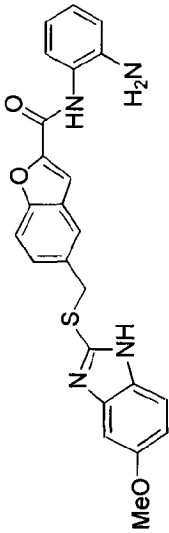
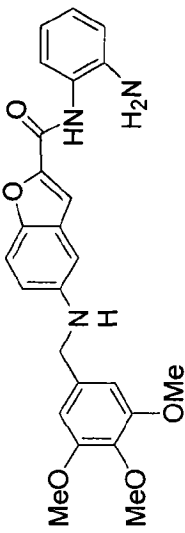
[0814]

实施 例	化合 物	化合 物	名 称	特 征	反 应 方 案
432	577		N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氰基-6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.72 (brs, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.5 hz, 1H), 5.62 (brs, 2H), 4.97 (brs, 2H)	
433	578		N-(2-氨基-苯基)-4-{[4-(6-甲氧基-吡啶-2-基氨基)-2-基氧基]-甲基}-苯甲酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D ₆) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.22 (dd, J15, = 5.3, 7.8 Hz, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.83 (d, J33 = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.0, 7.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H).	

[0815]

实施 例	化合 物	化合物	名称	特征	反应 方案
434	579		2-乙酰胺基-5-[4-(2-氨基-5-氨基甲酰基)-3-甲基]-噻吩-3-甲酰胺	¹ H NMR: (DMSO) δ(ppm): 11.98 (bs, 1H), 9.61 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.88 (bs, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).	49
435	580		N-(2-氨基-5-氨基)-4-[(3-甲基-2-甲基氨基-3H-苯并咪唑-5-基)-甲基]-苯甲酰胺	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 13.2, 8.35 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.31 (m, 2H), 5.75 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (d, J = 8.5 Hz, 3H).	61

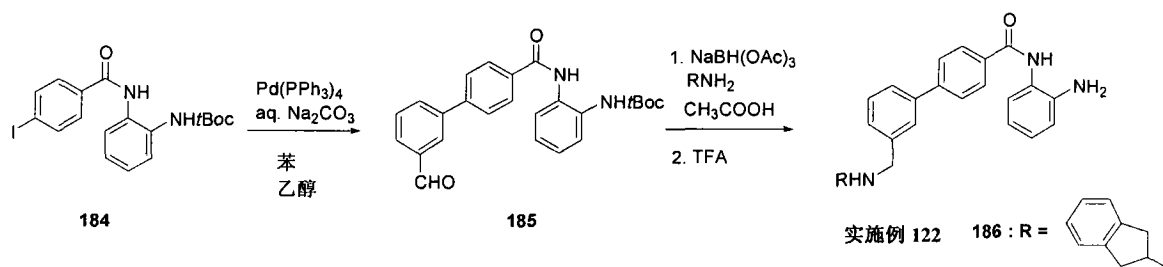
[0816]

实施 例	化合 物	化合物	名称	特征	反应 方案
438	591		5-(5-甲氧基-1H- 苯并咪唑-2-基 硫基甲基)-苯并 咪唑-2-甲酸(2- 氨基-苯基)酰胺	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.84 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.4 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).	
439	592		5-(3,4,5-三甲氧 基-苄基氨基)- 苯并咪唑-2-甲 酸(2-氨基-苯 基)酰胺	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.60 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.31 (s, 3H).	

[0817]

[0818]

反应方案 21



[0819]

实例 122

[0820] 步骤 1: {2-[(3'-甲酰基-联苯-4-羰基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (185)

[0821] 按照实施例 15 步骤 1 中描述的方法,但是用 184 代替 140,以 74% 的产率获得了本标题化合物 185。¹H NMR(CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.27-7.09 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[0822] 步骤 2: N-(2-氨基苯基)-4-[3-(茚满-2-基氨基甲基)苯基]-苯甲酰胺 (186)

[0823] 向联苯甲醛 (104mg, 0.25mmol) 和 2-氨基茚满 (33.3mg, 0.25mmol) 在二氯乙烷 (1mL) 内的搅拌着的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (80mg, 0.375mmol), 然后加入冰醋酸 (15μl, 0.25mmol), 将该混合物在室温搅拌 3 小时。除去挥发性物质后,将残余物在乙酸乙酯与 10% 碳酸氢钠水溶液之间分配。将合并的有机层用水洗涤,干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化 (10% 甲醇在氯仿中的混合物), 获得了所需的 Boc-单保护的产物 (112mg, 84% 产率), 为白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 15.6, 6.9Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 15.6, 6.6Hz, 2H), 1.53 (s, 9H)。

[0824] 按照实施例 42 步骤 3 中描述的方法,但是用上面的化合物代替 46,以 98% 的产率获得了本标题化合物 186。¹H NMR (20% CD₃OD 在 CDCl₃ 中的混合物): δ 7.95 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.54-6.79 (m, 11H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 15.6, 6.9Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 15.6, 6.6Hz, 2H)。

[0825]

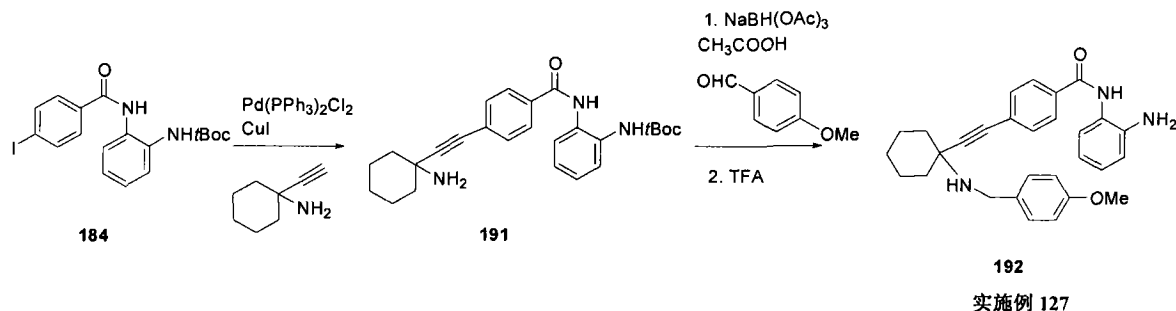
实例 123-126

[0826] 实例 123-126 (化合物 187-190) 是用在实施例 122 中描述的制备化合物 186 的方法 (反应方案 21) 制得的。

[0827]

反应方案 22

[0828]



[0829]

实例 127

[0830] 步骤 1: {2-[4-(1-氨基-环己基乙炔基)-苯甲酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔

丁酯 (191)

[0831] 将碘化物 184 (438mg, 1.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35mg, 0.05mmol)、三苯基膦 (7.6mg, 0.025mmol) 和 1-乙炔基环己基胺 (185mg, 1.5mmol) 的混合物在含有三乙胺 (0.56mL, 4.0mmol) 的 THF (4mL) 中于室温搅拌 20 分钟。向其中加入 CuI (3.8mg, 0.02mmol), 继续搅拌 2 小时。然后将该反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用水洗涤, 将有机层干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化 (10% 甲醇在氯仿中的混合物), 获得了所需产物 191 (420mg, 97% 产率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 9.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.25-6.85 (m, 3H), 2.10-1.30 (m, 10H), 1.51 (s, 9H)。

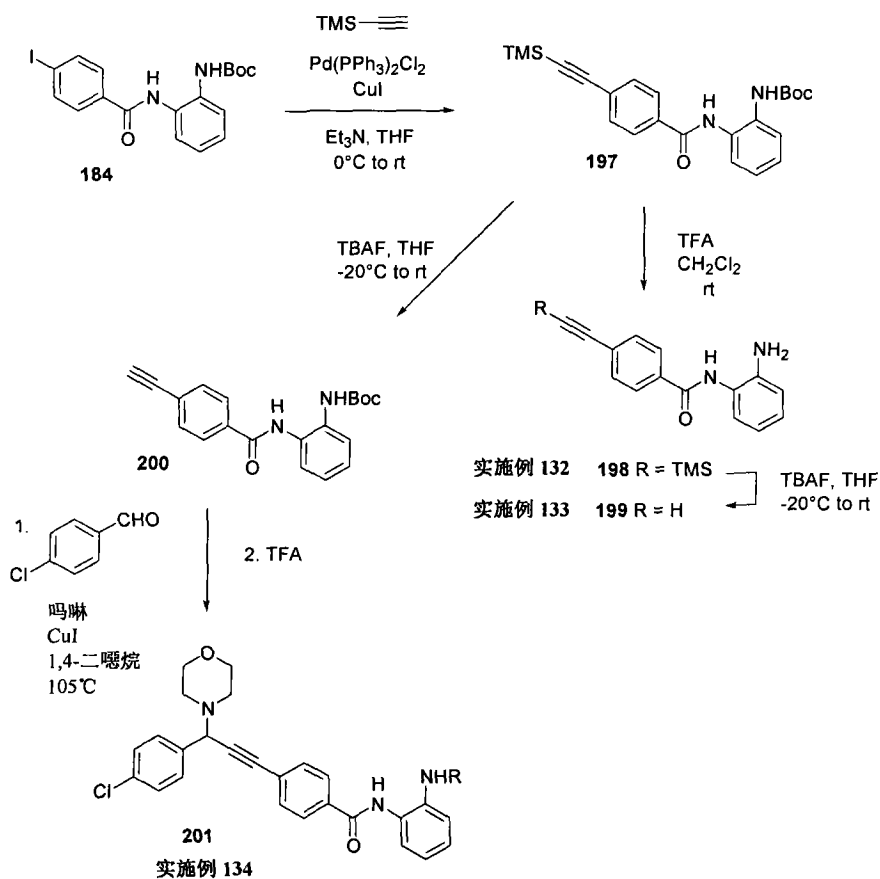
[0832] 步骤 2: N-(2-氨基苯基)-4-[1-(4-甲氧基-苄基氨基)-环己基乙炔基]-苯甲酰胺 (192)

[0833] 按照实施例 122 步骤 2 中描述的方法, 但是用对甲氧基苯甲醛代替 2-氨基茛满, 以 74% 的产率获得了本标题化合物 192。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.78 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10-1.30 (m, 10H)。

[0834]

反应方案 23

[0835]



[0836]

实施例 133

[0837] 步骤 1: N-[2-(叔丁氧基羰基)-氨基-苯基]-4-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酰胺 (197)

[0838] 在 0°C、氮气氛围下, 向 184 (5.00g, 11.41mmol) 在无水 THF (100mL) 内的搅拌着的溶液中分别加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (240mg, 0.34mmol)、CuI (130mg, 0.69mmol) 和三甲基甲硅烷基乙

炔 (2.10ml, 14.84mmol)。然后滴加无水 Et_3N (6.36ml, 45.66mmol)。用 4 小时将温度缓慢地温热至室温。将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内, 用乙酸乙酯稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{AcOEt}/\text{己烷}:20/80 \rightarrow 50/50$), 获得了本标题化合物 197 (4.42g, 10.83mmol, 94% 产率), 为黄色粉末。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.26 (bs, 1H), AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 7.91$, $\delta_{\text{B}} = 7.55$, $J = 8.3\text{Hz}$, 4H), 7.85 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.13 (m, 3H), 6.70 (bs, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.28 (s, 9H)。

[0839] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-4-(三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酰胺 (198)

[0840] 按照实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 46, 获得了本标题化合物 198 (70mg, 0.23mmol), 为白色固体, 主要由 198 和 199 的混合物组成。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm): 9.20 (bs, 1H), AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 8.07$, $\delta_{\text{B}} = 7.62$, $J = 8.2\text{Hz}$, 4H), 7.32 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (td, $J = 7.6$, 1.2Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.66 (bs, 2H), 0.30 (s, 9H)。

[0841] 步骤 3 :N-(2-氨基-苯基)-4-乙炔基苯甲酰胺 (199)

[0842] 在 -20°C 、氮气氛下, 向 198 和 199 的混合物在无水 THF (15ml) 内的搅拌着的溶液中加入 TBAF 溶液 (1ml, 1.0M 在 THF 中的溶液)。用 2 小时让该反应混合物温热至室温, 在室温搅拌 18 小时。然后将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内, 用乙酸乙酯稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{AcOEt}/\text{己烷}:30/70$), 获得了本标题化合物 199 (215mg, 0.91mmol, 2 步骤的产率为 46%), 为浅黄色粉末。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm): 9.19 (bs, 1H), AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 8.08$, $\delta_{\text{B}} = 7.66$, $J = 8.5\text{Hz}$, 4H), 7.33 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.67 (bs, 2H), 3.88 (s, 1H)。

[0843] 实施例 134

[0844] 步骤 1 :N-[2-(叔丁氧基羰基)-氨基-苯基]-4-乙炔基苯甲酰胺 (200)

[0845] 在 -20°C 、氮气氛下, 向 199 的混合物 (3.48g, 8.53mmol) 在无水 THF (50ml) 内的搅拌着的溶液中缓慢地加入 TBAF 溶液 (9.4ml, 9.38mmol, 1.0M 在 THF 中的溶液)。用 2 小时让该反应混合物温热至室温, 在室温搅拌 4 小时。然后将该反应混合物浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和 NH_4Cl 水溶液、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{AcOEt}/\text{己烷}:25/75 \rightarrow 30/70$), 获得了本标题化合物 200 (2.53g, 7.53mmol, 88% 产率), 为浅黄色泡沫状物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (bs, 1H), AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 7.94$, $\delta_{\text{B}} = 7.59$, $J = 8.5\text{Hz}$, 4H), 7.83 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.10 (m, 3H), 6.75 (bs, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

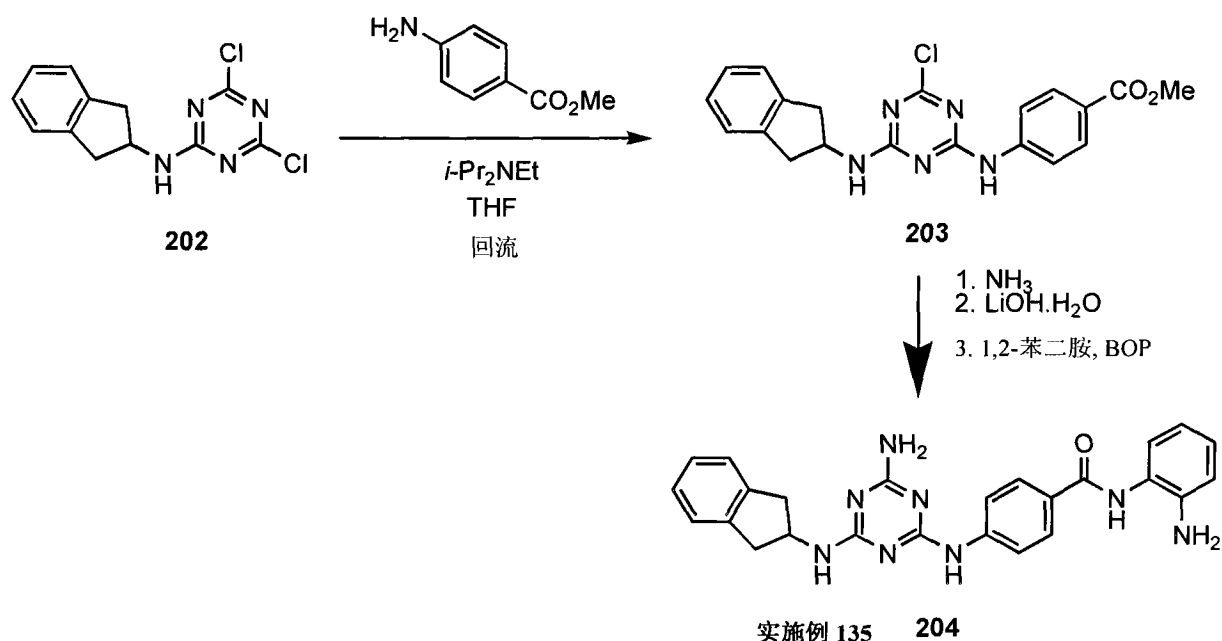
[0846] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-4-[3-(4-氯苯基)-3-吗啉-4-基-1-丙炔-1-基]-苯甲酰胺 (201)

[0847] 在氮气氛下, 向 200 (200mg, 0.60mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (5ml) 内的搅拌着的溶液中分别加入 4-氯苯甲醛 (100mg, 0.71mmol)、吗啉 (60 μl , 0.68mmol) 和 CuI (6mg, 0.03mmol)。向该反应混合物中通入氮气 5 分钟, 温热至 105°C 。18 小时后, 让该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和 NH_4Cl 水溶液、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4

[0848] 按照实施例 42 步骤 3 中描述的方法,但是用上面的化合物代替 46,以 67%的产率获得了本标题化合物 201。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.80(bs,1H),AB 系统 (δ_A=8.06,δ_B=7.71,J=8.1Hz,4H),AB 系统 (δ_A=7.65,δ_B=7.52,J=8.3Hz,4H),7.20(d,J=7.9Hz,1H),7.02(t,J=7.3Hz,1H),6.82(d,J=7.0Hz,1H),6.64(t,J=7.5Hz,1H),5.10(s,1H),4.97(bs,2H),3.72-3.58(m,4H),2.67-2.46(m,4H)。

反应方案 24

[0850]



实施例 135

[0853] 在室温、氮气氛下,向 202 (2.00g, 7.11mmol) 在无水 THF (50ml) 内的搅拌着的溶液中分别加入 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.86ml, 10.66mmol) 和 4-氨基苯甲酸甲酯 (1.29g, 8.53mmol) 或 ArNH_2 (1.2 当量)。然后将该反应混合物回流 24 小时。冷却后,将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 2/98 $\rightarrow$ 5/95), 获得了本标题化合物 203 (1.70g, 4.30mmol, 60% 产率), 为米黄色粉末。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 2AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 8.03$, $\delta_{\text{A}'} = 8.00$, $\delta_{\text{B}} = 7.70$, $\delta_{\text{B}'} = 7.61$, $J_{\text{AB}} = J_{\text{A'B'}} = 8.8\text{Hz}$, 4H), 7.43 和 7.31 (2bs, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 5.84 和 5.78 (2d, $J = 7.2$ 和 7.7Hz , 1H), 4.98-4.77 (2m, 1H), 3.91 和 3.90 (2s, 3H), 3.41 (dd, $J = 16.1$, 7.0Hz , 2H), 2.94 和 2.89 (2dd, $J = 15.9$, 4.9Hz , 2H)。

[0854] 步骤 2: 4-[4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基氨基]-N-(2-氨

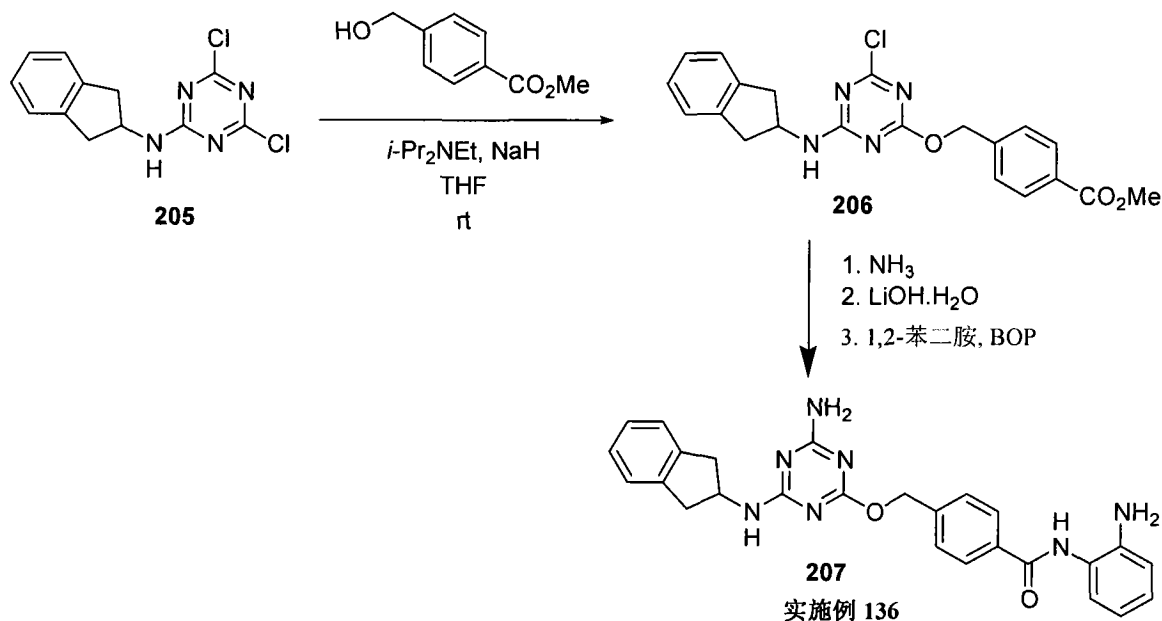
基-苯基)-苯甲酰胺(204)

[0855] 本标题化合物 204 是按照实施例 1 途径 B 步骤 3-5 中描述的相同方法,在 3 个步骤中由 203 制得的。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 8.98(m, 1H), 8.49 和 8.28(2m, 1H), 8.10-7.92(m, 4H), 7.35-7.14(m, 5H), 7.03(td, J = 7.6, 1.5Hz, 1H), 6.90(dd, J = 6.6, 1.3Hz, 1H), 6.71(td, J = 7.6, 1.3Hz, 1H), 6.57 和 6.42(2m, 1H), 6.04 和 5.86(2m, 2H), 4.92-4.76(m, 1H), 4.70-4.58(m, 1H), 3.44-3.26(m, 2H), 3.08-2.92(m, 2H). HRMS(计算值): 452.2073, (实测值): 452.2062。

[0856]

反应方案 25

[0857]



[0858]

实施例 136

[0859] 步骤 1: 4-[(4-氯-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸甲酯(206)

[0860] 在 0℃, 氮气氛围下, 向 205 (2.00g, 7.11mmol) 在无水 THF (50ml) 内的搅拌着的溶液中加入 *i*-Pr₂NEt (1.86ml, 10.66mmol) 和 4-(羟基甲基)苯甲酸甲酯 (1.30g, 7.82mmol)。几分钟后, 分批加入 NaH (95%, 186mg, 7.11mmol)。然后让该反应混合物温热至室温。24 小时后, 将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/CH₂Cl₂: 2/98), 获得了本标题化合物 206 (2.00g, 4.88mmol, 69% 产率), 为无色粘性泡沫状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 2AB 系统 (δ_A = 8.06, δ_{A'} = 8.03, δ_B = 7.52, δ_{B'} = 7.46, J_{AB} = J_{A'B'} = 8.5Hz, 4H), 7.26-7.17(m, 4H), 5.94 和 5.85(2bd, J = 7.8Hz, 1H), 5.48 和 5.39(2s, 2H), 4.92-4.76(2m, 1H), 3.94 和 3.92(2s, 3H), 3.39 和 3.33(2dd, J = 16.0, 7.0Hz, 2H), 2.89 和 2.84(2dd, J = 16.0, 4.9Hz, 2H)。

[0861] 步骤 2: 4-[[4-氨基-6-(2-茚满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基氧基]-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺(207)

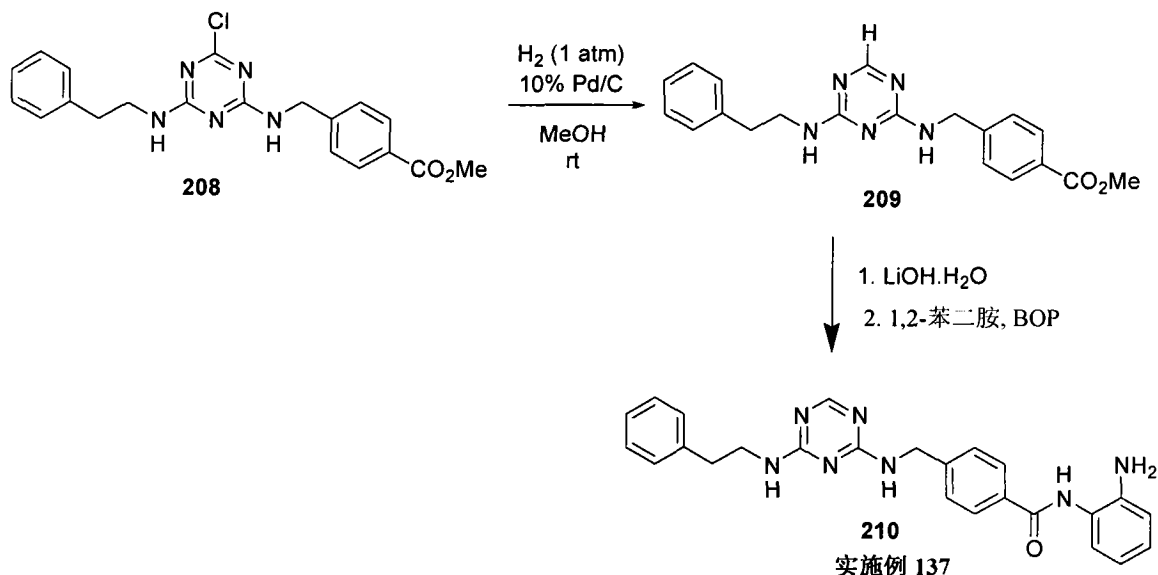
[0862] 本标题化合物 207 是按照实施例 1 途径 B 步骤 3-5 中描述的相同方法, 在 3 个步骤

中由 206 获得的。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- $\text{d}_6 + \varepsilon$ DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.49 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.70 (td, $J = 7.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.44 (bs, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.47 和 5.41 (2s, 2H), 4.87-4.68 (m, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H). HRMS (计算值): 467.2070, (实测值): 467.2063。

[0863]

反应方案 26

[0864]



[0865]

实施例 210

[0866] 4-[(4-氯-6-苯乙基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (208)

[0867] 本标题化合物 208 是按照实施例 1 途径 B 步骤 2 中描述的不同方法, 由 2 制得的 ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH} = \text{苯乙基胺}$)。

[0868] 步骤 1: 4-[(4-苯乙基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (209)

[0869] 向 208 (300mg, 0.75mmol) 在 MeOH (35mL) 内的脱气溶液中加入 10% Pd/C (24mg, 0.023mmol)。将该反应混合物在 1atm 的 H_2 压力下于室温搅拌 20 小时, 然后用 N_2 吹扫。通过经由硅藻土过滤除去钯, 将该反应混合物浓缩。通过快速硅胶色谱法纯化残余粗产物 (MeOH/ CH_2Cl_2 : 4/96), 获得了本标题化合物 209 (135mg, 0.37mmol, 50% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.08 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.15 (m, 6H), 4.85-4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H)。

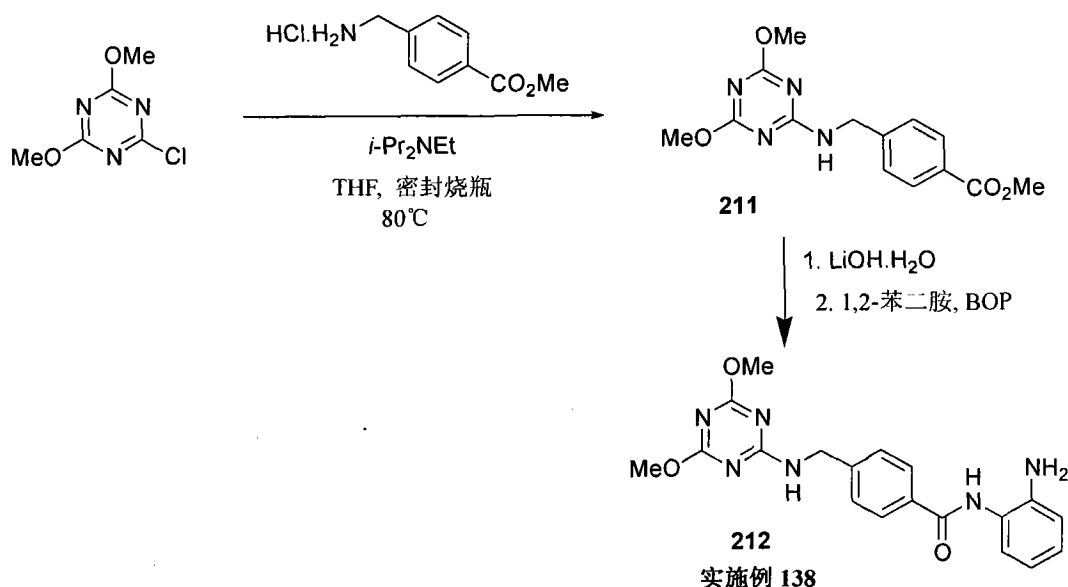
[0870] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-苯乙基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (210)

[0871] 本标题化合物 210 是按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的不同方法, 在 2 个步骤中由 209 制得的。 ^1H NMR : (300MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm) : 9.03 (s, 1H), 8.17-7.87 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 19.2, 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.03 (m, 6H), 6.99 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.67 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.30 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H)。

[0872]

反应方案 27

[0873]



[0874]

实施例 138

[0875] 步骤 1: 4-[(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (211)

[0876] 在 75ml 密封烧瓶内, 将 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (540mg, 3.08mmol)、4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯·HCl 2 (689mg, 3.42mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.49ml, 8.54mmol) 在无水 THF (30ml) 内的搅拌着的悬浮液在 80°C 温热 5 小时。然后让该反应混合物冷却至室温, 倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 10/90 $\rightarrow$ 30/70), 获得了本标题化合物 211 (870mg, 2.86mmol, 93% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 8.01$, $\delta_{\text{B}} = 7.39$, $J_{\text{AB}} = 8.5\text{Hz}$, 4H), 6.08–6.00 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.92 (s, 3H)。

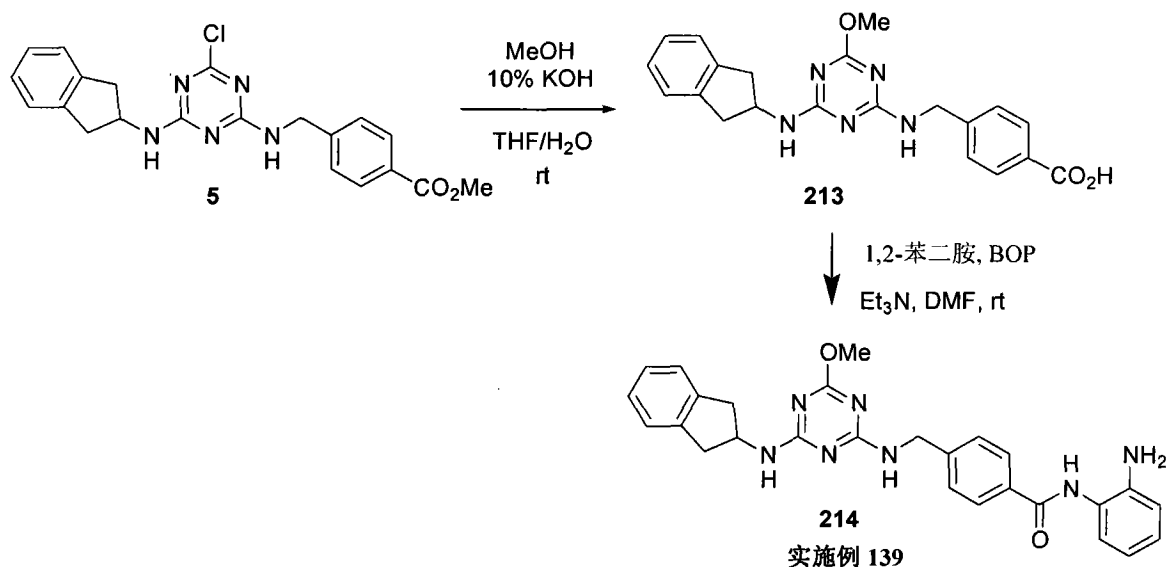
[0877] 本标题化合物 212 是按照实施例 1 步骤 4 和 5 中描述的相同方法, 在 2 个步骤中由 211 制得的。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- $\text{d}_6 + \Sigma \text{DMSO-} \text{d}_6$) δ (ppm): 9.58 (bs, 1H), 8.27 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), AB 系统 ($\delta_{\text{A}} = 8.04$, $\delta_{\text{B}} = 7.53$, $J_{\text{AB}} = 8.4\text{Hz}$, 4H), 7.31 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.68 (td, $J = 7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.86–4.78 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.90 和 3.89 (2s, 6H). HRMS (计算值): 380.1597, (实测值): 380.1601。

[0878] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-[(4,6-二甲氧基-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (212)

[0879]

反应方案 28

[0880]



[0881] 实施例 139

[0882] 步骤 1: 4-[(6-(2-茚满基-氨基)-4-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲
基]-苯甲酸 (213)

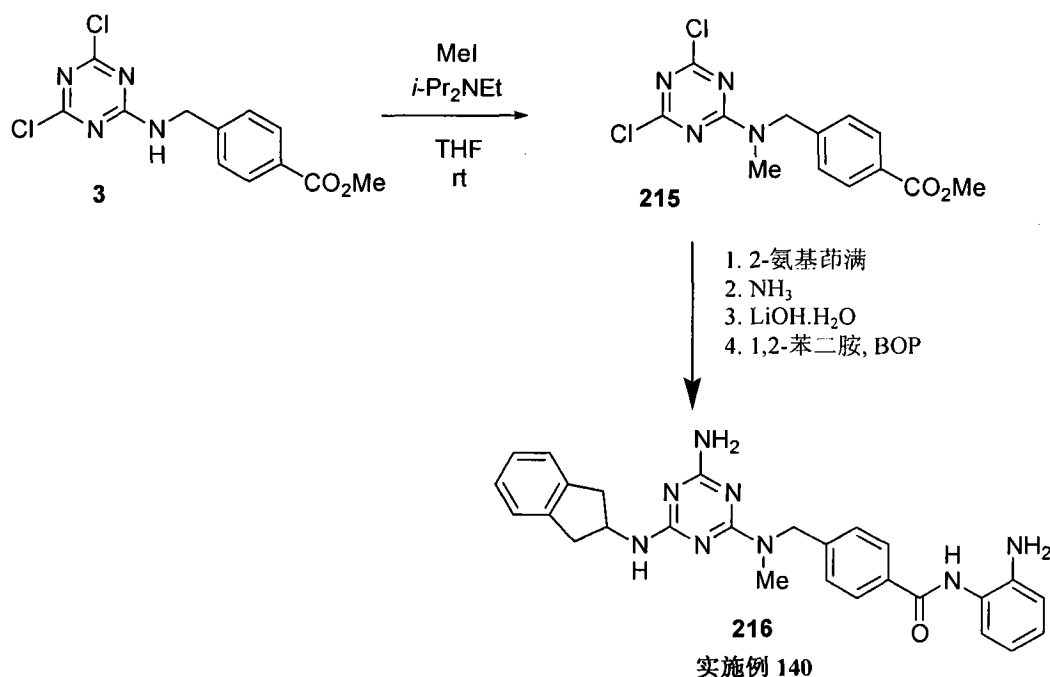
[0883] 在室温下,向 5 (300mg, 0.73mmol) 在 MeOH/THF (10ml/5ml) 混合物内的搅拌着的溶液中加入 KOH 水溶液 (10%, 5ml)。3 天后,用旋转蒸发仪将该反应混合物浓缩,在水中稀释,用 1N HCl 酸化直至 pH5-6,获得了白色沉淀。15 分钟后,将该悬浮液过滤,用水将滤饼充分洗涤,并干燥,获得了本标题化合物 213 (282mg, 0.72mmol, 98% 产率),为白色固体。MS :m/z = 392.1 [MH]⁺。

[0884] 步骤2:N-(2-氨基-苯基)-4-[[6-(2-茚满基-氨基)-4-甲氧基-[1,3,5]-三
嗪-2-基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺 (214)

[0885] 本标题化合物 214 是按照实施例 1 步骤 5 中描述的不同方法, 在一个步骤中由 213 制得的。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆+Σ DMSO-d₆) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.69-9.53(m, 1H), AB 系统 (δ_A = 8.04, δ_B = 7.52, J_{AB} = 7.8Hz, 4H), 7.80-7.60(m, 1H), 7.45-7.10(m, 6H), 7.01(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.68(t, J = 7.6Hz, 1H), 4.92-4.60(m, 5H), 3.90-3.78(m, 3H), 3.35-3.22(m, 2H), 3.02-2.83(m, 2H). HRMS(计算值): 481.2226, (实测值): 481.2231。

[0886] 反应方案 29

[0887]



[0888]

实施例 29

[0889] 步骤 1: 4-[(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基-N-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (216)

[0890] 在室温、氮气氛围下, 向 NaH(95%, 81mg, 3.19mmol) 在无水 THF(10ml) 内的搅拌着的悬浮液中依次加入 3(500mg, 1.60mmol) 在无水 THF(10ml) 中的溶液和 MeI(298 μl, 4.79mmol)。16 小时后, 将该反应混合物倒入饱和 NH₄Cl 水溶液内, 并用 AcOEt 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH₄Cl、H₂O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/己烷: 10/90 → 20/80), 获得了本标题化合物 215(200mg, 0.61mmol, 38% 产率), 为白色固体结晶。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): AB 系统 (δ_A = 8.04, δ_B = 7.31, J_{AB} = 8.2Hz, 4H), 4.93(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.18(s, 3H)。

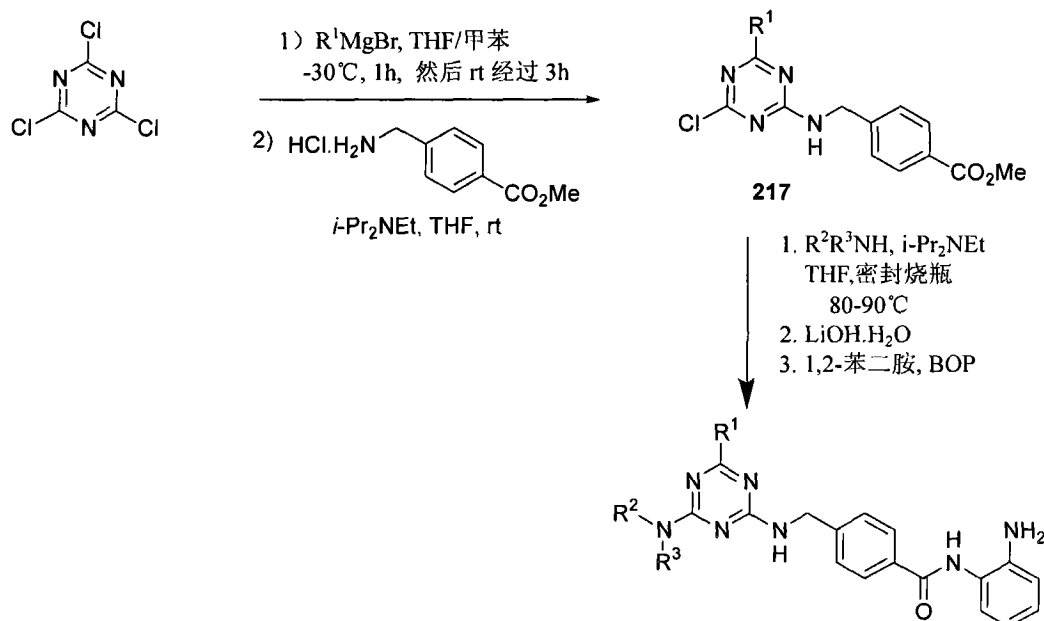
[0891] 步骤 2: 4-[[4-氨基-6-(2-茛满基-氨基)-[1,3,5]-三嗪-2-基-N-甲基-氨基]-甲基]-N-(2-氨基-苯基)-苯甲酰胺 (216)

[0892] 本标题化合物 216 是按照实施例 1 途径 B 步骤 2-5 中描述的不同方法, 在 4 个步骤中由 215 制得的。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ (ppm): 9.11(bs, 1H), 8.03(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.43(bs, 2H), 7.33(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.28-7.09(m, 4H), 7.04(td, J = 7.6, 1.5Hz, 1H), 6.90(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 6.71(td, J = 7.5, 1.3Hz, 1H), 6.25-6.05(m, 1H), 5.82和 5.64(2bs, 2H), 5.00-4.56(m, 5H), 3.42-2.76(m, 7H)。HRMS(计算值): 480.2386, (实测值): 480.2377。

[0893]

反应方案 30

[0894]



实施例 141 218: $R^1 = Me$, $R^2R^3N = 2$ -茚满基-氨基

[0895]

实施例 141

[0896] 步骤 1: 4-[(4-氯-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (217)

[0897] 在 -30°C、氮气氛围下, 向氰尿酰氯 1 (2.00g, 10.85mmol) 在无水 THF (100ml) 内的搅拌着的溶液中缓慢地加入 $MeMgBr$ 溶液 (17ml, 23.86mmol, 1.4M 在无水 THF/甲苯中的溶液)。1 小时后, 用 3 小时让该反应混合物温热至室温。然后分别加入 4-(氨基甲基) 苯甲酸甲酯·HCl 2 (2.08g, 10.30mmol) 和 $i-Pr_2NEt$ (3.78ml, 21.69mmol)。18 小时后, 将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内, 并用 $AcOEt$ 稀释。分离后, 将有机层依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 ($AcOEt/CH_2Cl_2$: 10/90 $\rightarrow$ 15/85), 获得了本标题化合物 217 (780mg, 2.67mmol, 25% 产率), 为黄色粉末。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 2AB 系统 ($\delta_A = 8.03$, $\delta_{A'} = 8.02$, $\delta_B = 7.39$, $\delta_{B'} = 7.38$, $J = 8.5Hz$, 4H), 6.28-6.08 (2m, 1H), 4.76 和 4.74 (2d, $J = 6.3Hz$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.46 和 2.42 (2s, 3H)。

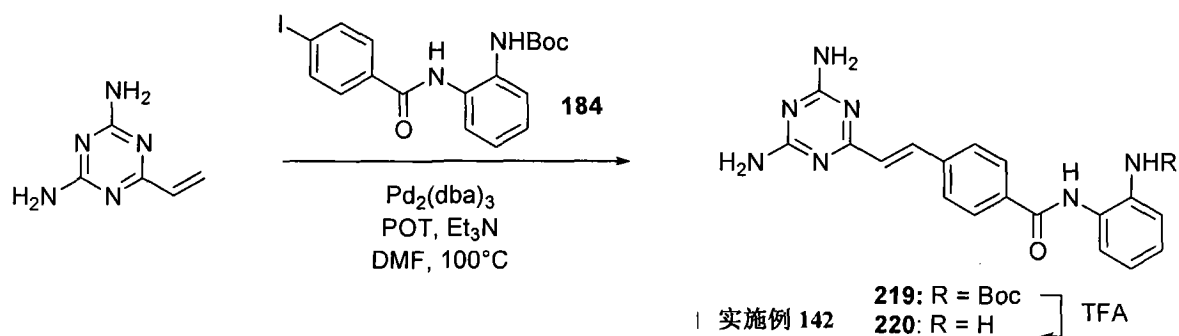
[0898] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-[[6-(2-茚满基-氨基)-4-甲基-[1,3,5]-三嗪-2-基-氨基]-甲基]-苯甲酰胺 (218)

[0899] 本标题化合物 218 是按照实施例 1 步骤 3-5 中描述的相同方法, 在 3 个步骤中由 217 制得的。 1H NMR (300MHz, 丙酮- $d_6 + \Sigma$ DMSO- d_6) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.62-9.50 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0Hz$, 2H), 7.68-7.37 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.7Hz$, 1H), 7.28-7.07 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 7.4Hz$, 1H), 6.89 (d, $J = 7.9Hz$, 1H), 6.69 (t, $J = 7.4Hz$, 1H), 4.92-4.60 (m, 5H), 3.35-3.10 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 3H)。

[0900]

反应方案 31

[0901]



[0902]

实施例 142

[0903] 步骤1: (2-{4-[2-(4,6-二氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-乙烯基]-苯甲酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (219)

[0904] 向 184(40mg, 0.091mmol) 和 2-乙 烯 基 -4,6- 二 氨 基 -1,3,5- 三 嗪 (11mg, 0.083mmol) 在 无 水 DMF(1mL) 内 的 脱 气 溶 液 中 加 入 三 邻 甲 苯 基 膦 (POT) (1.5mg, 0.005mmol), 然 后 加 入 Et₃N(46 μ L, 0.33mmol) 和 三 (二 亚 苄 基 丙 酮) 二 钯 (0) (2mg, 0.0025mmol)。将 该 溶 液 在 100℃ 加 热 16 小 时。然 后 减 压 除 去 DMF。将 该 反 应 混 合 物 在 AcOEt 与 饱 和 NH₄Cl 之 间 分 配。分 离 后, 将 有 机 层 用 盐 水 洗 涤, 用 无 水 Na₂SO₄ 干 燥, 过 滤 并 浓 缩。然 后 通 过 快 速 硅 胶 色 谱 纯 化 该 残 余 粗 产 物 (MeOH/CH₂Cl₂: 5/95), 获 得 了 本 标 题 化 合 物 219 (25mg, 0.056mmol, 67 % 产 率)。¹H NMR (300MHz, 丙 酮 -d₆) δ (ppm): 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96 (d, J = 15.9Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.90 (d, J = 15.9Hz), 6.21 (s, 4H), 1.50 (s, 9H)。

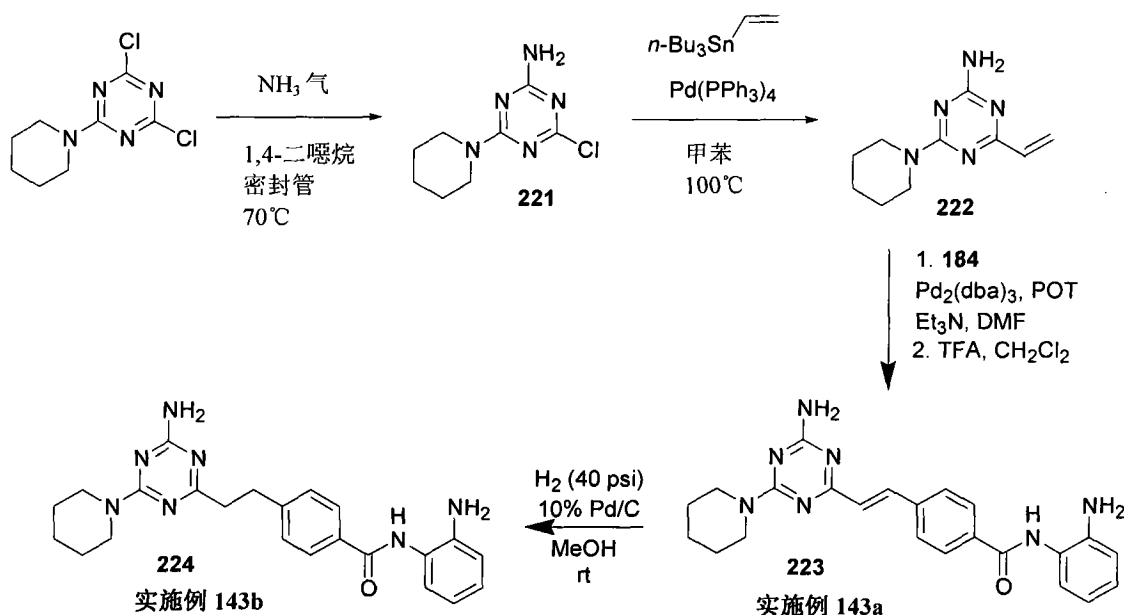
[0905] 步骤2:N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(4,6-二氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-乙烯基]-苯甲酰胺 (220)

[0906] 在室温, 向 219 (25mg, 0.056mmol) 在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 内的搅拌着的溶液中加入 TFA (0.3mL, 4.3mmol)。30 分钟后, 缓慢地加入饱和 NaHCO_3 直至达到 pH 8, 减压除去 CH_2Cl_2 , 加入 AcOEt, 分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 10/90), 获得了本标题化合物 220 (19mg, 0.054mmol, 98% 产率)。 ^1H NMR: (300MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm): 8.33, 8.13 (2d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.38–6.96 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 6.94–6.62 (m, 2H)。

[0907]

反应方案 32

[0908]



[0909]

实施例 143a

[0910] 步骤 1: 2-氨基-4-氯-6-哌啶-1-基-[1,3,5]三嗪 (221)

[0911] 向 2,4-二氯-6-哌啶-1-基-[1,3,5]三嗪 (500mg, 2.15mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (20mL) 内的溶液中通过氨气 5 分钟。在密封的管中将该溶液在 70℃ 加热 16 小时。让该反应混合物冷却至室温, 在 AcOEt 与饱和 NH_4Cl 溶液之间分配。分离后, 将有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 获得了本标题化合物 221 (453mg, 2.12mmol, 98% 产率)。LRMS: $[\text{MH}]^+ = 214.1$ 。

[0912] 步骤 2: 2-氨基-4-哌啶-1-基-6-乙烯基-[1,3,5]三嗪 (222)

[0913] 向 221 (358mg, 1.68mmol) 在无水甲苯 (7mL) 内的溶液中加入三丁基(乙烯基)锡 (514 μL , 1.76mmol), 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97mg, 0.084mmol), 在密封的管中将该反应混合物在 100℃ 加热 16 小时。然后让该反应混合物冷却至室温, 浓缩, 直接通过快速硅胶色谱纯化 (AcOEt/己烷: 10/90 $\rightarrow$ 30/70), 获得了本标题化合物 222 (含有氯化三丁基锡)。

[0914] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(4-氨基-6-哌啶-1-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-乙烯基]-苯甲酰胺 (223)

[0915] 本标题化合物 223 是按照反应方案 31 步骤 1 和 2 中的相同方法, 在 2 个步骤中由 222 制得的。 ^1H NMR: (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.92 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.68 (m, 3H), 6.60 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.52 (s, 4H)。

[0916]

实施例 143b

[0917] 步骤 4: N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(4-氨基-6-哌啶-1-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-乙基]-苯甲酰胺 (224)

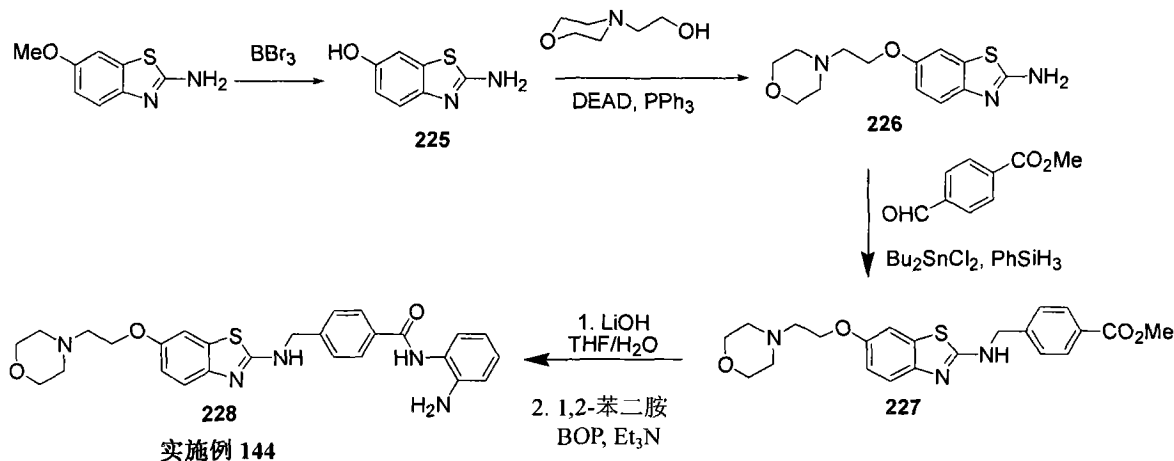
[0918] 向 223 (18mg, 0.043mmol) 在 MeOH (5mL) 内的溶液中加入 10% Pd/C (10mg, 0.021mmol)。使用氢化装置将该反应混合物在 H_2 压力 (40psi) 下于室温摇动 16 小时。然后用氮气吹扫该反应混合物, 经由硅藻土过滤, 并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (MeOH/ CH_2Cl_2 : 2/98 $\rightarrow$ 4/96), 获得了本标题化合物 224 (10mg, 0.024mmol, 56% 产率)。

率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 7.82(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.08(t, J = 7.0Hz, 1H), 6.89-6.79(m, 2H), 7.80-6.90(m, 1H), 3.76(s, 4H), 3.13(t, J = 8.1Hz, 2H), 2.88(t, J = 8.1Hz, 2H), 1.90-1.40(m, 10H)。

[0919]

反应方案 33

[0920]



[0921]

实施例 144

[0922] 步骤 1: 2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑-6-醇 (225):

[0923] 将 2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑 (5.00g, 27.8mmol) 在二氯甲烷 (70mL) 中的悬浮液于氮气氛下冷却至 0℃, 滴加三溴化硼 (3.93mL, 41.6mmol)。将该浅黄色混合物搅拌 3 小时, 让其缓慢地从 0℃ 温热至 10℃。通过滴加甲醇来缓慢地中止该反应, 在室温搅拌过夜后, 通过过滤收集白色固体 (6.04g, 88% 产率)。将该氢溴酸盐溶解在水中, 用乙酸乙酯洗涤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和。通过过滤收集所得晶体, 并在烘箱中于 135℃ 干燥 1 小时, 获得了本标题化合物 225, 为无色晶体 (3.63g, 79% 产率)。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 7.27(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.80(dd, J = 8.4, 2.2Hz, 1H)。

[0924] 步骤 2: 6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并噻唑-2-基胺 (226)

[0925] 在室温、氮气氛下, 向苯并噻唑 225 (3.62g, 21.8mmol) 在 THF 内的溶液中依次加入 4-(2-羟基乙基)吗啉 (3.17mL, 26.1mmol)、三苯基膦 (7.43g, 28.3mmol), 然后滴加偶氮碳酸二乙酯 (4.46mL, 28.3mmol)。将该溶液搅拌 3.5 小时, 在真空下部分除去 THF。将该混合物在乙酸乙酯与 H₂O 之间分配。将合并的有机层用 1N HCl 萃取。将合并的酸性萃取液用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 用乙酸乙酯溶解沉淀。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将滤液浓缩, 获得了本标题化合物 226 (5.83g, 96% 产率), 为浅黄色油状物。¹H NMR: (丙酮-d₆) δ (ppm): 7.37(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.94(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 6.60(bs, 2H), 4.19(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.70-3.67(m, 4H), 2.90(s, 2H), 2.81(t, J = 6.2Hz, 2H), 2.62-2.58(m, 4H)。

[0926] 步骤 3: 4-[[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并噻唑-2-基氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯 (227):

[0927] 向含有苯并噻唑 226 (5.80g, 20.8mmol) 的圆底烧瓶中加入 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (5.11g, 31.1mmol), 然后加入 THF (8mL)、氯化二丁基锡 (315mg, 1.04mmol), 并滴加苯基三甲硅烷 (3.24mL, 31.1mmol)。将所得混合物在室温于氮气氛下搅拌过夜。将该混合物在乙酸

乙酯中稀释,并过滤。将滤液在乙酸乙酯与水之间分配,将合并的有机层用 1N HCl 洗涤。用饱和 NaHCO_3 水溶液将合并的酸性层中和,用乙酸乙酯萃取沉淀。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。通过快速色谱法纯化所得粗产物,用 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (10 : 90) 洗脱,获得了 227 (3.69g, 42% 产率)。 ^1H NMR : (丙酮- d_6) δ (ppm) : 8.04 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.50 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H)。

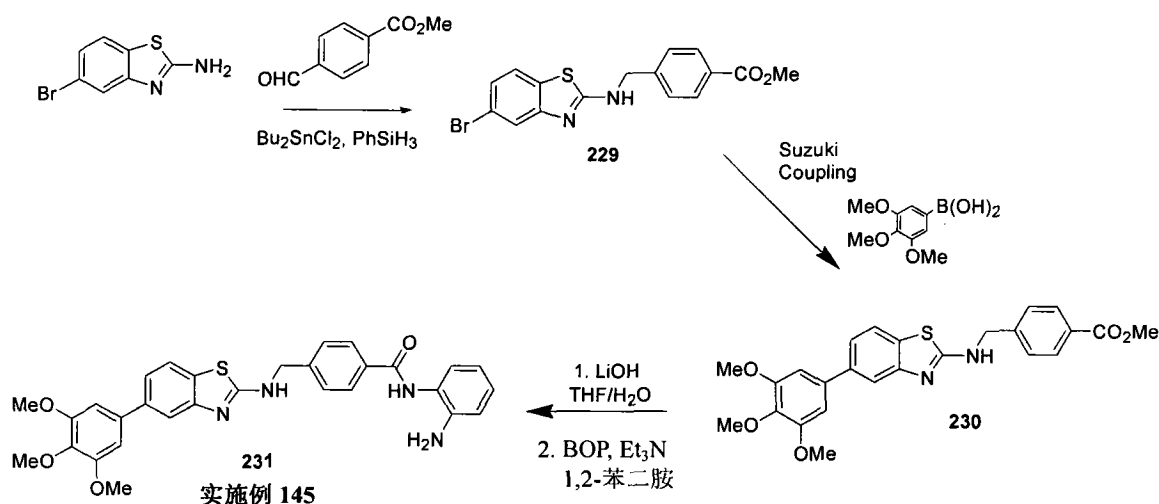
[0928] 步骤 4 : N-(2-氨基-苯基)-4-[[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并噻唑-2-基氨基]-甲基]-苯甲酰胺 (228) :

[0929] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法,但是用上面的化合物代替 6,获得了本标题化合物 228 (958mg, 46%), 为无色固体。 ^1H NMR : (CD_3OD) δ (ppm) : 8.04 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$, 2H), 6.84 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.81-3.77 (m, 4H), 2.87 (t, $J = 5.5, 2\text{Hz}$), 2.69-3.66 (m, 4H)。

[0930]

反应方案 34

[0931]



[0932]

实施例 145

[0933] 步骤 1 : 4-[(5-溴-苯并噻唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (229) :

[0934] 按照实施例 144 步骤 3 中描述的方法,但是用 2-氨基-6-溴苯并噻唑代替 226,以 56% 的产率获得了本标题化合物 229。 ^1H NMR : ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 8.78 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0935] 步骤 2 : 4-[[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯 (230) :

[0936] 按照实施例 15 步骤 1 中描述的方法,但是用 229 代替 140,以 44% 的产率获得了本标题化合物 230,为无色晶体。 ^1H NMR : ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 8.73 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.92 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0937] 步骤 3 : N-(2-氨基-苯基)-4-[[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-苯并噻唑-2-基

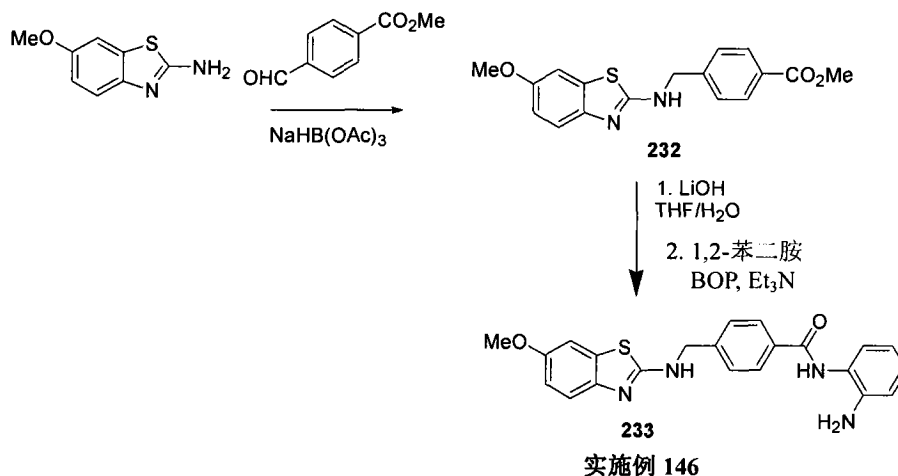
氨基]-甲基}-苯甲酰胺 (231) :

[0938] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法,但是用上面的化合物代替 6,以 69%的产率获得了本标题化合物 231。¹H NMR:(丙酮-d₆) δ (ppm):8.31(d, J = 7.9Hz, 2H), 8.20(d, J = 7.5Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.73-7.58(m, 3H), 7.63(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.05(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.00(s, 6H), 3.84(s, 3H)。

[0939]

反应方案 35

[0940]



[0941]

实施例 146

[0942] 步骤 1:4-[(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (232) :

[0943] 向 2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑 (2.00g, 11.1mmol) 在二氯乙烷 (20mL) 与 THF (20mL) 的混合物内的溶液中依次加入 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (1.82g, 11.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (3.53g, 16.7mmol) 和乙酸 (1.27mL, 22.2mmol)。将该混合物搅拌 2 天,通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液来中止反应。将该混合物倒入含有水的分液漏斗中,用二氯甲烷萃取。将合并有机萃取液用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,用 EtOAc/己烷 (20 : 80-30 : 70) 洗脱,获得了本标题化合物 232 (1.85g, 51%产率)。¹H NMR:(丙酮-d₆) δ (ppm):8.04(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.94(dd, J = 8.5, 2.7Hz, 1H), 4.50(t, J = 5.5Hz, 2H), 3.86(s, 3H)。

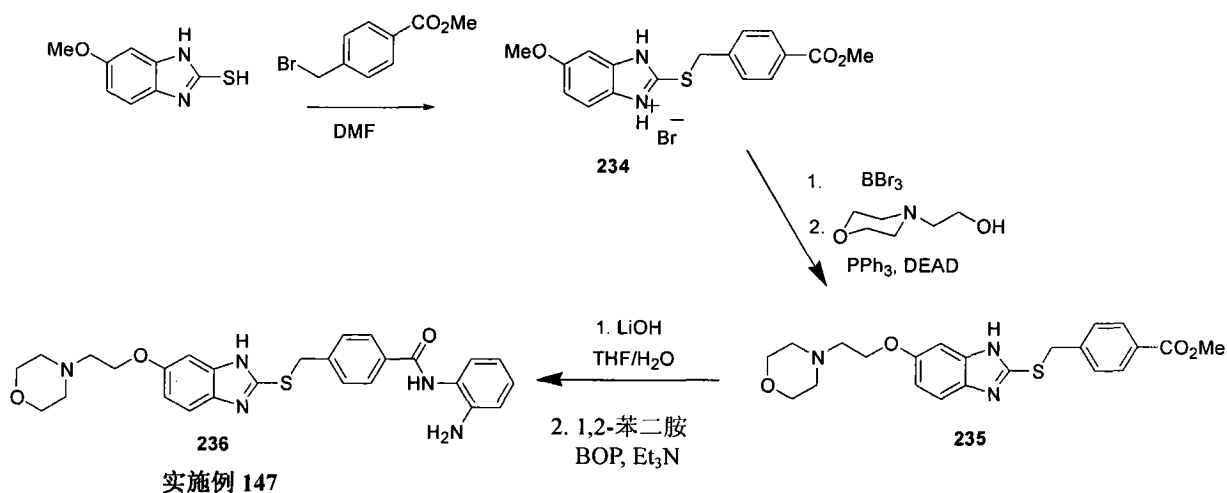
[0944] 步骤 2:N-(2-氨基-苯基)-4-[(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (233) :

[0945] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法,但是用上面的化合物代替 6,以 19%的产率获得了本标题化合物 233,为浅米黄色固体。¹H NMR:(DMSO-d₆) δ (ppm):9.68(s, 1H), 8.44(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.55(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.39(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.21(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.05(t, J = 6.3Hz, 1H), 7.00(d, J = 1.4Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.8, 2.7Hz, 1H), 6.86(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 6.65(td, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.70(d, J = 5.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H)。

[0946]

反应方案 36

[0947]



[0948]

实施例 147

[0949] 步骤 1: 4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基)-苯甲酸甲酯氢溴酸盐 (234):

[0950] 向 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (2.51g, 11.0mmol) 在 DMF (50mL) 内的溶液中加入 5-甲氧基-2-苯并咪唑硫醇 (1.98g, 11.0mmol)。将该混合物在室温搅拌 24 小时, 将溶剂真空蒸发。将残余物悬浮在乙酸乙酯中, 通过过滤收集氢溴酸盐, 获得了本标题化合物 234 (4.10g, 91% 产率), 为无色固体。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.90 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

[0951] 步骤 2: 4-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基]-苯甲酸甲酯 (235):

[0952] 按照实施例 144 步骤 1、2 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 2-氨基-6-甲氧基苯并咪唑, 以 37% 的产率获得了本标题化合物 235。¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm): 8.04-8.00 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.75-2.47 (m, 4H)。

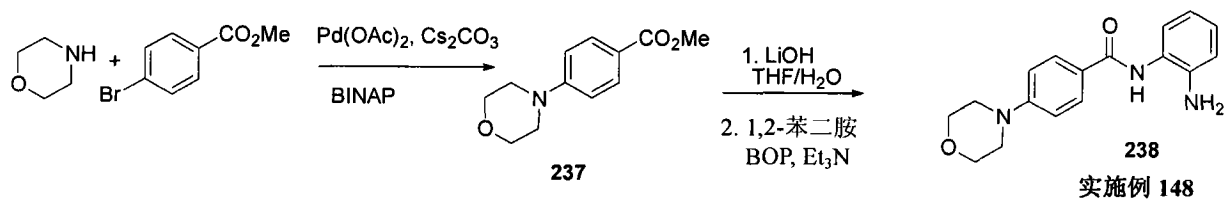
[0953] 步骤 3: N-氨基-苯基)-4-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基硫基甲基]-苯甲酰胺 (236):

[0954] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 6, 以 11% 的产率获得了本标题化合物 236。¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 7.89 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 3H), 6.93-6.79 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.65-3.62 (m, 4H), 2.51 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H)。

[0955]

反应方案 37

[0956]



[0957]

实施例 148

[0958] 步骤 1: 4-吗啉-4-基-苯甲酸甲酯 (237):

[0959] 向火焰干燥的耐压容器中加入碳酸铯 (912mg, 2.80mmol) 和甲苯 (8mL), 用氮气吹扫烧瓶。加入乙酸铯 (9.0mg, 0.004mmol) 和外消旋-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (37mg, 0.06mmol)。将该混合物脱气, 在 100℃ 加热 18 小时。让该混合物冷却至室温, 经由硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥。并真空浓缩, 获得了本标题化合物 237 (443mg, 100% 产率)。¹H NMR: (CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, J = 9.2Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 4H)。

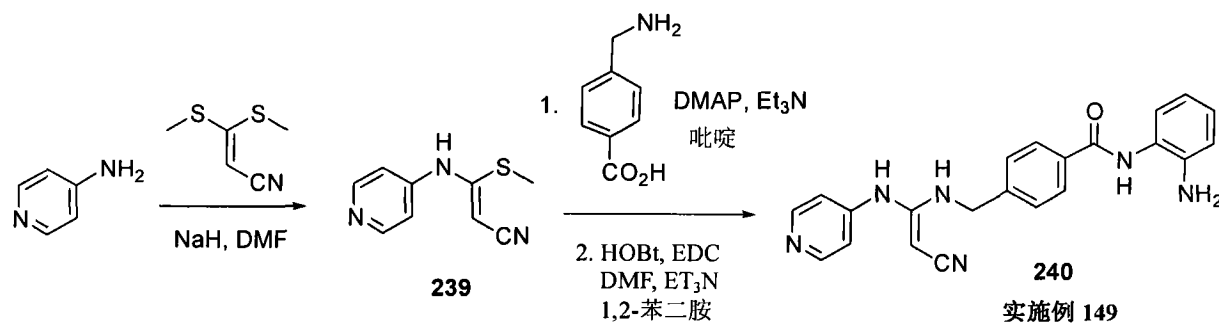
[0960] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺 (238):

[0961] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 6, 以 33% 的产率获得了本标题化合物 238。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.20 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.0Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.5Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 4H)。

[0962]

反应方案 38

[0963]



[0964]

实施例 149

[0965] 步骤 1: 3-甲基硫基-3-(吡啶-4-基氨基)-丙烯腈 (239)

[0966] 在室温向吡啶-4-基胺 (1.0g, 11.0mmol) 和 3,3-二-甲基硫基-丙烯腈 (2.05g, 12.6mmol) 在 DMF 内的溶液中加入 4A 分子筛粉末。将该混合物搅拌 1 小时。然后将该混合物冷却至 0℃, 用 1 小时分批加入 60% NaH 在油中的分散液 (0.92g, 23.0mmol), 在 0℃ 再搅拌 2 小时。移去冷却浴, 将该混合物在室温搅拌 20 小时。真空除去 DMF, 通过柱色谱法纯化粗产物 (EtOAc-25% MeOH/EtOAc 的梯度), 获得了所需产物, 为灰白色固体 (1.9g, 89%)。

[0967] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-[[2-氰基-1-(吡啶-4-基氨基)-乙烯基氨基]-甲基]-苯甲酰胺 (240)

[0968] 向 3-甲基硫基-3-(吡啶-4-基氨基)-丙烯腈 (0.2g, 1.0mmol)、4-氨基甲基-苯甲酸 (0.173g, 1.14mmol)、DMAP (1mg) 和 Et₃N (0.14ml, 1.0mmol) 的混合物中加入无水吡啶 (0.5ml)。将所得搅拌着的混合物在 55℃ 加热 4.5 小时, 再加入 Et₃N (0.14ml), 用约 30 小时将该混合物从 75℃ 加热至 90℃。当反应完全时, 在真空下部分除去吡啶, 通过柱色谱法纯化粗产物 (EtOAc-20% MeOH/EtOAc 的梯度), 获得了所需产物, 为灰白色固体 (130mg, 44%)。

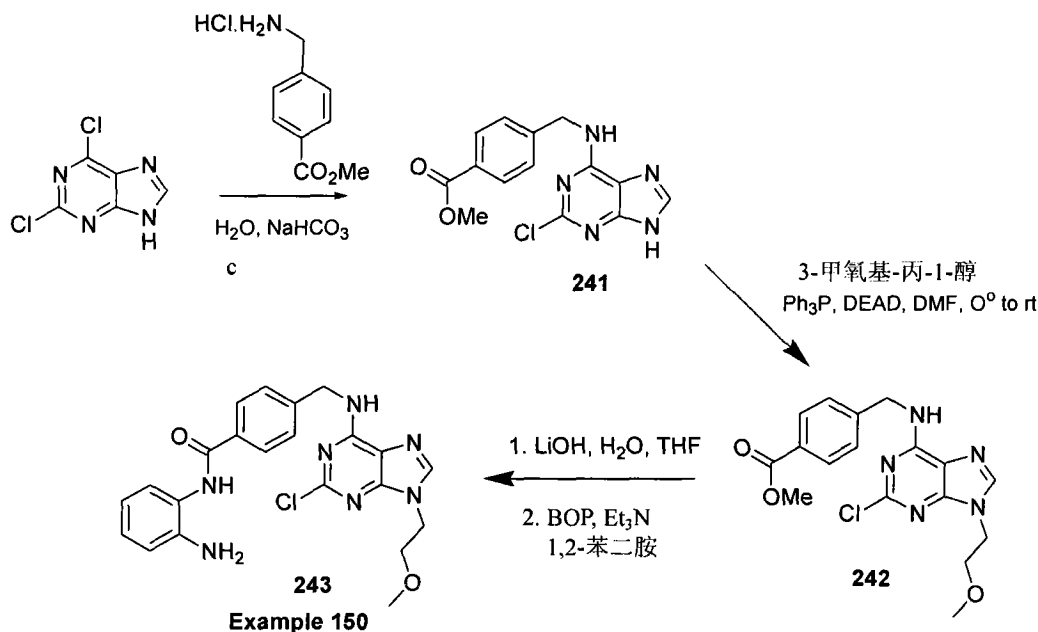
[0969] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 6, 以 33% 的产

率获得了本标题化合物 240。¹H NMR:(300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69(br, 2H), 8.48(br, 3H), 8.03(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.29(br, 2H), 7.23(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.03(t, J = 7.0Hz, 1H), 6.84(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.65(t, J = 7.3Hz, 1H), 4.96(br, 2H), 4.62(d, J = 5.7Hz, 2H)。

[0970]

反应方案 39

[0971]



[0972]

实施例 150

[0973] 步骤 1: 4-[(2-氯-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (241)

[0974] 将 2,6-二氯-9H-嘌呤 (1g, 5.29mmol)、4-氨基甲基-苯甲酸甲酯盐酸盐 (1.2 当量, 1.28g) 和 NaHCO₃ (2.1 当量, 935mg) 在水中的悬浮液于 100°C 加热。将由此形成的均匀溶液回流 30 分钟。过滤出所得白色沉淀, 用冷水洗涤, 并真空干燥, 获得了本标题化合物 241 (1g, 3.14mmol, 60%)。LRMS 计算值: 317.7, 实测值: 318.3 (MH)⁺。

[0975] 步骤 2: 4-[(2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (242)

[0976] 按照实施例 144 步骤 2 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑, 以 41% 的产率获得了本标题化合物 242。

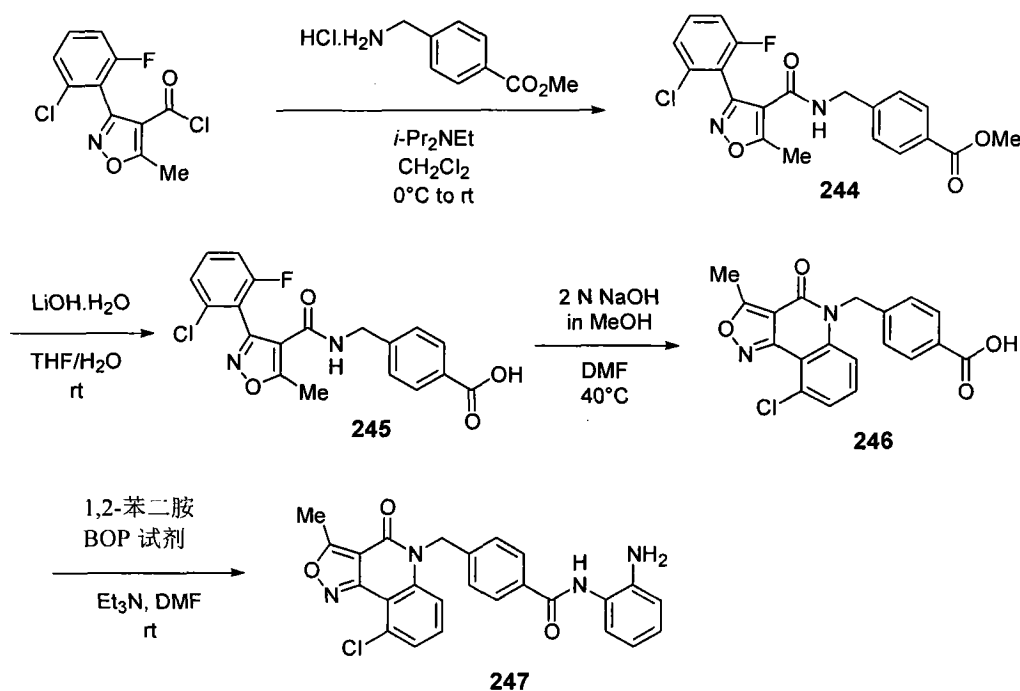
[0977] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-[(2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (243):

[0978] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 6, 以 85% 的产率获得了本标题化合物 243。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.64(s, 1H), 8.94(bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.52(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.21(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.01(dd, J = 7.3, 8.0Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.62(dd, J = 7.3, 7.7Hz, 1H), 4.91(bs, 2H), 4.78(bs, 2H), 4.18(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.26(s, 3H)

[0979]

反应方案 40

[0980]

**实施例 151**

[0981]

实施例 151

[0982] 步骤 1 : 4-[[3-(2-氯-6-氟-苯基)-5-甲基-异恶唑-4-羰基]-氨基-甲基]-苯甲酸甲酯 (244)

[0983] 在 0℃、氮气氛围下, 向 4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯·HCl 2 (809mg, 4.01mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (25ml) 内的搅拌着的溶液中依次加入 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.91ml, 10.95mmol) 和 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异恶唑-4-羰基氯 (1.00g, 3.65mmol)。45 分钟后, 让该反应混合物温热至室温并保持 3 小时。然后将该反应混合物浓缩, 用 AcOEt 稀释, 依次用饱和 NH_4Cl 、 H_2O 、饱和 NaHCO_3 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 获得了本标题化合物 244 (1.50g, 定量产率), 为无色粘性泡沫状物。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.46–7.35 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15–7.05 (m, 3H), 5.49 (bs, 1H), 4.46 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

[0984] 步骤 2 : 4-[[3-(2-氯-6-氟-苯基)-5-甲基-异恶唑-4-羰基]-氨基-甲基]-苯甲酸 (245)

[0985] 在室温, 向 244 (1.45g, 3.60mmol) 在 THF (20ml) 内的搅拌着的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (453mg, 10.80mmol) 在水 (20ml) 中的溶液。20 小时后, 将该反应混合物浓缩, 用水稀释, 用 1N HCl 酸化直至 pH 6, 获得了白色沉淀。10 分钟后, 将该悬浮液过滤, 用水将滤饼充分洗涤, 并干燥, 获得了本标题化合物 245 (1.23g, 3.15mmol, 88% 产率), 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.69 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.70–7.58 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.30 (m, 3H), 4.44 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 3H)。

[0986] 步骤 3 : 4-(9-氯-3-甲基-4-氧代-4H-异恶唑并[4,3-c]喹啉-5-基甲基)-苯甲酸 (246)

[0987] 在室温, 向 245 (795mg, 2.05mmol) 在无水 DMF (10ml) 内的搅拌着的悬浮液中加入 NaOH (409mg, 10.22mmol) 在无水 MeOH (5.1ml) 中的溶液。然后将该反应混合物温热至 40℃。

3 天后,将该反应混合物浓缩,用水稀释,用 1N HCl 酸化直至 pH 5,获得了淡红色沉淀。30 分钟后,将该悬浮液过滤,用水将滤饼充分洗涤,并干燥,获得了本标题化合物 246 (679mg, 1.84mmol, 90% 产率),为浅红色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): AB 系统 (δ_A = 7.92, δ_B = 7.40, J = 8.4Hz, 4H), 7.56 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.59 (bs, 2H), 2.95 (s, 3H)。

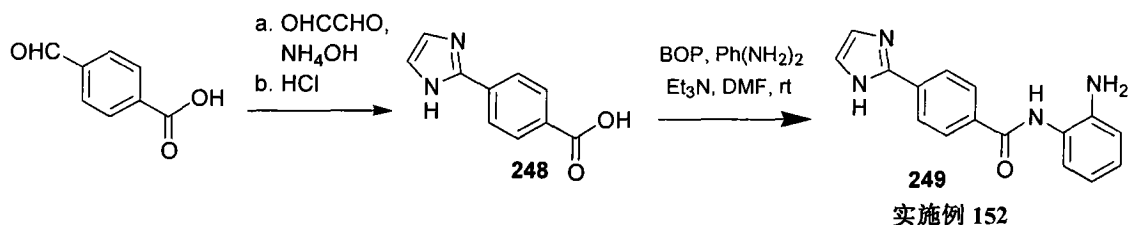
[0988] 步骤4 :N-(2-氨基-苯基)-4-(9-氯-3-甲基-4-氧代-4H-异恶唑并[4,3-c]
喹啉-5-基甲基)-苯甲酰胺 (247)

[0989] 本标题化合物 247 是按照实施例 1 步骤 5 中描述的相同方法在一步中由 246 制得的。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) :9.65(s, 1H), AB 系统 (δ_A = 7.95, δ_B = 7.42, J = 8.1Hz, 4H), 7.58(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.48(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.17(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.00(t, J = 7.3Hz, 1H), 6.80(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.62(t, J = 7.3Hz, 1H), 5.61(bs, 2H), 4.91(s, 2H), 2.97(s, 3H)。

[0990]

反应方案 41

[0991]



[0992]

实施例 152

[0993] 步骤 1: 4-(1H-咪唑-2-基)-苯甲酸 (248)

[0994] 向 4- 甲酰基苯甲酸 (2.00g, 12.3mmol) 在氢氧化铵 (9ml) 内的搅拌着的溶液中加入乙二醛 (2.86ml, 20.0mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。向该反应混合物中加入 1N HCl 以将其酸化至 pH 5。将溶剂蒸发, 把残余物在水 (20ml) 中研制 30 分钟, 过滤, 获得了本标题化合物 248 (2.08g, 83%), 为白色固体。LRMS: 188.1 (计算值); 189.1 (实测值)。

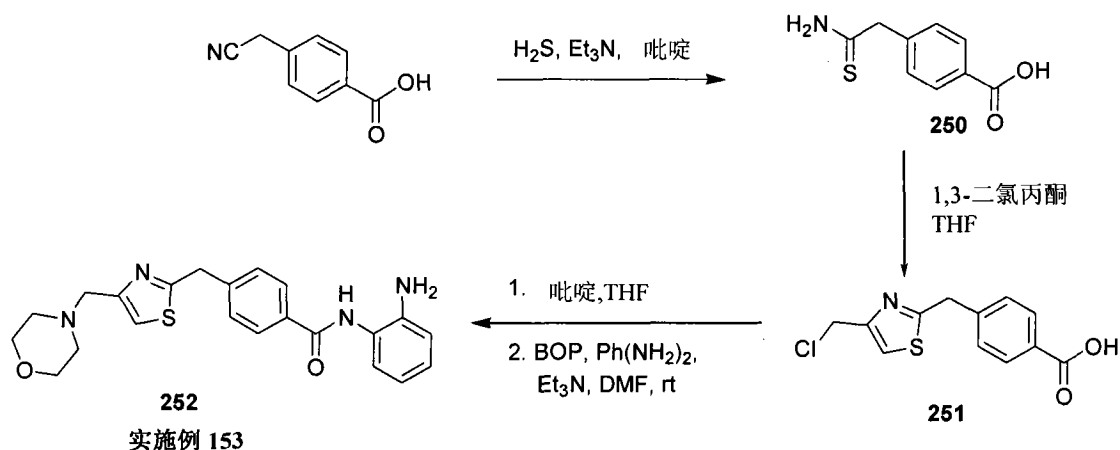
[0995] 步骤2: N-(2-氨基-苯基)-4-(1H-咪唑-2-基)-苯甲酰胺 (249)

[0996] 本标题化合物 249 是按照实施例 1 步骤 5 中描述的相同方法制得的。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): ¹H NMR:(DMSO) δ (ppm): 9.72(bs, 1H), 8.07(s, 4H), 7.26(s, 2H), 7.18(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.98(dd, J = 7.5, 7.5Hz, 1H), 6.79(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.60(dd, J = 7.5, 7.5Hz, 1H). MS:(计算值)278.1;(实测值)279.1(MH)⁺。

[0997]

反应方案 42

[0998]



[0999]

实施例 153

[1000] 步骤 1: 4-硫代氨基甲酰基甲基-苯甲酸 (250)

[1001] 向 4-氰基甲基-苯甲酸 (1.65g, 10.24mmol) 和 Et_3N (5ml) 在吡啶内的搅拌着的悬浮液中通入 H_2S 鼓泡 3 小时。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将水加到该反应混合物中, 搅拌 1 小时, 用 1M HCl 将其酸化至 pH 6。将溶剂蒸发, 把残余物在水 (20ml) 中研制 30 分钟, 过滤, 获得了本标题化合物 250 (2.08g, 83%), 为白色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.85 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H), 9.43 (bs, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 2H)。

[1002] 步骤 2: 4-(4-氯甲基-噻唑-2-基甲基)-苯甲酸 (251)

[1003] 将 250 (729mg, 3.73mmol) 和 1,3-二氯丙酮 (474mg, 3.73mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液于 40°C 搅拌 48 小时。将溶剂蒸发, 然后将残余物溶解在乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (2-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 获得了本标题化合物 (827mg, 83% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.93 (bs, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (s, 2H)。

[1004] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基-4-(4-吗啉-4-基甲基-噻唑-2-基甲基)-苯甲酰胺 (252)

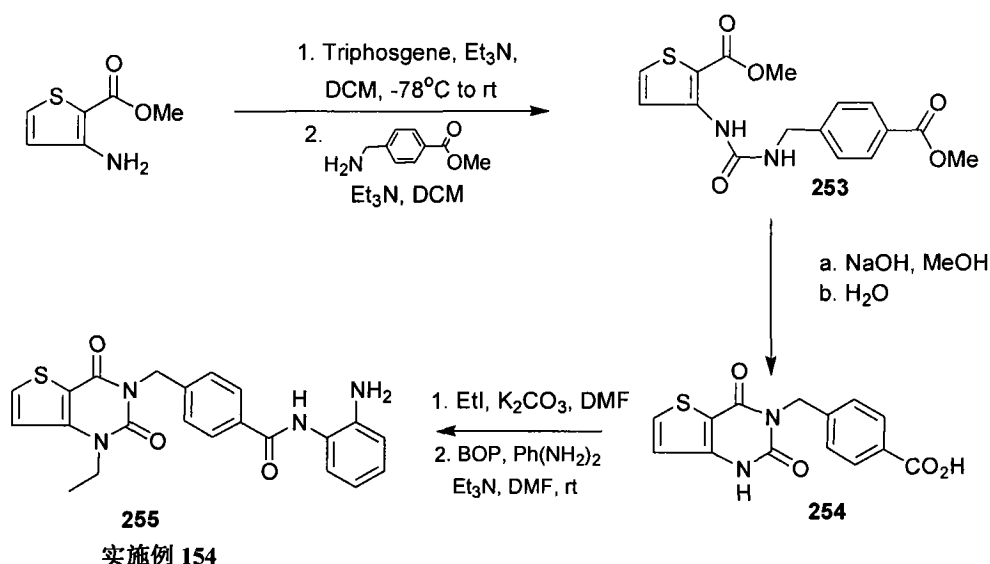
[1005] 将 K_2CO_3 (599mg, 4.33mmol) 加到 251 (527mg, 1.97mmol) 和吗啉 (189 μl , 2.17mmol) 在 THF (15ml) 内的溶液中, 回流 48 小时。将溶剂蒸发。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (3-50% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 获得了本标题化合物 252 (238mg, 38% 产率), 为浅黄色固体。LRMS: 318.2 (计算值) 319.2 (实测值)。

[1006] 本标题化合物 252 是按照实施例 1 步骤 5 中描述的不同方法制得的。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.63 (bs, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.7, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 6H), 2.44-2.38 (m, 4H)。LRMS: 408.2 (计算值) 409.2 (实测值)。

[1007]

反应方案 43

[1008]



[1009]

实施例 154

[1010] 步骤 1: 3-[3-(4-甲氧基羰基-苄基)-脲基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (253)

[1011] 采用 Nakao 描述的方法 (K. Nakao, R. Shimizu, H. Kubota, M. Yasuhara, Y. Hashimura, T. Suzuki, T. Fujita 和 H. Ohmizu; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 849-868.), 获得了本标题化合物 253 (1.01g, 91%), 为黄色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.55 (bs, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 3H), 5.45 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[1012] 步骤 2: 4-(2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基甲基)-苯甲酸 (254)

[1013] 向 253 (422mg, 1.21mmol) 在 MeOH (15ml) 内的悬浮液中加入 NaOH (145mg, 3.63mmol)。将该反应混合物在 60°C 加热 16 小时。然后加入水 (1ml), 将该反应混合物再搅拌 1 小时。将溶剂蒸发, 把残余物溶解在水中, 用 HCl 1M 将其酸化至 pH 5。过滤出沉淀, 获得了所需化合物 254 (348mg, 95%), 为白色固体。LRMS: 302.0 (计算值); 303.0 (实测值)。

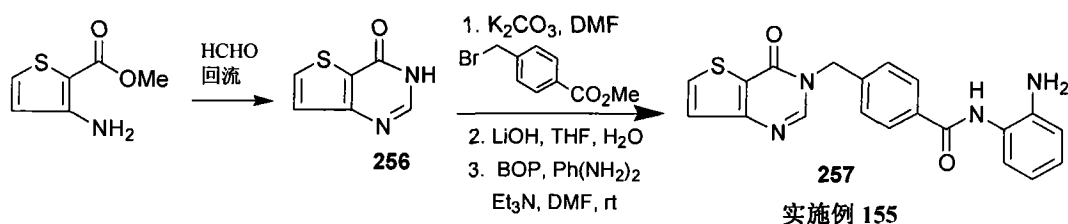
[1014] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-(1-乙基-2,4-二氧化-1,4-二氢-2H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基甲基)-苯甲酰胺 (255)

[1015] 先采用实施例 99 步骤 2、3 中描述的相同方法, 然后采用实施例 1 步骤 5 中描述的相同方法, 获得了本标题化合物 255, 为黄色固体 (73%)。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (bs, 1H, NH), 8.22 (d, J = 5.5Hz, 1H, CH), 7.91 (d, J = 8.2Hz, 2H, CH), 7.43-7.40 (m, 3H, CH), 7.15 (d, J = 7.4Hz, 1H, CH), 6.96 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H, CH), 6.77 (d, J = 7.1Hz, 1H, CH), 6.59 (dd, J = 7.4, 7.4Hz, 1H, CH), 5.17 (s, 2H, NCH₂), 4.88 (bs, 2H, NH₂), 4.09 (q, J = 7.0, 2H, CH₂), 1.22 (t, J = 7.0, 3H, CH₃)。LRMS: 420.1 (计算值); 421.0 (实测值)。

[1016]

反应方案 44

[1017]



[1018] 实施例 155

[1019] 步骤 1 :3H- 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -4- 酮 (256)

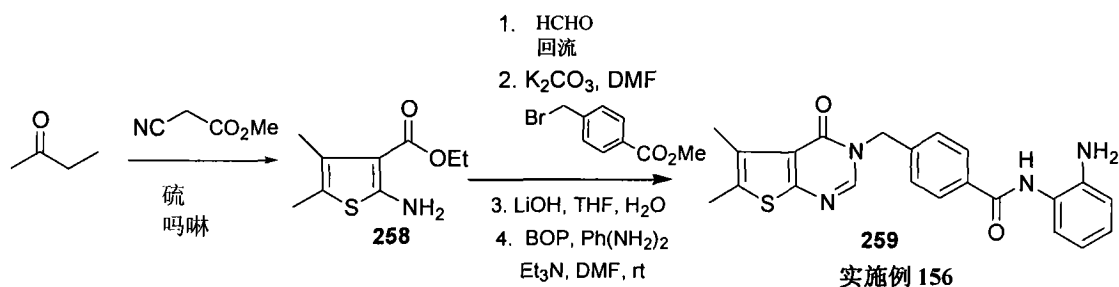
[1020] 3-氨基-2-噻吩甲酸甲酯 (510mg, 3.24mmol) 溶解在甲酰胺 (20ml) 中, 在 170°C 加热 16 小时。将溶剂蒸发。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (2-4% MeOH/CH₂Cl₂), 获得了本标题化合物 256 (157mg, 32% 产率)。LRMS :152.0 (计算值); 152.9 (实测值)。

[1021] 步骤 2 :N-(2-氨基苯基)-4-(4-氧代-4H-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-3-基甲基)-苯甲酰胺 (257)

[1022] 采用实施例 85 步骤 1 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 119, 然后采用实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 以 41% 的产率获得了本标题化合物 257。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.61 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.2, 0.5Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 5.2, 0.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 6.9, 6.9Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.0, 7.0Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H). MS :376.1 (计算值); 377.1 (实测值)。

[1023] 反应方案 45

[1024]



[1025] 实施例 156

[1026] 步骤 1 :2-氨基-4,5-二甲基-噻吩-3-甲酸甲酯 (258)

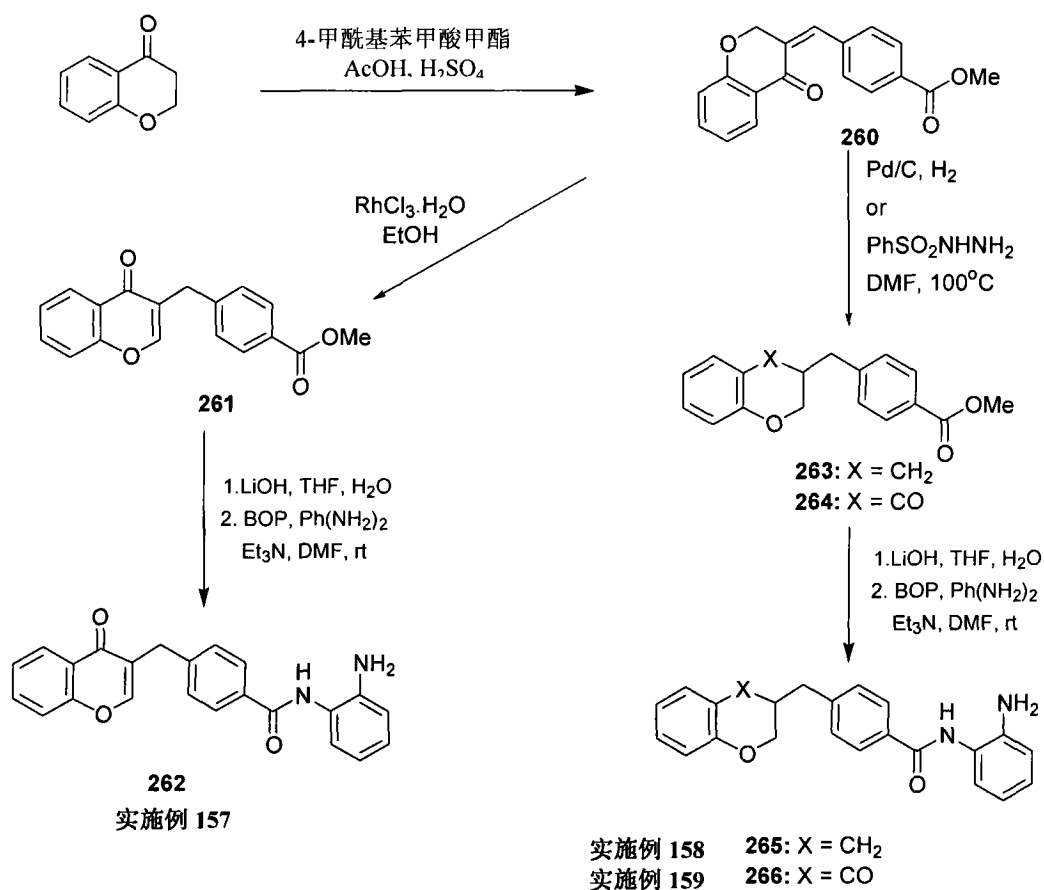
[1027] 采用 Hozien 描述的方法 (Z. A. Hozien, F. M. Atta, Kh. M. Hassan, A. A. Abdel-Wahab 和 S. A. Ahmed ;Synht. Commun. . 1996, 26 (20), 3733-3755.), 获得了本标题化合物 258 (1.44g, 17%), 为黄色固体。LRMS :197.1 (计算值); 200.1 (实测值)。

[1028] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-4-(5,6-二甲基-4-氧代-4H-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-3-基甲基)-苯甲酰胺 (259)

[1029] 按照实施例 155 步骤 1、2 中描述的方法, 但是用 258 代替 256, 获得了本标题化合物 259, 为白色固体 (55%)。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.61 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.4, 7.4Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.87 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). LRMS :404.1 (计算值); 405.0 (实测值)。

[1030] 反应方案 46

[1031]



[1032]

实施例 157

[1033] 步骤 1: 4-(4-氧代-3-亚基甲基)-苯甲酸甲酯 (260)

[1034] 将浓 H₂SO₄ (2ml) 缓慢地加到 4-色满酮 (2.00g, 13.50mmol) 和 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (2.11g, 12.86mmol) 在冰醋酸内的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。将溶剂浓缩至一半体积, 将所得沉淀过滤, 并用乙酸乙酯洗涤, 获得了本标题化合物 260 (3.11g, 82%), 为紫色固体。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 8.05 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[1035] 步骤 2: 4-(4-氧代-4H-色烯-3-基甲基)-苯甲酸甲酯 (261)

[1036] 将水 (0.2ml) 和 RhCl₃·H₂O (7mg, 0.034mmol) 加到化合物 260 (200mg, 0.680mmol) 在 EtOH (2ml) 和 CHCl₃ (2ml) 内的悬浮液中。将该反应混合物在 70℃ 搅拌 16 小时。将该反应混合物冷却, 在乙酸乙酯中稀释, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (0.5-1% MeOH/CH₂Cl₂), 获得了本标题化合物 261 (118mg, 59%), 为白色固体。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 2H)。

[1037] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-(4-氧代-4H-色烯-3-基甲基)-苯甲酰胺 (262)

[1038] 本标题化合物 262 是按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的相同方法获得的。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.56 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.5, 7.5Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, J

= 7.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.3, 7.3Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.3, 7.3Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 3.80 (s, 2H). LRMS :370.1 (计算值); 371.1 (实测值)。

[1039]

实施例 158

[1040] 步骤 2 :4-色满-3-基甲基-苯甲酸甲酯 (263)

[1041] 将 Pd/C 10% 加到 260 (200mg, 0.68mmol) 在 MeOH (40ml) 和 DMA (10ml) 内的预先在真空中净化的悬浮液中。将该反应混合物在室温搅拌 4 小时。将 MeOH 蒸发后, 把水加到油状残余物中, 将所获得的沉淀过滤。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (5-8% AcOEt/Hex), 获得了本标题化合物 263 (114mg, 59%), 为白色固体。LRMS :282.1 (计算值); 283.0 (实测值)。

[1042] 步骤 3 :N-(2-氨基-苯基)-4-色满-3-基甲基-苯甲酰胺 (265)

[1043] 本标题化合物 265 是按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的相同方法获得的。¹H NMR : (丙酮) δ (ppm) :9.06 (bs, 1H), 8.01 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.82-6.66 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.88-3.81 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H). LRMS :358.2 (计算值); 359.1 (实测值)。

[1044]

实施例 159

[1045] 步骤 2 :4-(4-氧代-色满-3-基甲基)-苯甲酸甲酯 (264)

[1046] 将 260 (400mg, 1.36mmol) 和苯磺酰基肼 (702mg, 4.08mmol) 在 DMF (7ml) 中的悬浮液于 100°C 搅拌 48 小时。将溶剂蒸发, 将残余物在 AcOEt 中稀释, 用饱和 NH₄Cl 和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (5% AcOEt/Hex), 获得了本标题化合物 264 (170mg, 42%), 为白色固体。LRMS :296.1 (计算值); 297.0 (实测值)。

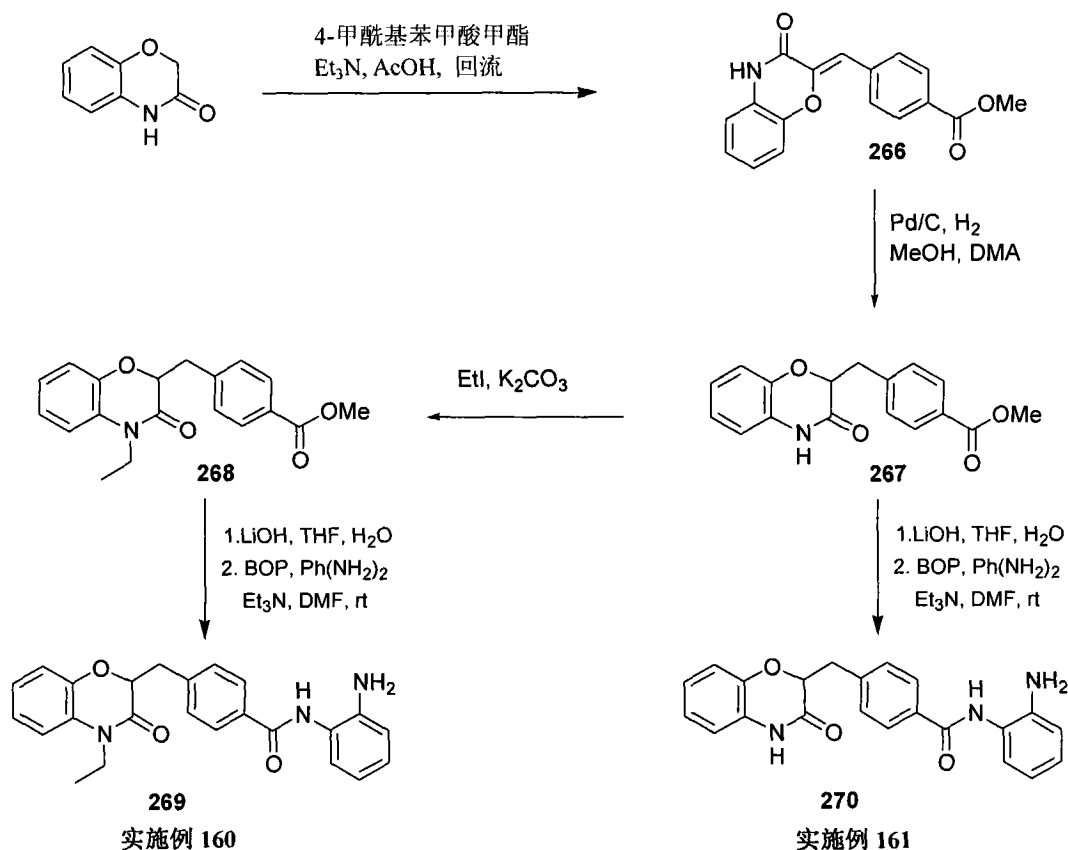
[1047] 步骤 3 :N-(2-氨基-苯基)-4-(4-氧代-色满-3-基甲基)-苯甲酰胺 (266)

[1048] 本标题化合物 266 是按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的相同方法获得的。¹H NMR : (丙酮) δ (ppm) :9.62 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.0, 7.0Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 7.0, 7.0Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.5, 7.5Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 2.26-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H). LRMS :372.1 (计算值); 372.1 (实测值)。

[1049]

反应方案 47

[1050]



[1051]

实施例 160

[1052] 步骤 1: 4-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]恶嗪-2-基甲基)-苯甲酸甲酯 (266)

[1053] 将 Et₃N (3.18ml, 22.8mmol) 加到 2-H-1,4-苯并恶嗪-3-(4H)-酮 (2.50g, 16.8mmol) 和 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (4.59g, 27.5mmol) 在 Ac₂O (20ml) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物回流 16 小时。将该混合物冷却 3 天后, 将固体过滤, 并用乙酸乙酯洗涤, 获得了本标题化合物 266 (657mg, 13%), 为黄色固体。LRMS: 295.1 (计算值); 296.0 (实测值)。

[1054] 步骤 2: 4-(3-氧代-3,4-二氢-苯并[1,4]恶嗪-2-亚基甲基)-苯甲酸甲酯 (267)

[1055] 本标题化合物 267 是按照实施例 158 步骤 2 中描述的相同方法制得的。LRMS: 297.1 (计算值); 298.1 (实测值)。

[1056] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-(4-乙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]恶嗪-2-基甲基)-苯甲酰胺 (269)

[1057] 本标题化合物 269 是采用实施例 99 步骤 2、3 中描述的相同方法, 然后采用实施例 1 步骤 4、5 中描述的相同方法, 由 267 制得的。¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.61 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11-6.91 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.0, 7.0Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.89 (bs, 2H), 3.95 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.17-2.89 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0Hz, 3H)。LRMS: 401.2 (计算值); 402.1 (实测值)。

[1058] 实施例 161

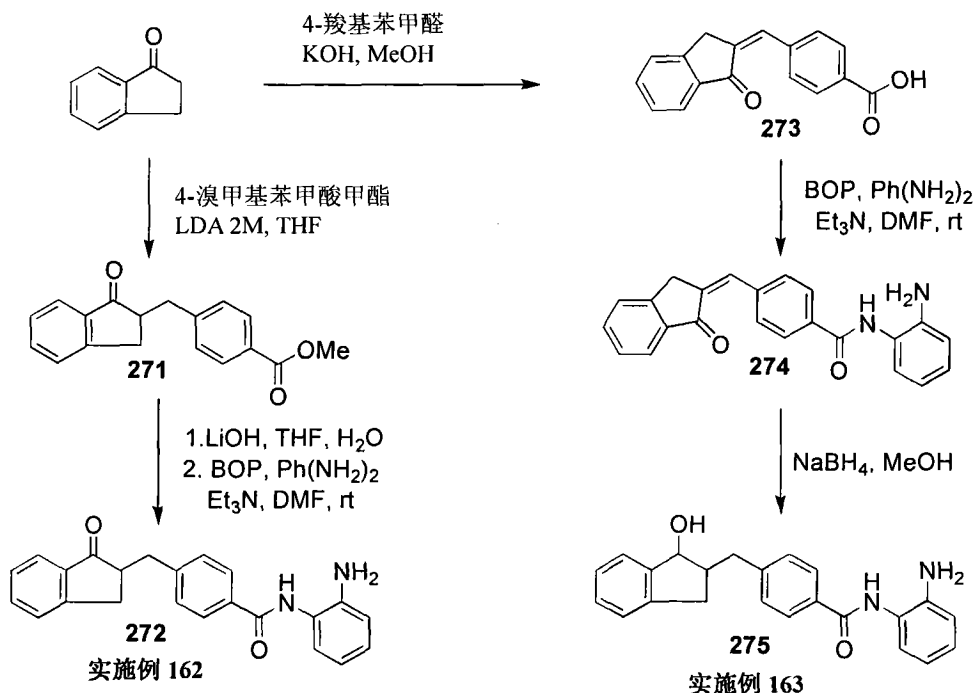
[1059] 步骤 1 :N-(2-氨基-苯基)-4-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]恶嗪-2-基甲基)-苯甲酰胺 (270)

[1060] 本标题化合物 270 是按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的相同方法由 267 制得的。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 10.74 (bs, 1H), 9.61 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.99-6.85 (m, 5H), 6.78 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.0, 7.0Hz, 1H), 4.92-4.89 (m, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H). MS : (计算值) 373.1 ; (实测值) 374.1 (MH)⁺.

[1061]

反应方案 48

[1062]



[1063]

实施例 162

[1064] 步骤 1 :4-(1-氧代-茚满-2-基甲基)-苯甲酸甲酯 (271)

[1065] 在 -60 °C 将 2M LDA 在 THF 中的溶液 (4.16ml, 8.32mmol) 加到茚满酮 (1.00g, 7.57mmol) 在 THF (10ml) 内的溶液中。在 15 分钟时间内将溶液缓慢地温热至 0 °C, 再搅拌 15 分钟。然后将该反应冷却至 -78 °C, 缓慢地加入 4-溴苯甲酸甲酯 (1.73g, 7.57mmol)。将该溶液缓慢地温热至 -20 °C, 搅拌 4 小时。用 HCL 1M 处理该反应混合物, 将溶剂蒸发。将残余物在乙酸乙酯中稀释, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (5-20% AcOEt/HEX), 获得了本标题化合物 271 (245mg, 17%), 为白色固体。LRMS : 280.1 (计算值) ; 281.1 (实测值)。

[1066] 步骤 2 :N-(2-氨基-苯基)-4-(1-氧代-茚满-2-基甲基)-苯甲酰胺 (272)

[1067] 本标题化合物 272 是按照实施例 1、步骤 4、5 中描述的相同方法制得的。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.59 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.3, 7.3Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.3, 7.3Hz, 1H), 4.87 (bs, 2H), 3.23-3.14 (m, 3H), 2.85-2.81 (m, 2H). LRMS : 356.1 (计算值) ; 357.2 (实测值)。

[1068] 实施例 163

[1069] 步骤 1:4-(1-氧代-茛满-2-亚基甲基)-苯甲酸 (273)

[1070] 在 0℃, 向茛满酮 (2.00g, 15.1mmol) 和 4-羧基苯甲醛 (1.89g, 12.6mmol) 在 EtOH(10ml) 内的悬浮液中加入 KOH(1.77g, 31.5mmol)。将该反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 16 小时。将溶剂蒸发, 把残余物溶解在水中, 用 HCl 1M 酸化至 pH 5。过滤出沉淀, 用水洗涤, 获得了本标题化合物 273(2.27g, 57%), 为黄色固体。LRMS: 264.1(计算值); 265.0(实测值)。

[1071] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(1-氧代-茛满-2-亚基甲基)-苯甲酰胺 (274)

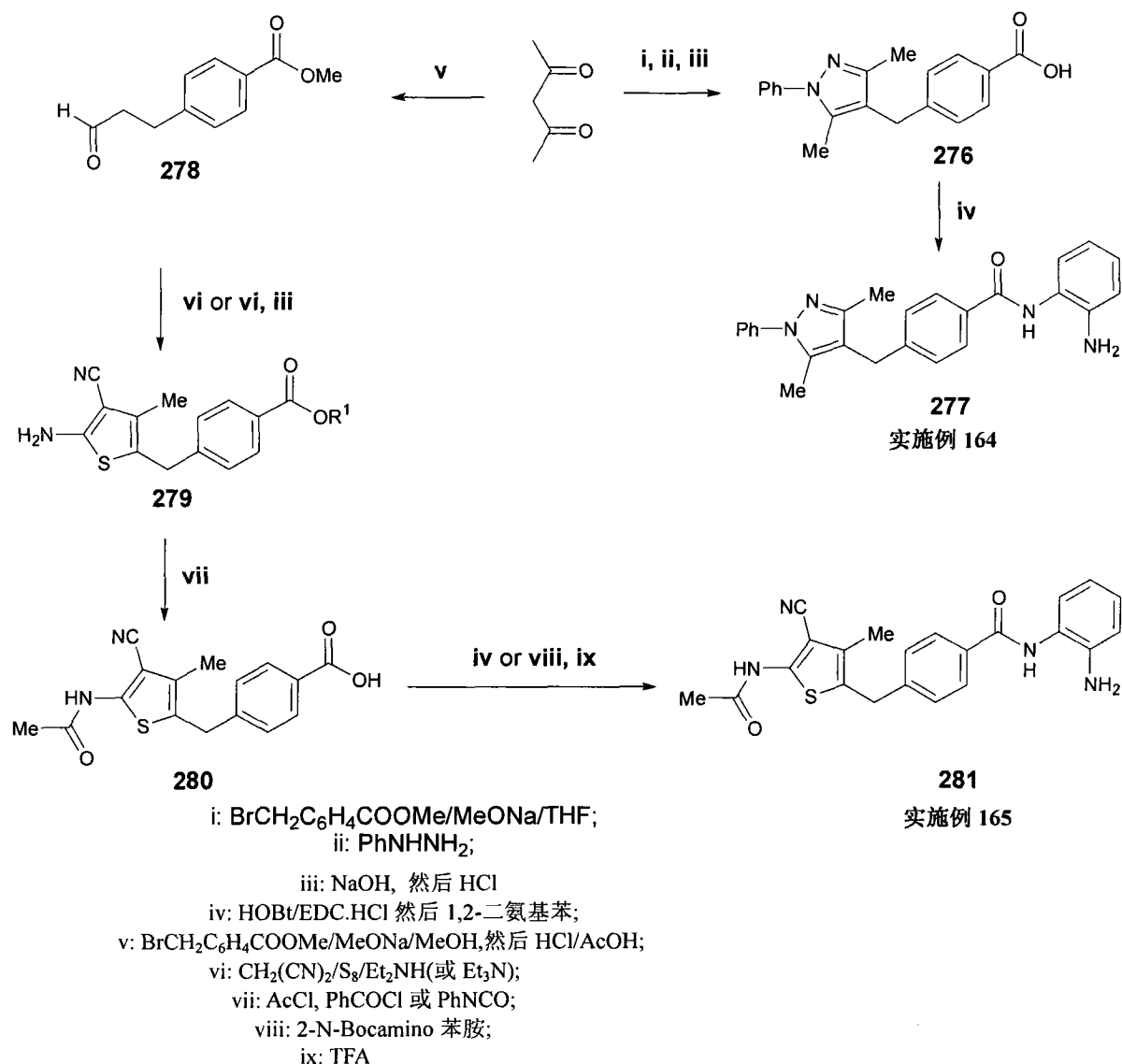
[1072] 本标题化合物 274 是按照实施例 1 步骤 5 中描述的相同方法制得的。LRMS: 354.1(计算值); 355.0(实测值)。

[1073] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-(1-羟基-茛满-2-基甲基)-苯甲酰胺 (275)

[1074] 向 274(300mg, 0.85mmol) 在 MeOH(8ml) 和水 (1ml) 内的悬浮液至加入 NaBH₄(75mg, 1.95mmol)。将该反应混合物在 50℃搅拌 16 小时, 并冷却。将水加到该溶液中, 过滤出沉淀, 用冷水洗涤, 获得了本标题化合物 275(224mg, 74%), 为白色固体。¹H NMR:(丙酮) δ (ppm): 9.05(bs, 1H), 8.00(dd, J = 8.2, 2.7Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.22-7.12(m, 3H), 7.01(ddd, J = 7.6, 7.6, 1.5Hz, 1H), 6.87(dd, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 6.68(dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 4.98(t, J = 5.8Hz, 0.4H), 4.89(t, J = 6.7Hz, 0.6H), 4.63(bs, 2H), 4.45(d, J = 6.9Hz, 0.6H), 4.06(d, J = 6.0Hz, 0.4H), 3.30-3.19(m, 1H), 2.88-2.48(m, 3H, CH₂)。LRMS: 358.2(计算值); 359.1(实测值)。

[1075] 反应方案 49

[1076]



[1077]

实施例 164

[1078] 步骤 1: 4-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-苯甲酸 (276)

[1079] 在 0°C , 向 NaH 溶液 (60% 在矿物油中的溶液, 250mg, 6.3mmol) 中加入乙酰基丙酮 (0.646ml, 6.3mmol), 然后加入 4-溴甲基-苯甲酸甲酯 2 (1.2g, 5.2mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 回流 2 小时。加入苯基肼 (0.51ml, 5.2mmol), 将该反应混合物再回流 1 小时。真空除去 THF , 将油状残余物在水与乙酸乙酯之间分配。分离出有机层, 干燥, 蒸发, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc -己烷 (1 : 1) 洗脱, 获得了油状物 (800mg), 在室温将其用 NaOH (0.8g, 20mmol) 在 20ml 水中的溶液处理 1 小时。进行下列步骤—用 HCl 酸化 (pH 6), 用乙酸乙酯萃取所得乳液, 用硫酸钠干燥萃取液, 蒸发, 通过柱色谱法纯化 (洗脱剂 EtOAc -己烷, 1 : 1), 获得了 390mg 276 (本标题化合物) 与 278 的混合物 (摩尔比 1 : 2)。[M-1]⁺ 307.0 和 191.1。将该混合物以自身的形式用于下一步骤。

[1080] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-苯甲酰胺 (277)

[1081] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用 276 代替 143, 以 25% 的产率获得了本标题化合物 277 (通过色谱法纯化, 使用 EtOAc -己烷, 1 : 1 洗脱)。¹H NMR: (300MHz,

DMSO- d_6 , δ (ppm) :9.64(s, 1H) ;7.97(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.42-7.56(m, 5H), 7.37(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.22(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.03(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.66(t, J = 7.6Hz, 1H), 4.93(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

[1082]

实施例 165

[1083] 步骤 1: 4-(3-氧代-丁基)-苯甲酸 (278)

[1084] 在室温, 向乙酰基丙酮 (5.0ml, 49mmol) 溶液中加入 NaOMe (25 % wt, 10.8ml, 47.3mmol), 然后加入 4-溴甲基-苯甲酸甲酯 2 (9.0g, 39.3mmol)。将该反应混合物回流 3 小时, 冷却至室温, 用 HCl 酸化 (pH 1-2)。将所得溶液蒸发, 获得了残余物, 将其在冰醋酸 (50ml) 与浓 HCl (25ml) 的混合物中回流 4 小时。将酸真空除去, 用水研制残余物以形成结晶, 通过过滤收集所得结晶, 并干燥, 获得了 278 (6.72g, 80% 产率)。[M-1] 191.1。

[1085] 步骤 2: 4-(5-氨基-4-氰基-3-甲基-噻吩-2-基甲基)-苯甲酸 279

[1086] 向 4-(3-氧代-丁基)-苯甲酸 278 (700mg, 3.65mmol)、丙二腈 (241mg, 3.65mmol) 和硫 (130mg, 3.65mmol) 在 20ml EtOH 内的回流的悬浮液中加入二乙胺 (0.5ml, 4.8mmol)。将该反应混合物回流 1 小时, 冷却至室温, 用浓 HCl 酸化 (pH 4-5), 蒸发, 获得了固体残余物。将该残余物在水与乙酸乙酯之间分配, 分离出有机层, 干燥, 蒸发, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc-己烷, 1 : 1 洗脱, 获得了本标题化合物 279 (300mg, 30% 产率)。 ^1H NMR : (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) :7.87(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.29(d, J = 7.9Hz, 2H), 6.98(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.03(s, 3H)。

[1087] 步骤 3: 4-(5-乙酰基氨基-4-氰基-3-甲基-噻吩-2-基甲基)-苯甲酸 280

[1088] 在室温, 向 4-(5-氨基-4-氰基-3-甲基-噻吩-2-基甲基)-苯甲酸 279 (230mg, 0.86mmol) 在丙酮 (5ml)-二氯甲烷 (5ml) 的溶剂混合物内的溶液中加入乙酰氯 (0.305ml, 4.3mmol)。在相同条件下搅拌 2 小时后, 形成了本标题化合物 280 的沉淀, 收集, 并干燥 (200mg, 75% 产率)。[M-1] 313.1。

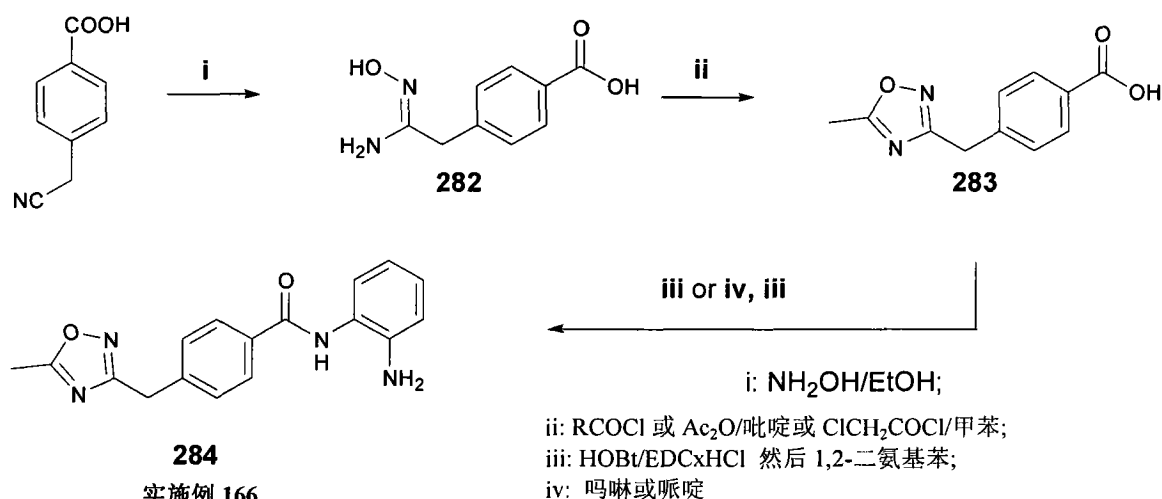
[1089] 步骤 4: N-(2-氨基-苯基)-4-(5-乙酰基氨基-4-氰基-3-甲基-噻吩-2-基甲基)-苯甲酰胺 (281)

[1090] 按照类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用 280 代替 143, 以 25% 的产率获得了本标题化合物 281。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm) :9.61(s, 1H) ;7.91(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.34(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.15(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.96(t, J = 6.6Hz, 1H), 6.77(d, J = 7.0Hz, 1H), 6.59(t, J = 7.9Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.10(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.16(s, 3H)。[M+1] 405.0。

[1091]

反应方案 50

[1092]



[1093]

实施例 166

[1094] 步骤 1. 4-(N-羟基脒基甲基)-苯甲酸 (282)

[1095] 将 4-氰基甲基苯甲酸 (2.07g, 12.86mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.79g, 25.71mmol) 和氢氧化钾 (2.16g, 38.57mmol) 在 70ml 乙醇中的悬浮液回流 36 小时, 倒入 100ml 水内, 用浓 HCl 酸化 (pH 5-6)。真空除去 EtOH, 用另外 100ml 水处理剩余悬浮液。收集所形成的沉淀, 并干燥, 获得了本标题化合物 282。[M+1] 195.1。

[1096] 步骤 2. 4-(5-甲基-[1,2,4]恶二唑-3-基甲基)-苯甲酸 (283)

[1097] 将 4-(N-羟基脒基甲基)-苯甲酸 282 (388mg, 2.0mmol) 在吡啶 (8ml) 中的溶液用乙酸酐 (0.283ml, 3.0mmol) 处理。将所得溶液回流 6 小时, 真空蒸发, 用水研制剩余固体, 通过过滤收集, 干燥, 通过硅胶柱色谱纯化, 依次用 EtOAc、EtOAc-MeOH (10 : 1) 和 EtOAc-MeOH (1 : 1) 洗脱, 获得了 283 (164mg, 38% 产率)。[M-1]⁻ 217.1

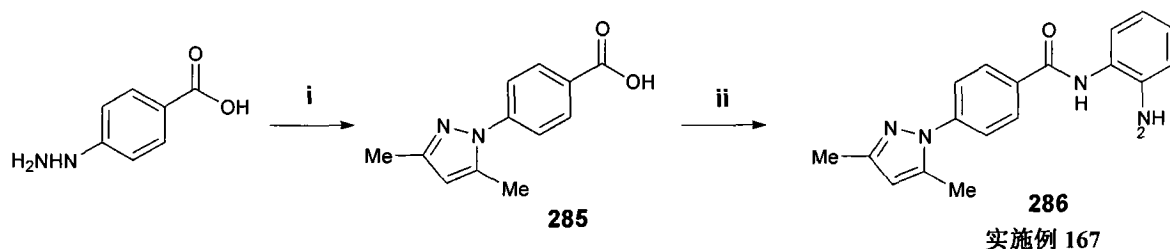
[1098] 步骤 3. N-(2-氨基-苯基)-4-(5-甲基-[1,2,4]恶二唑-3-基甲基)-苯甲酰胺 (284)

[1099] 为了制备本标题化合物 284, 采用类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用 283 代替 143, 获得了本标题化合物 284。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.62 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.9Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。[M+1]⁺ 309.2

[1100]

反应方案 51

[1101]



[1102]

实施例 167

[1103] 步骤 1: 4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-苯甲酸 (285)

[1104] 将 4-胍基-苯甲酸 (0.60g, 3.95mmol) 和乙酰基丙酮 (0.405ml, 3.95mmol) 在乙醇 (20ml) 中的溶液回流 1 小时。真空除去乙醇, 用水研制剩余固体, 通过过滤收集, 获得了 285 (0.71mg, 83% 产率)。[M-1]⁻ 215.1。

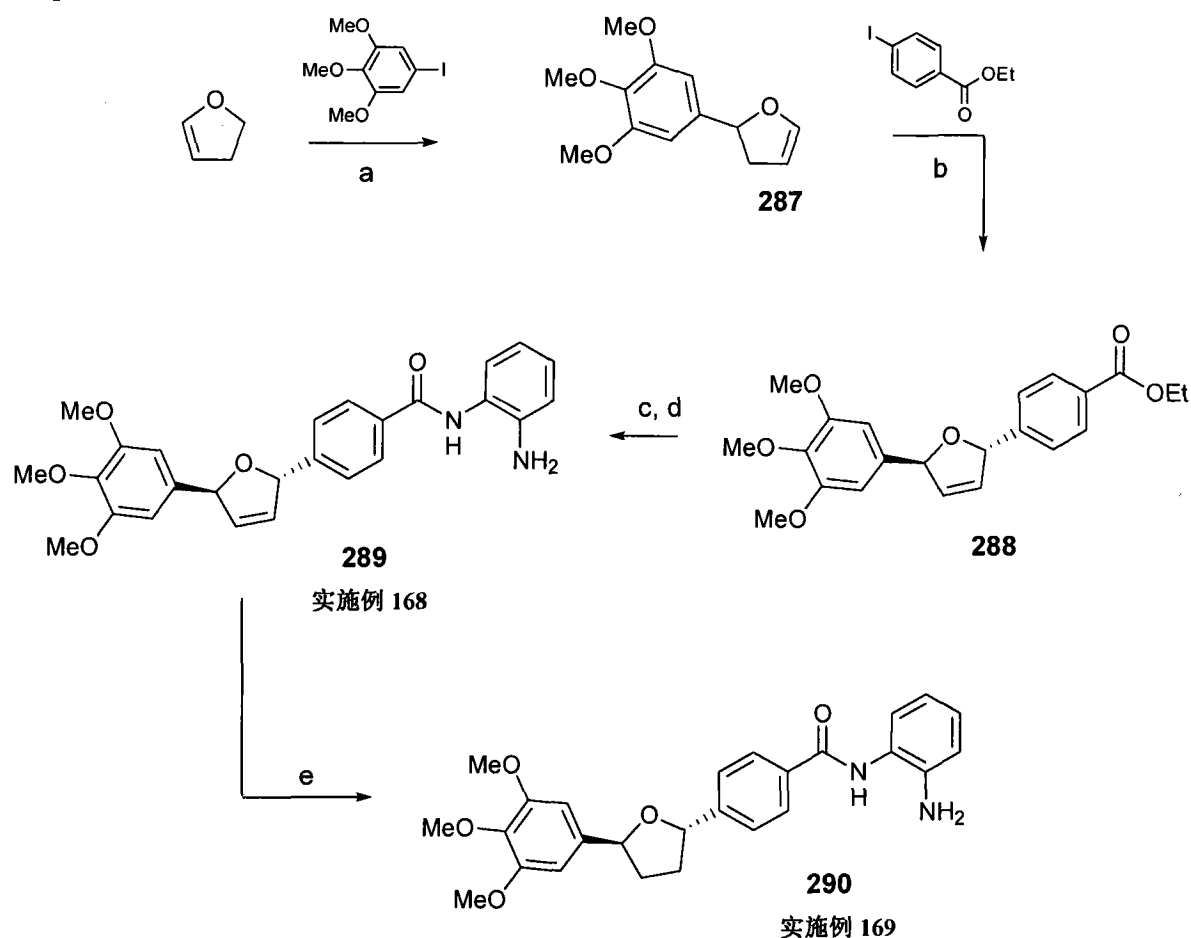
[1105] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-苯甲酰胺 (286)

[1106] 为了制备本标题化合物 286, 采用类似于实施例 92 步骤 2 中描述的方法, 但是用 285 代替 143, 以 34% 的产率获得了本标题化合物 286 (通过色谱法纯化, 用 CH₂Cl₂-甲醇, 19 : 1 洗脱)。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.73 (s, 1H) ; 8.09 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 7.64 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 7.17 (d, J = 7.5Hz, 1H) , 6.98 (t, J = 7.0Hz, 1H) , 6.78 (d, J = 7.9Hz, 1H) , 6.60 (t, J = 7.5Hz, 1H) , 6.13 (s, 1H) , 4.92 (s, 2H) , 2.37 (s, 3H) , 2.20 (s, 3H) . [M+1]⁺ 303.3

[1107]

反应方案 52

[1108]



[1109]

实施例 168

[1110] 步骤 1: 2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2,3-二氢-呋喃 (287)

[1111] 向 5-碘-1,2,3-三甲氧基苯 (900mg, 3.06mmol) 和 2,3-二氢呋喃 (1.16mL, 15.3mmol) 在无水 DMF (8mL) 内的溶液中加入 PPh_3 (20mg, 0.077mmol)、KOAc (901mg, 9.18mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (850mg, 3.06mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17mg, 0.077mmol)。将该反应混合物在 80℃ 搅拌 18 小时。将该反应混合物用 AcOEt 和水稀释。分离后, 将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/己烷: 20/80), 获得了本标题化合物 287 (311mg, 1.32mmol, 43% 产率)。 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.59 (s, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.45 (dd, $J = 10.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.62 (m, 1H)。

[1112] 步骤 2: 4-[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2,5-二氢-呋喃-2-基]-苯甲酸乙酯 (288)

[1113] 向 287 (200mg, 0.846mmol) 和 4-碘-苯甲酸乙酯 (468mg, 1.69mmol) 在无水乙腈 (4mL) 内的溶液中加入 PPh_3 (20mg, 0.076mmol)、 Ag_2CO_3 (467mg, 1.69mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7mg, 0.03mmol)。将该反应混合物在 80℃ 搅拌 18 小时。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 AcOEt 洗涤。加入水, 分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/己烷: 30/70), 获得了本标题化合物 288 (280mg, 0.728mmol, 86% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.18-5.95 (m, 4H), 4.38 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[1114] 步骤 3: N-(2-氨基-苯基)-4-[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2,5-二氢-呋喃-2-基]-苯甲酰胺 (289)

[1115] 按照类似于实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用 288 代替 6, 以 48% 的产率获得了本标题化合物 289。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.14-5.99 (m, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.84 (s, 3H)。

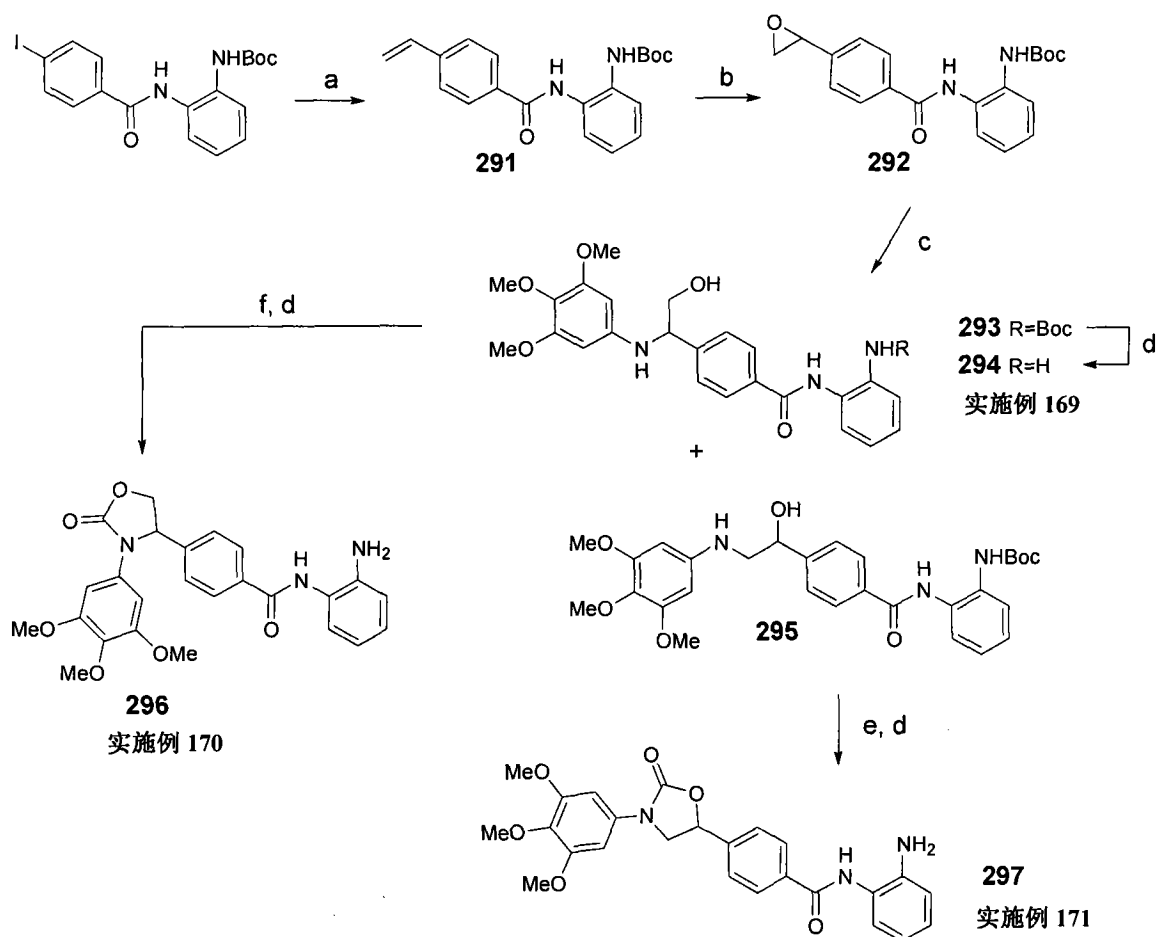
[1116] 实施例 169

[1117] 步骤 1: N-(2-氨基-苯基)-4-[5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-四氢-呋喃-2-基]-苯甲酰胺 (290)

[1118] 向 289 (43mg, 0.096mmol) 在 AcOEt (4mL) 内的脱气溶液中加入 PtO_2 (3mg, 0.01mmol), 将该反应混合物在室温于 1atm 的 H_2 压力下搅拌 16 小时。用氮气吹扫该反应烧瓶, 然后将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤, 浓缩。通过快速硅胶色谱将残余粗产物纯化 3 次 (MeOH/DCM: 2/98, AcOEt/DCM: 30/70 和 AcOEt/ CHCl_3 : 30/70), 获得了本标题化合物 290 (10mg, 0.22mmol, 23% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 5.33 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.21 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.09-1.88 (m, 2H)。

[1119] 反应方案 53

[1120]



[1121]

实施例 169

[1122] 步骤 1:[2-(4-乙烯基-苯甲酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (291)

[1123] 按照类似于实施例 143 步骤 2 中描述的方法,但是用 184 代替 221,以 90% 的产率获得了本标题化合物 291,为深黄色油状物。¹H NMR:(300MHz,CDCl₃) δ (ppm):9.18(s,1H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.49(d,J=8.5Hz,2H),7.30-7.10(m,3H),6.89(s,1H),6.77(dd,J=17.4,11.0Hz,1H),5.87(d,J=17.4Hz,1H),5.39(d,J=11.0Hz,1H),1.52(s,9H)。

[1124] 步骤 2:[2-(4-环氧乙烷基-苯甲酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (292)

[1125] 向 291(4.1g,12.1mmol) 在无水 CHCl₃(60mL) 内的溶液中加入 m-CPBA 70% (3.6g,14.5mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 5 小时,然后再加入 m-CPBA(0.6g,2.4mmol),继续搅拌 1 小时。再加入一定量的 m-CPBA(0.6g,2.4mmol),将该反应混合物搅拌 16 小时。加入氯仿和 10% NaHCO₃ 溶液,分离各相。将有机层用水和盐水洗涤,用无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt/己烷:1/3),获得了本标题

化合物 292 (2.86g, 8.07mmol, 66% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.86-7.75 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 3H), 6.84-6.70 (m, 1H), 3.93 (t, J = 3.0Hz, 1H), 3.20 (t, J = 5.0Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 5.0, 3.0Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[1126] 步骤 3: (2-{4-[1-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-乙基]-苯甲酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (295) 和 (2-{4-[2-羟基-1-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-乙基]-苯甲酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (293)

[1127] 向 CoCl₂ (8mg, 0.06mmol) 在无水乙腈 (10mL) 内的搅拌着的溶液中加入 292 (1g, 2.8mmol), 然后加入 3,4,5-三甲氧基苯胺 (516mg, 2.8mmol), 让该反应混合物在室温反应 16 小时, 然后将其在 60℃ 加热 5 小时。将该反应混合物在 AcOEt 与水之间分配, 分离各相。用盐水洗涤有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (AcOEt/己烷: 1/1), 获得了化合物 s293 和 295 (合并的: 1.07g, 1.99mmol, 71% 产率, 292/295 比例 = 5/1), 通过快速硅胶色谱分离 (AcOEt/己烷: 1/1)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 化合物 292: 9.21 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.73 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.28-7.10 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.54-4.44 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 8.1, 3.9Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 1.47 (s, 9H)。 化合物 295: 9.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.25 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[1128] 步骤 4: N-(2-氨基-苯基)-4-[2-羟基-1-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-乙基]-苯甲酰胺 (294)

[1129] 按照类似于实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用 293 代替 46, 以 50% 的产率获得了本标题化合物 294。¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.18 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 6H)。

[1130]

实施例 170

[1131] 步骤 1: N-(2-氨基-苯基)-4-[2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-恶唑烷-4-基]-苯甲酰胺 (296)

[1132] 向 293 (200mg, 0.372mmol) 在甲苯 (5mL) 和 THF (1mL) 内的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (72mg, 0.45mmol), 然后加入 Et₃N (156 μL, 1.12mmol), 将该混合物在室温搅拌 5 小时, 然后在 90℃ 搅拌 48 小时。将该反应混合物用 AcOEt 稀释, 加入饱和 NH₄Cl 溶液, 分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (DCM/AcOEt: 80/20), 获得了所需化合物 (120mg, 0.21mmol, 57% 产率)。¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.40 (dd, J = 8.7, 6.0Hz, 1H), 4.79 (t, J = 8.7Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.7, 6.0Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 1.47 (s, 9H)。

[1133] 按照类似于实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 46, 以 81% 的产率获得了本标题化合物 296。¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.82 (d, J =

7.5Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.40 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 6H)。

[1134]

实施例 171

[1135] 步骤 1: N-(2-氨基-苯基)-4-[2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-恶唑烷-5-基]-苯甲酰胺 (297)

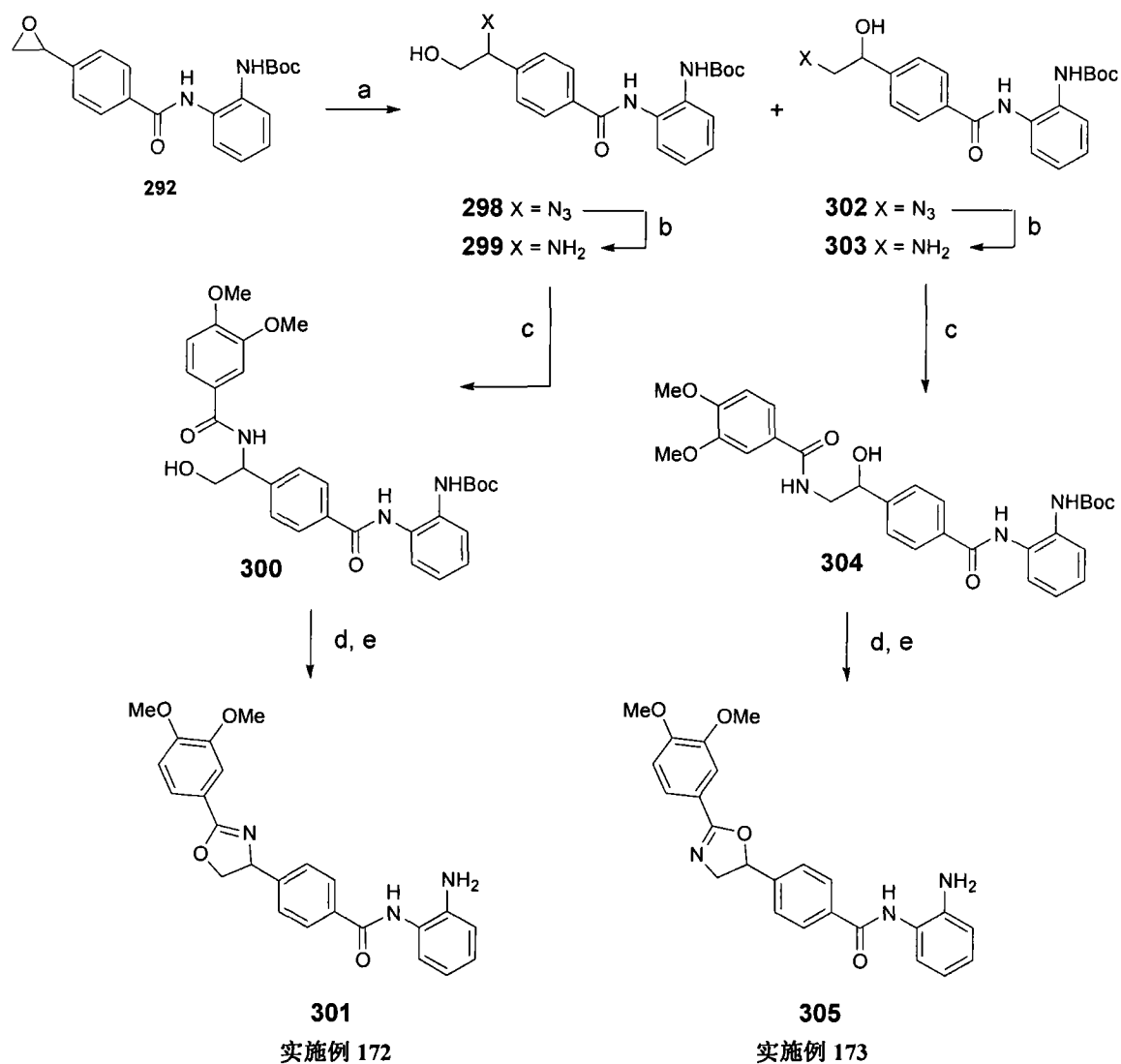
[1136] 向 295 (130mg, 0.242mmol) 在 DCM (2mL) 内的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (47mg, 0.29mmol), 将该混合物在室温搅拌 16 小时。减压除去 DCM, 加入 AcOEt 和饱和 NH_4Cl 溶液, 并分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (己烷 / AcOEt : 30/70), 获得了所需化合物 (80mg, 0.14mmol, 58% 产率)。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm) : 9.39 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.86-6.74 (m, 3H), 5.70 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[1137] 按照类似于实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 46, 以 94% 的产率获得了本标题化合物 297。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm) : 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H)。

[1138]

反应方案 54

[1139]

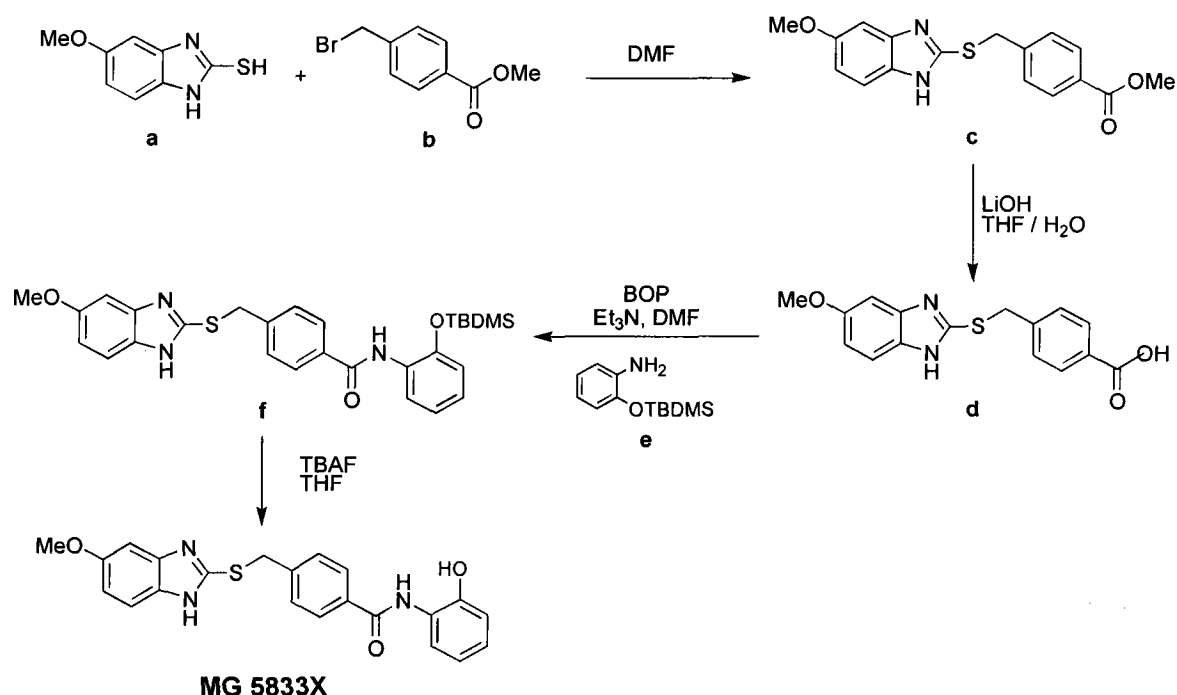


- a. CeCl₃ 七水合物/NaN₃/CH₃CN-H₂O(9:1)/回流
 b. H₂/Pd/C(10%)/MeOH
 c. 3,4-二甲氧基苯甲酰氯/Et₃N/DCM/-20℃
 d. Burgess 试剂/THF/70℃
 e. TFA/DCM

[1140]

反应方案 55

[1141]



[1142]

实施例 172

[1143] 步骤 1: {2-[4-(1-叠氮基-2-羟基-乙基)-苯甲酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (298) 和 {2-[4-(2-叠氮基-1-羟基-乙基)-苯甲酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (302)

[1144] 向 292 (210mg, 0.59mmol) 在乙腈 (9mL) 和水 (1mL) 内的溶液中加入 CeCl_3 七水合物 (110mg, 0.296mmol), 然后加入 NaN_3 (42mg, 0.65mmol)。将该反应混合物回流 3 小时, 然后减压除去乙腈。就残余物用 DCM 稀释, 用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱法纯化 (AcOEt/己烷:1/1), 获得了本标题化合物 298 和 302 的 1:1 混合物 (合并的: 187mg, 0.47mmol, 80% 产率), 通过快速硅胶色谱分离 (AcOEt/己烷:2/5)。化合物 298: ^1H NMR: (300MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 7.95 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.69 (dd, $J = 7.5, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。化合物 302: ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.28 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.87 (dd, $J = 6.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.32-3.21 (bs, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[1145] 步骤 2: {2-[4-(1-氨基-2-羟基-乙基)-苯甲酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (299)

[1146] 向 298 (156mg, 0.39mmol) 在 MeOH (2mL) 内的溶液中加入 Pd/C10% (20mg, 0.02mmol)。将该反应混合物在 1atm 的 H_2 压力下于室温搅拌 16 小时, 然后用氮气吹扫。通过经由硅藻土过滤除去钯, 将 MeOH 减压蒸发, 获得了本标题化合物 299 (88mg, 0.24mmol, 60% 产率), 其不用纯化直接使用。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.10 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 7.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J = 7.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[1147] 步骤 3: (2-{4-[1-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-2-羟基-乙基]-苯甲酰基

氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (300)

[1148] 在 -20℃, 向 299 (88mg, 0.24mmol) 在无水 DCM (2mL) 内的搅拌着的溶液中加入 3,4-二甲氧基苯甲酰氯 (50mg, 0.25mmol), 然后加入 Et₃N (37 μL, 0.26mmol)。让该反应混合物温热至室温, 然后搅拌 48 小时。加入饱和 NH₄Cl 溶液, 然后加入 DCM, 并分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (MeOH/DCM : 4/96), 获得了本标题化合物 300 (91mg, 0.17mmol, 71% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 9.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 7H), 6.80 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

步骤 4 : N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-4,5-二氢-恶唑-4-基]-苯甲酰胺 (301)

[1150] 向 300 (91mg, 0.17mmol) 在无水 THF (2mL) 内的溶液中加入 Burgess 试剂 (44mg, 0.19mmol), 将该混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。将该反应混合物在 AcOEt 与水之间分配, 并分离各相。将有机层用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余粗产物 (MeOH/DCM : 3/97), 获得了 Boc-保护的中间体 (75mg, 0.14mmol, 85% 产率)。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.27 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.43 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.84 (t, J = 9.3Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1151] 按照类似于实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 46, 以 82% 的产率获得了本标题化合物 301。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.08 (t, J = 6.6Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 9.7, 8.4Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 9.7, 8.4Hz, 1H), 4.25 (t, J = 8.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

[1152] 实施例 173[1153] 步骤 1 : {2-[4-(2-氨基-1-羟基-乙基)-苯甲酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (303)

[1154] 采用实施例 172 步骤 2 中描述的相同方法, 由 302 以 94% 的产率获得了本标题化合物 303。化合物 303 不用进一步纯化直接用于下一步骤。

[1155] 步骤 2 : 2-{4-[2-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-1-羟基-乙基]-苯甲酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (304)

[1156] 采用实施例 172 步骤 3 中描述的相同方法, 由 303 和 3,4-二甲氧基苯甲酰氯以 40% 的产率获得了本标题化合物 304。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 9.31 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1Hz), 7.30-7.06 (m, 4H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[1157] 步骤 3 : N-(2-氨基-苯基)-4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-4,5-二氢-恶唑-5-基]-苯甲酰胺 (305)

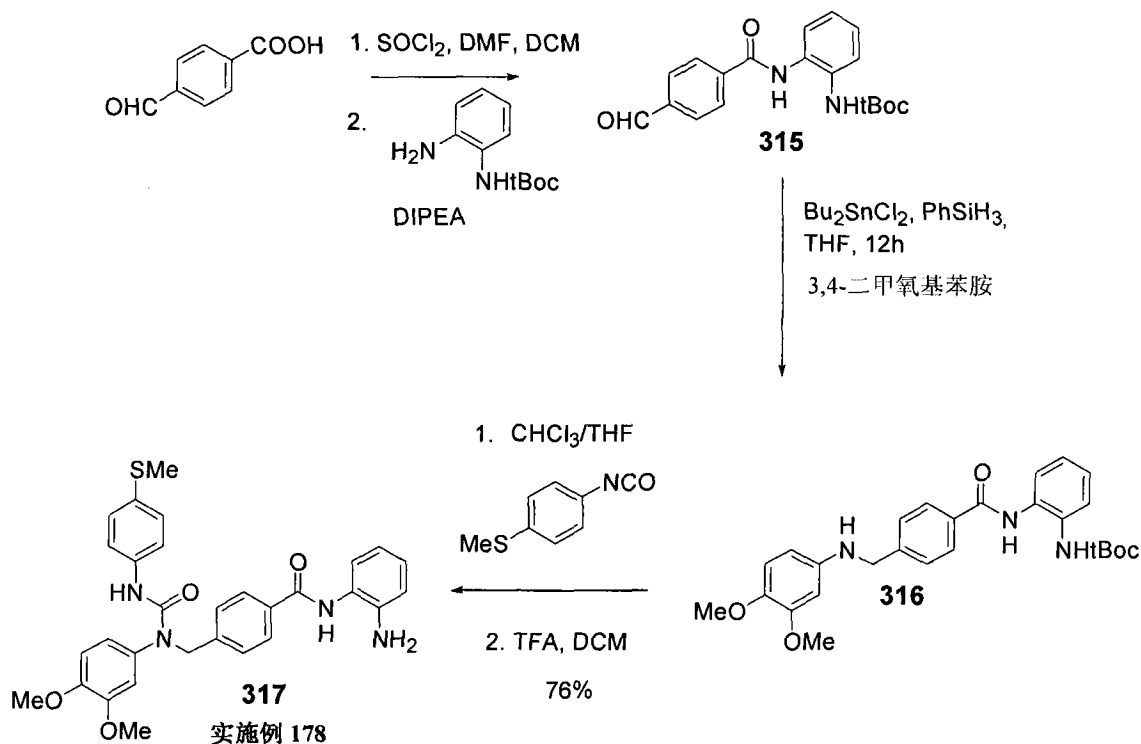
[1158] 按照类似于实施例 172 步骤 4、5 中描述的方法, 但是用 304 代替 300, 以 63% 的产

率获得了本标题化合物 305。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 10.0, 7.8Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 14.5, 10.0Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 7H)。

[1159]

反应方案 57

[1160]



[1161]

实施例 178

[1162] 步骤 1: [2-(4-甲酰基-苯甲酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (315)

[1163] 向 4-羧基苯甲醛 (6g, 40mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 内的悬浮液中加入亚硫酸氯 (4.1mL, 56mmol, 1.4 当量), 然后滴加 DMF (1mL)。将该混合物回流 4 小时, 将过量亚硫酸氯和 DMF 减压除去。向 (2-氨基苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (8.32g, 40mmol, 1 当量) 在二氯甲烷 (80mL) 内的于 0℃ 搅拌着的溶液中加入 4-甲酰基苯甲酰氯在二氯甲烷 (20mL) 中的悬浮液, 然后加入二异丙基乙基胺 (3.61mL, 20mmol, 1 当量)。将该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 30 分钟。就该残余粗产物用二氯甲烷 (300mL) 稀释, 用水洗涤。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化该残余粗产物 (用 20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱), 获得了 6.1g (45% 产率) N-酰苯胺 315。¹H NMR(CDCl₃) : δ 10.18 (s, 1H), 9.64 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 7.9Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8Hz, 1H), 1.58 (s, 9H)。

[1164] 步骤 2: (2-{4-[(3,4-二甲氧基苯基氨基)-甲基]-苯甲酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (316)

[1165] 按照类似于实施例 144 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 226, 以定量产率获得了本标题化合物 316。¹H NMR(CDCl₃) : δ 9.21 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.20–7.34 (m, 3H), 6.89 (brs, 1H),

6.81(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.37(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.23(dd, J = 2.6, 8.3Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 1.58(s, 9H)。

[1166] 步骤3:N-(2-氨基苯基)-4-[1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-甲基硫基苯基)-脲基甲基]-苯甲酰胺 317

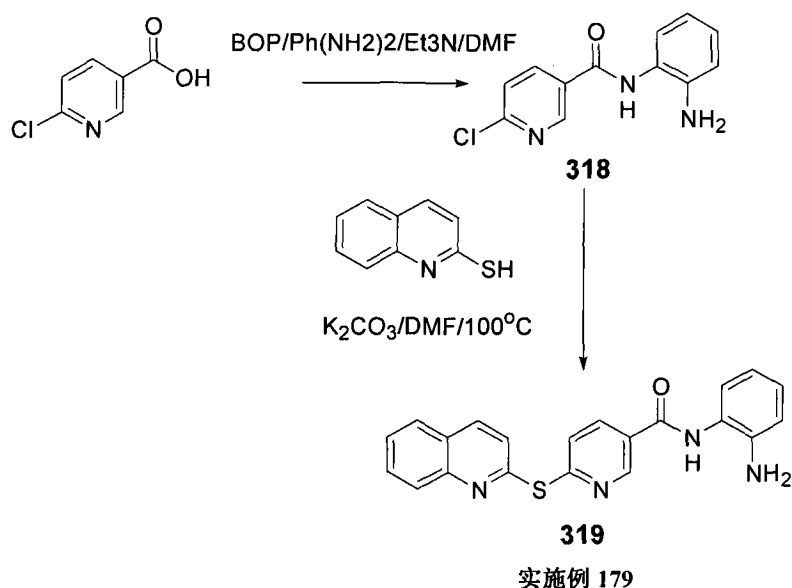
[1167] 向 N-酰苯胺 316(500mg, 1.047mmol) 在氯仿/THF(1 : 1, 10mL) 内的溶液中加入异氰酸酯(169 μ L, 1.205mmol, 1.15 当量)。将该混合物在室温于氮气氛下搅拌过夜, 将该残余粗产物浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化(用 40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱), 获得了 606mg(90% 产率) 所需化合物。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.25(s, 1H), 7.96(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.85(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.20-7.36(m, 6H), 6.93(d, J = 3.5Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.75(dd, J = 2.2, 8.3Hz, 1H), 6.68(dd, J = 2.6Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.0(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.57(s, 9H)。

[1168] 按照类似于实施例 42 步骤 3 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 46, 以 85% 的产率获得了本标题化合物 317。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.14(brs, 1H), 7.99(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.49(d, J = 8.35Hz, 4H), 7.39(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.10-7.30(2m, 5H), 6.97(dd, J = 2.2, 8.35Hz, 1H), 6.77(dd, J = 2.2, 8.35Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.48(s, 3H)。

[1169]

反应方案 58

[1170]



[1171]

实施例 179

[1172] 步骤1:N-(2-氨基-苯基)-6-氯-烟酰胺(318)

[1173] 按照实施例 42 步骤 2 中描述的方法, 由 80% 的产率获得了本标题化合物 318。LRMS = 计算值: 246.69, 实测值: 247.7。

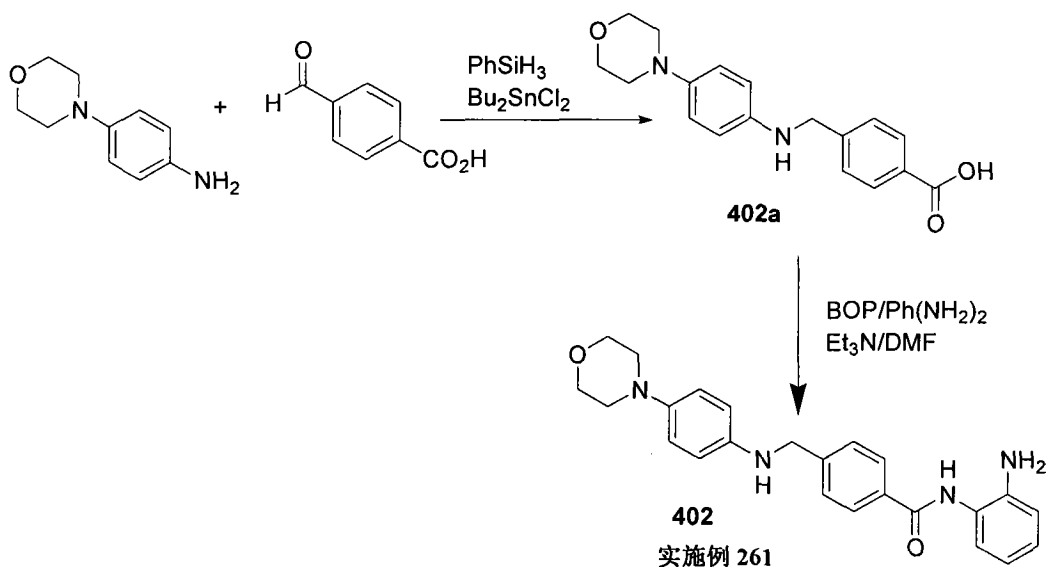
[1174] 步骤2:N-(2-氨基-苯基)-6-(喹啉-2-基硫基)-烟酰胺(319)

[1175] 按照实施例 45 步骤 1 中描述的方法, 但是用 318 代替 3,4,5-三甲氧基苄基胺, 以 20% 的产率获得了本标题化合物 319。¹H NMR:(CD₃OD-d₆) δ (ppm): 9.08(d, J = 1.9Hz, 1H), 8.35-8.25(m, 2H), 7.99-7.56(m, 7H), 7.23(dd, J = 1.2, 7.9Hz, 1H), 7.12(dd, J = 1.4, 7.9, 14.0Hz, 1H), 6.93(dd, J = 1.2, 8.0Hz, 1H), 6.79(ddd, J = 1.4, 7.7, 13.7Hz, 1H)。

[1176]

反应方案 59

[1177]



[1178] 步骤 1: 4-[(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酸 (402a).

[1179] 在室温将 4-甲酰基苯甲酸 (2.53g; 16.8mmol; 1 当量)、4-吗啉苯胺 (3g; 16.8mmol; 1 当量) 和 Bu_2SnCl_2 (510mg; 1.68mmol; 0.1 当量) 在无水 THF (20ml) 中的悬浮液用 PhSiH_3 (3.31ml; 16.8mmol; 1 当量) 处理 12 小时。将该反应过滤, 用 MeOH 洗涤固体产物。该反应的产量是 5.25g (99%)。LRMS: 计算值: 312.37; 实测值: 313.2。

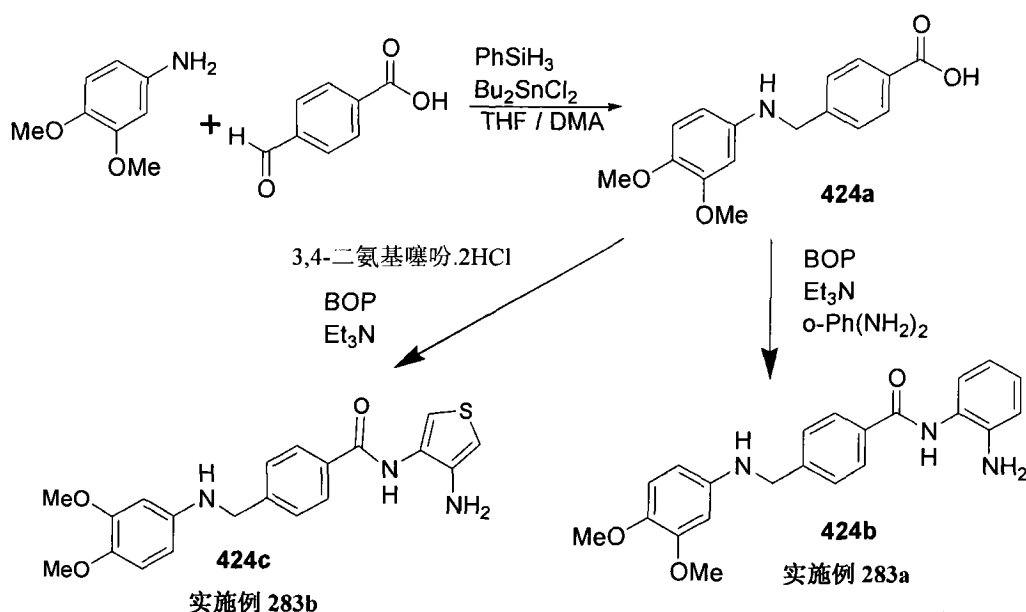
[1180] 步骤 2: N-(2-氨基-苯基)-4-[(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (402)

[1181] 向酸 402a (2.61g; 8.36mmol; 1 当量)、1,2-苯二胺 (903mg; 8.36mmol; 1 当量) 和 BOP (3.70g; 8.36mmol; 1 当量) 在无水 DMF (20ml) 内的溶液中加入 Et_3N (4.64ml; 33.4mmol; 4 当量)。搅拌过夜后, 将大部分 DMF 减压除去, 通过色谱法纯化 (Hex : EtAcO : 1 : 2 / EtAcO)。以 70% 的产率获得了晶体 402 (2.35g)。 $^1\text{H-NMR}$ (300.07MHz; DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.65 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.53 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 7.5$, 1H), 6.83 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 7.0$, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$, 2H), 4.93 (bs, 2H), 4.36 (d, $J = 5.7$, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.93 (m, 4H)。LRMS: 计算值: 402.49; 实测值: 403.4。

[1182]

反应方案 60

[1183]



[1184]

实施例 283a

[1185] 步骤 1. 4-[(3,4-二甲氧基苯基氨基)-甲基]-苯甲酸 (424a)

[1186] 在 50mL 烧瓶内, 将 4-氨基藜芦醚 (1.53g, 10mmol)、4-甲酰基-苯甲酸 (1.50g, 10mmol)、二氯化二丁基锡 (304mg, 1mmol)、苯基甲硅烷 (2.47ml, 20mmol) 在无水 THF (10mL) 和 DMA (10ml) 中的混合物于室温搅拌过夜。除去溶剂后, 将该残余粗产物溶解在乙酸乙酯 (100ml) 中, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50mlx3) 洗涤。将合并的水层用 6% NaHSO₄ 酸化至 pH = 4。将所得白色悬浮液过滤, 然后用水 (5mlx3) 洗涤滤饼。用冷冻干燥器将滤饼干燥, 获得所需的酸 (1.92g, 67%), 为白色固体产物。LRMS = 288(MH)⁺。

[1187] 步骤 2. N-(2-氨基苯基)-4-[(3,4-二甲氧基苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺 (424b)

[1188] 在 150ml 烧瓶内, 将酸 (1.92g, 6.69mmol)、苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP, 3.26g, 7.37mmol) ÷ 三乙胺 (1.87ml, 13.4mmol)、邻苯二胺 (1.30g, 12.02mmol) 在二氯甲烷 (67ml) 中的混合物于室温搅拌 2 小时。除去溶剂后, 将残余粗产物溶解在 EtOAc (100ml) 中, 然后用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水 50ml 洗涤。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 将滤液浓缩至干。通过色谱法纯化粗产物 (二氧化硅柱, 55% -70% EtOAc 在 1% Et₃N 的己烷溶液中的混合物), 然后将所需级份浓缩至干。将残余物悬浮在最少量的乙酸乙酯中, 然后过滤, 获得了终产物 (1.49g, 59%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.65(s, 1H), 7.98(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.54(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.22(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.02(dd, J = 7.9, 7.9Hz, 1H), 6.83(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.72(d, J = 8.79Hz, 1H), 6.45(dd, J = 7.5, 7.5Hz, 1H), 6.39(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.01-6.08(m, 2H), 4.94(s, 2H, NH₂), 4.36(d, J = 6.16Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.65(s, 3H)。

[1189] 实施例 283b

[1190] 步骤 1: N-(4-氨基苯基)-3-[(3,4-二甲氧基苯基氨基)-甲基]-苯甲酰胺:

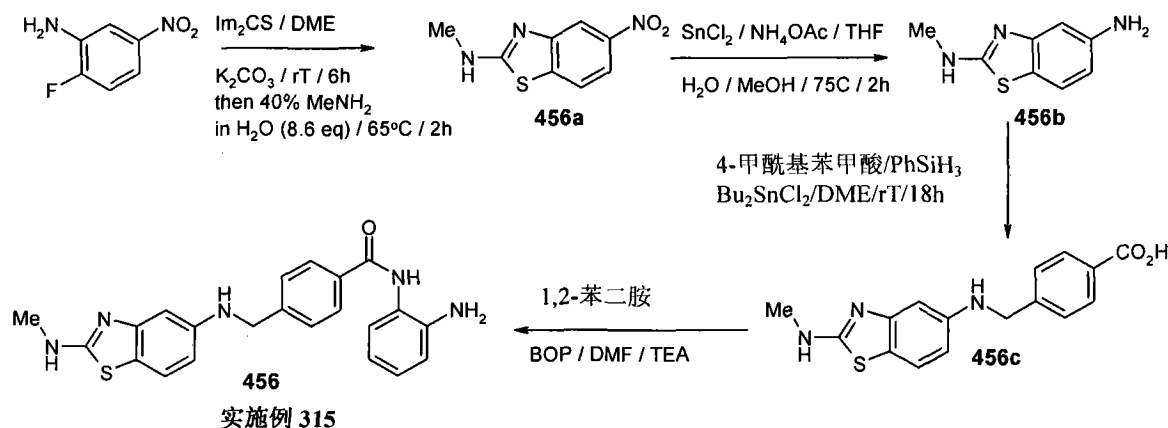
[1191] 将酸 424a (1040mg; 3.62mmol); 3,4-二氨基苯酚二盐酸盐 (1017mg; 5.44mmol; 1.50 当量) 和 BOP (1770mg; 4.0mmol; 1.1 当量) 悬浮在 MeCN 中, 用三乙胺 (4mL; 29mmol) 处理, 在室温搅拌 18 小时; 浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化 (用 50% EtOAc 在 DCM 中的混合物洗

脱), 获得了 527mg (1.37mmol ;38% 产率) 化合物 424c, 其纯度为 90%。¹H-NMR (300.07MHz ; DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.56 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.43 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.6Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 2.6, 8.3Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。LRMS : 计算值 : 383.4642 ; 实测值 : 384.2 (M+H) ; 406.2 (M+Na) 和 192.6 (M+2H) / 2。

[1192]

反应方案 61

[1193]

[1194] 步骤 1 : 甲基 - (5-硝基苯并噻唑 -2-基) - 胺 (456a)

[1195] 将 2-氟-5-硝基苯胺 (861mg ; 5.52mmol ; 1.02 当量) ; Im₂CS (960.3mg ; 5.39mmol) 和无水 K₂CO₃ (1.45g) 的混合物悬浮在无水 DME (10mL) 中, 在室温于氮气氛围下搅拌 90 分钟。将该黄色悬浮液用 DME (10mL) 稀释以增加流动性, 然后加入 40% MeNH₂ 在水中的溶液 (4.0mL ; 46.5mmol ; 8.6 当量)。将该系统加热至 65°C, 在该温度下搅拌 3.5 小时, 冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaCl 洗涤 (X2)。常规后处理操作之后, 经由硅胶柱色谱纯化该深色粗产物混合物 (依次用 50% EtOAc 在己烷中的混合物和 5% MeOH 在 DCM 中的混合物洗脱), 获得了 836.8mg (4.0mmol ; 72% 产率) 化合物 456a。

[1196] 步骤 2 : N-甲基 - 苯并噻唑 -2,5-二胺 (456b)

[1197] 将硝基化合物 456a (593mg ; 2.83mmol) ; SnCl₂ (4.02g ; 20.8mmol ; 7.35 当量) 和 NH₄OAc (4.5g) 悬浮在 THF : MeOH : H₂O = 1 : 1 : 1 (60mL) 中, 在 70°C 搅拌 2 小时, 冷却, 用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤 ; 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。残余物 (443mg ; 2.43mmol ; 87%) 表现出一致的光谱以及适于合成目的的纯度, 因此不用进一步纯化直接用于下一步骤。

[1198] 步骤 3 : 4-[(2-甲基氨基苯并噻唑 -5-基氨基) - 甲基] - 苯甲酸 (456c)

[1199] 将苯胺 456b (509mg ; 2.8mmol) ; 4-甲酰基苯甲酸 (426mg ; 2.8mmol) 和 Bu₂SnCl₂ (198mg ; 0.65mmol ; 23% mol) 在 DME (14mL) 中的溶液于室温搅拌 3 分钟, 用纯净的 PhSiH₃ (0.6mL ; 4.7mmol ; 1.7mmol) 处理, 让其反应 18 小时。用 MeOH 处理该过量硅烷后, 将该混合物浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱用 5% MeOH 在 DCM 中的溶液), 获得了 729mg (2.54mmol ; 91% 产率) 酸 456c。

[1200] 步骤 4 : N-(2-氨基苯基) - 4-[(2-甲基氨基苯并噻唑 -5-基氨基) - 甲基] - 苯甲酰胺 (456)

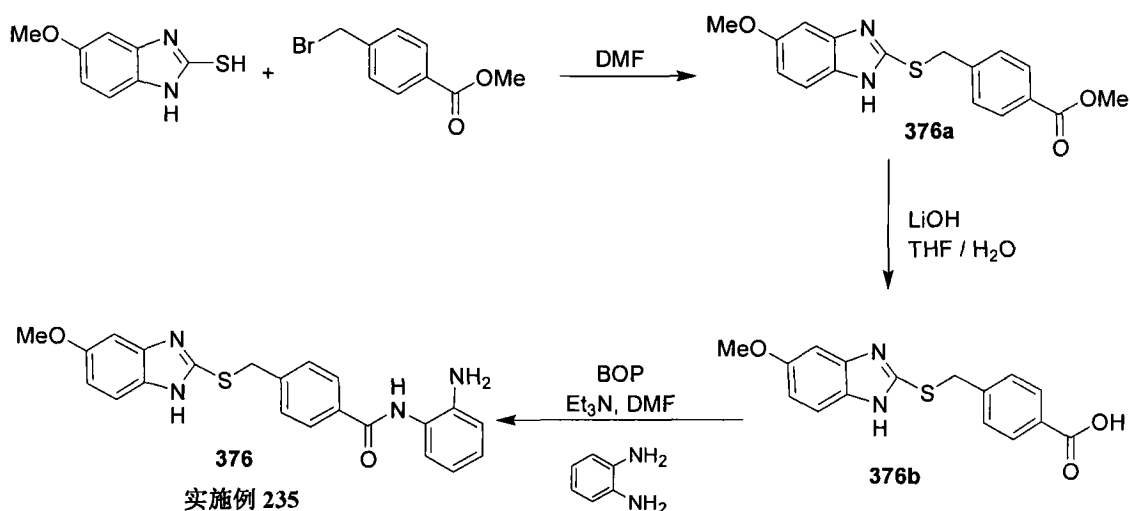
[1201] 将酸 456c (729mg ; 2.54mmol) 、1,2-苯二胺 (376mg ; 3.47mmol ; 1.36 当量) 和

BOP(1.43g ;3.23mmol ;1.27 当量)的混合物溶解在乙腈(15mL)中,用三乙胺(3mL)处理,并搅拌过夜。用甲醇处理该反应混合物,浓缩,通过硅胶柱色谱纯化(40% EtOAc 在 DCM 中的混合物),将所得产物从 DCM 中结晶,获得了 358mg(0.88mmol ;35% 产率)纯的化合物 456。¹H-NMR(300MHz ;DMSO-d₆) δ (ppm) :9.57(s,1H),7.92(d, J = 7.9Hz,2H),7.66(d, J = 4.8Hz,1H),7.48(d, J = 8.3Hz,2H),7.26(d, J = 8.3Hz,1H),7.15(d, J = 7.9Hz,1H),6.95(t, J = 7.5Hz,1H),6.764.87(bs,2H),6.58(t, J = 7.5Hz,1H),6.54(d, J = 1.8Hz,1H),6.13(dd, J = 1.8,8.3Hz,1H),6.27(t, J = 5.7Hz,1H),4.87(bs,2H),4.36(d, J = 5.7Hz,2H),2.85(d, J = 4.8Hz,3H). LRMS : 计算值 :403.5008, 实测值 :404.2(M+NH) 和 202.6(M+2H)/2。

[1202]

反应方案 62

[1203]



[1204]

实施例 235

[1205] 步骤 1 :4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基-硫基甲基)-苯甲酸甲酯 (376a)

[1206] 向 5-甲氧基-2-硫代苯并咪唑 (2.00g, 11.1mmol) 在无水 DMF(40ml) 内的溶液中加入 4-(溴甲基)-苯甲酸甲酯 (2.54g, 11.1mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。将 DMF 蒸发,把残余物在乙酸乙酯中研制 30 分钟,然后过滤,并干燥。分离出 HBr 盐形式的所需化合物 :98% 产率, (4.44g)。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) :7.90(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.56-7.52(m, 3H), 7.09(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.01(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 3.82(s, 6H). MS : (计算值) 328.1, (实测值), 329.2(MH)⁺。

[1207] 步骤 2 :4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基-硫基甲基)-苯甲酸 (376b)

[1208] 将 LiOH·H₂O(1.02g, 24.4mmol) 在水 (15ml) 中的溶液加到 376a(3.99g, 9.75mmol) 在 THF(10ml) 内的悬浮液中。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。用 HCl 1M 将该反应混合物酸化至 pH 4。在 0°C 将所需产物研制 20 分钟,然后过滤,并干燥。获得了化合物 376b, 为白色粉末 (100% 产率, 3.05g)。¹H NMR : (DMSO) δ (ppm) :12.85(bs, 1H), 7.86(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.97(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.76(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.82(s, 3H). MS : (计算值) 314.1, (实测值), 315.1(MH)⁺。

[1209] 步骤 3 :N-(2-氨基-苯基)-4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基-硫基甲基)-苯甲酰胺 (376)

[1210] 按照实施例 1 步骤 5 中描述的方法,但是用 4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基-硫基甲基)-苯甲酸 2 代替 7,获得了本标题化合物 376,为白色粉末:36%产率(933mg)。¹H NMR:(DMSO) δ (ppm):12.42(bs,1H),9.57(bs,1H),7.89(d, J = 8.1Hz,2H),7.55(d, J = 8.1Hz,2H),7.34(d, J = 8.8Hz,1H),7.14(d, J = 7.3Hz,1H),6.98-6.93(m,2H),6.77-6.55(m,2H),6.58(dd, J = 7.3,7.3Hz,1H),4.87(s,2H),4.59(s,2H),3.77(s,3H). MS:(计算值)404.1,(实测值),405.4(MH)+。

[1211] 实施例 180-328

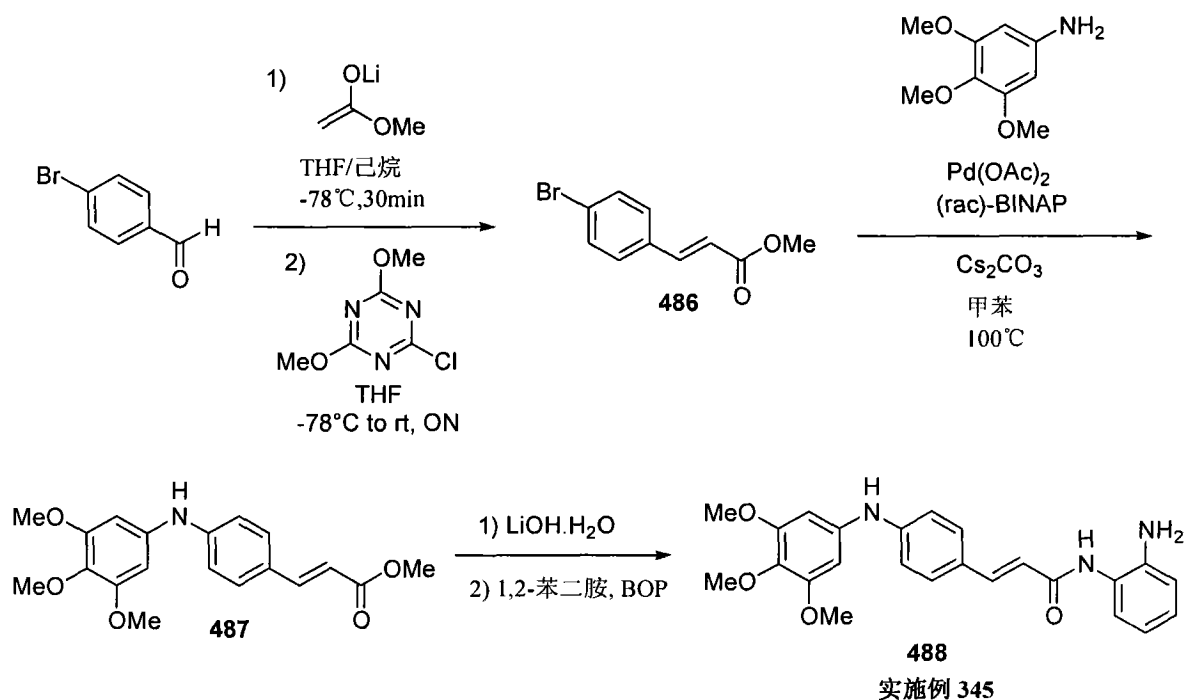
[1212] 实施例 180-327(化合物 320-468)是用实施例 85-179 中描述的制备化合物 126-319 的相同方法(反应方案 11-58)制得的。

[1213] 实施例 329-344

[1214] 实施例 329-344(化合物 470-485)是用实施例 1-143 中描述的制备化合物 8-224 的相同方法(反应方案 1-32)制得的。

[1215] 反应方案 63

[1216]



[1217] 实施例 345

[1218] 步骤 1:3-(4-溴-苯基)-丙烯酸甲酯(486)

[1219] 在 0°C 于氮气氛围下,向无水 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (758 μl , 5.40mmol) 在无水 THF (25ml) 内的搅拌着的溶液中缓慢地加入 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.22ml, 5.54mmol, 2.5M 在己烷中的溶液)。30 分钟后,将 LDA 冷却至 -78°C,滴加无水乙酸甲酯 (430 μl , 5.40mmol)。30 分钟后,缓慢地加入 4-溴苯甲醛 (500mg, 2.70mmol) 在无水 THF (10ml) 中的溶液。30 分钟后,加入 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (569mg, 3.24mmol) 在无水 THF (15ml) 中的溶液。然后让该混合物温热至室温并保持过夜。形成了悬浮液。将该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液内,并用 AcOEt 稀释。分离后,将有机层依次用 H_2O 和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化粗产物 (AcOEt /己烷:10/90),获得了本标题产物 486 (394mg, 1.9mmol, 61%产率),为无色固体结晶。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm):7.63(d, J = 16.2Hz, 1H), AB

系统 ($\delta_A = 7.53$, $\delta_B = 7.39$, $J = 8.4\text{Hz}$, 4H), 6.43 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[1220] 步骤 2 : 3-[4-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-苯基]-丙烯酸甲酯 (487)

[1221] 用氮气将 Cs_2CO_3 (378mg, 1.16mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6mg, 0.025mmol)、(rac)-BINAP (23mg, 0.037mmol) 的混合物吹扫 10 分钟。分别加入 486 (200mg, 0.83mmol)、3,4,5-三甲氧基苯胺 (182mg, 0.99mmol) 和无水甲苯 (5ml)。将该反应混合物在 100°C 于氮气氛下加热 24 小时。然后让其冷却至室温, 用 AcOEt 稀释, 依次用饱和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 、饱和 NH_4Cl 、 H_2O 和盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过快速硅胶色谱纯化该残余粗产物 (AcOEt /己烷:40/60), 获得了本标题化合物 487 (280mg, 0.82mmol, 98% 产率), 为黄色油状物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (d, $J = 16.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (bd, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.12-6.86 (m, 2H), 6.60-6.20 (m, 3H, included at 6.29, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 3.84 (s, 9H), 3.80 (s, 3H)。

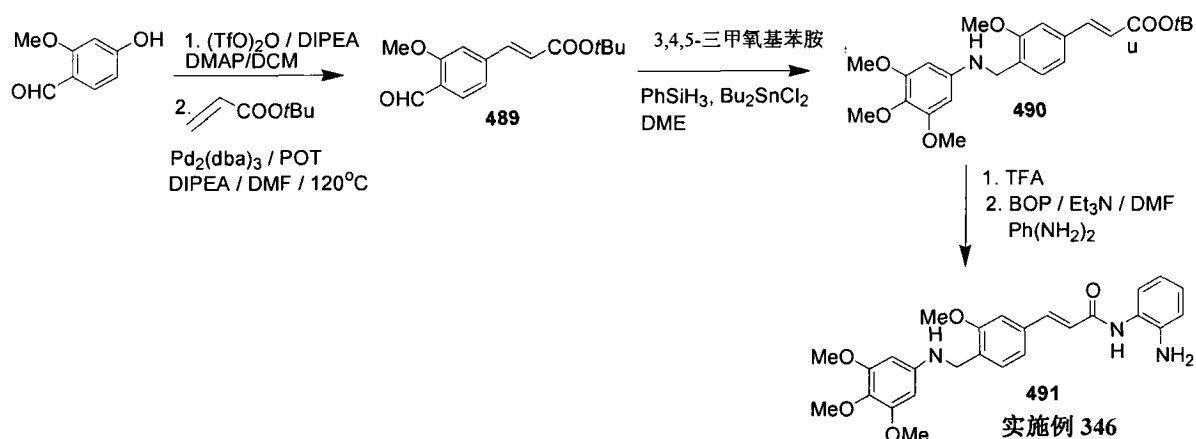
[1222] 步骤 3 : N-(2-氨基-苯基)-3-[4-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-苯基]-丙烯酸酰胺 (488)

[1223] 采用与实施例 1 步骤 4 和 5 相同的方法, 在 2 个步骤中由 487 制得了本标题化合物 488。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.94 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 6.61 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (s, 3H)。

[1224]

反应方案 64

[1225]



[1226]

实施例 346

[1227] 步骤 1 : 3-(4-甲酰基-3-甲氧基-苯基)-丙烯酸叔丁酯 489

[1228] 采用实施例 53 步骤 1 中描述的方法, 但是用 4-羟基-2-甲氧基-苯甲醛代替 84, 然后采用实施例 42 步骤 2 中描述的方法, 但是用上面的化合物代替 42, 以 29% 的产率获得了本标题化合物 489。LRMS = 计算值: 262, 实测值: 263.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1229] 步骤 2 : 3-{3-甲氧基-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-丙烯酸叔丁酯 490

[1230] 按照实施例 144 步骤 3 中描述的方法, 但是用 489 代替 4-甲酰基苯甲醛, 以 69% 的产率获得了本标题化合物 490。LRMS = 计算值: 429, 实测值: 430.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1231] 步骤 3 : N-(2-氨基-苯基)-3-{3-甲氧基-4-[(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-甲

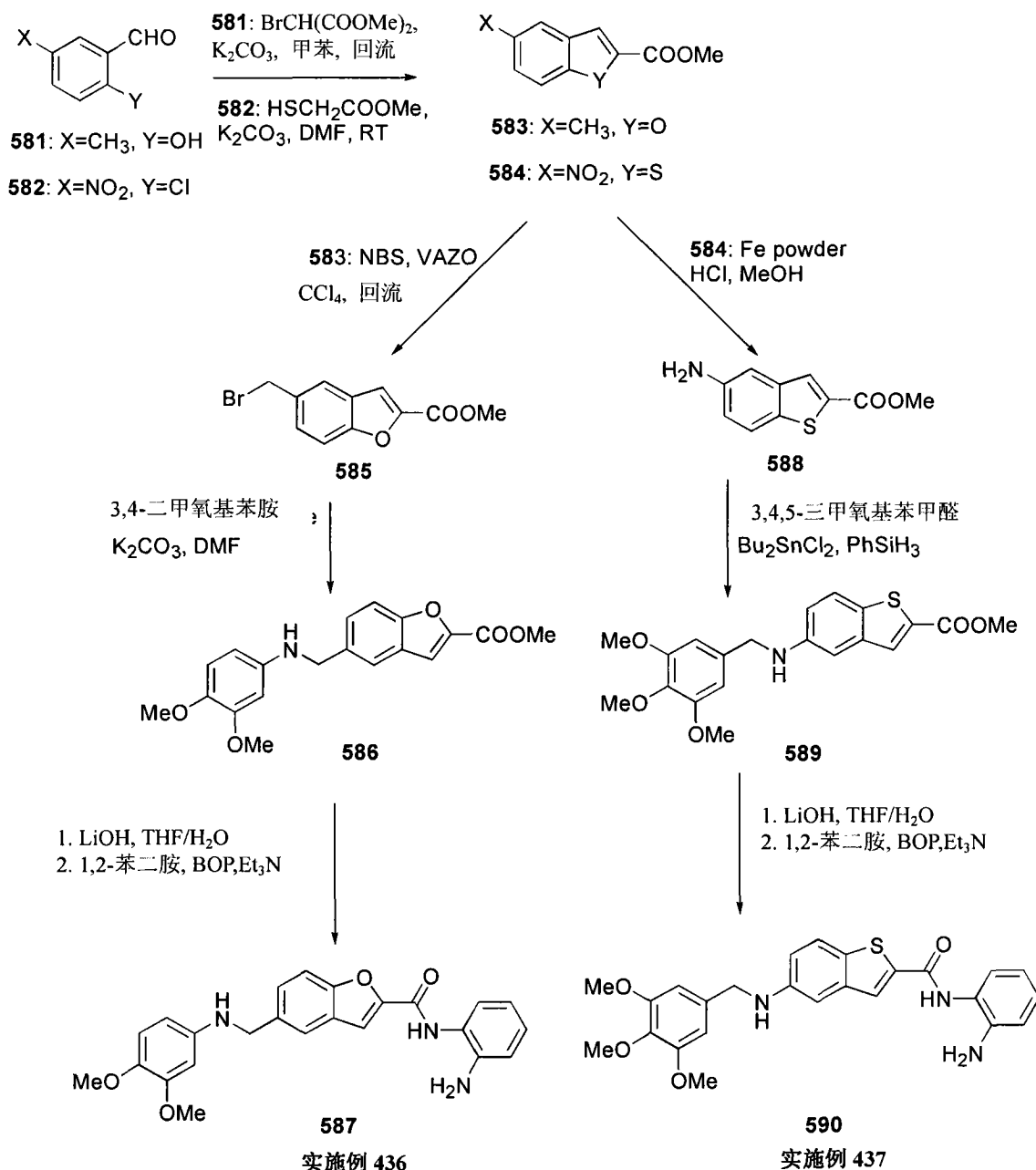
基]-苯基}-丙烯酸酰胺 491

[1232] 按照实施例 42 步骤 3、4 中描述的方法,但是用 490 代替 46,以 67% 的产率获得了本标题化合物 491。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 3H); 6.80 (m, 3H), 6.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.40 (s, 2H); 4.12 (bs, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 6H)。

[1233]

反应方案 65

[1234]



[1235]

实施例 436

[1236] 步骤 1: 5-甲基-苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (583)

[1237] 将 5-甲基水杨醛 (1.0mg, 7.5mmol)、 K_2CO_3 (1.55g, 11.0mmol) 和 Bu_4NBr (322mg, 1mmol) 在甲苯 (30ml) 中的搅拌着的悬浮液用溴丙二酸二甲酯 (1.06ml, 8.0mmol) 处理。用迪安斯榻克分水器将该悬浮液加热回流 20 小时。将该棕色悬浮液冷却至 25°C, 并真空浓

缩。将残余物置于 DCM 中,并过滤。将滤液用 H_2O 、1N NaOH 和盐水洗涤。用硫酸镁将有机层干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余粗产物(10%乙酸乙酯/己烷),获得了本标题化合物 583(600mg,42%产率)。LRMS:190.2(计算值);191.1(实测值)。

[1238] 步骤 2:5-溴甲基-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(585)

[1239] 将 583(500mg,2.63mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(561mg,3.15mmol)和 1,1'-偶氮二(环己烷甲腈)(Vazo)(63mg,0.26mmol)在 15ml CCl_4 中的混合物加热回流过夜。将该混合物冷却至室温,加入水,用 DCM 萃取。将有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化该残余粗产物(30%乙酸乙酯/己烷),获得了本标题化合物 585(680mg,96%产率)。 1H NMR:($CDCl_3$) δ (ppm):7.79(s,1H),7.70-7.52(m,3H),4.69(s,2H),4.06(s,3H),3.72(s,2H)。LRMS:268.2(计算值);269.1(实测值)。

[1240] 步骤 3:5-[(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(586)

[1241] 按照实施例 47 步骤 2 中描述的方法,但是用 585 代替 63,以 40%的产率获得了本标题化合物 586。LRMS:341(计算值);342.3(实测值)。

[1242] 步骤 4:5-[(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-苯并呋喃-2-甲酸(2-氨基-苯基)-酰胺(587)

[1243] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法,但是用 585 代替 6,以 29%的产率获得了本标题化合物 587。 1H NMR:(DMSO) δ (ppm):9.83(s,1H),7.75(s,1H),7.64(s,1H),7.62(d, $J = 8.0Hz$,1H),7.47(d, $J = 9.0Hz$,1H),7.18(d, $J = 8.0Hz$,1H),6.97(t, $J = 7.5Hz$,1H),6.78(d, $J = 8.0Hz$,1H),6.65(d, $J = 8.5Hz$,1H),6.59(t, $J = 7.5Hz$,1H),6.33(s,1H),6.04(d, $J = 8.0Hz$,1H),5.92(d, $J = 5.5Hz$,1H),4.93(s,2H),4.31(d, $J = 5.5Hz$,1H),2.82(s,3H),2.76(s,3H)。LRMS:417.46(计算值);418.4(实测值)。

[1244] 实施例 437

[1245] 步骤 1:5-硝基-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(584)

[1246] 在 5°C,将 5-硝基-2-氯-苯甲醛(4.0g,21.6mmol)在 DMF(40ml)内的搅拌着的悬浮液用 K_2CO_3 (3.52g,25.5mmol)处理,然后用甘醇酸甲酯(1.93ml,21.6mmol)处理。将所得溶液温热至 25°C,搅拌 20 小时。然后将该溶液倒入 250ml 冰水内,通过过滤收集所形成的沉淀。从 EtOAc 中结晶,获得了细的浅橙色针状物 584(3.54g,69%)。LRMS:237.0(计算值);238.1(实测值)。 1H NMR:(DMSO) δ (ppm):9.00(d, $J = 2.2Hz$,1H),8.45(s,1H),8.39-8.30(m,2H),3.93(s,3H)。

[1247] 步骤 2:5-氨基-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(588)

[1248] 将 584(3.52g,14.8mmol)在甲醇(100ml)中的悬浮液用 Fe 粉(6.63g,118.7mmol)处理。将所得悬浮液加热至回流,用 15 分钟缓慢地加入 12M HCl(8.5ml)。将所得深绿色悬浮液回流 3 小时,然后冷却,浓缩。将残余物置于 EtOAc 中,依次用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,获得了(2.57g,84%)。 1H NMR:(DMSO) δ (ppm):7.92(s,1H),7.65(d, $J = 8.8Hz$,1H),7.05(d, $J = 1.5Hz$,1H),6.88(dd, $J = 1.8,8.4Hz$,1H),5.27(s,2H),3.85(s,3H)。LRMS:207.0(计算值);208.1(实测值)。

[1249] 步骤 3:5-(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(589)

[1250] 按照实施例 144 步骤 3 中描述的方法,但是用 588 代替 226,以 68%的产率获得了本标题化合物 589。(DMSO) δ (ppm):7.94(s,1H),7.69(d, $J = 8.8Hz$,1H),7.02-6.99(m,

2H), 6.73(s, 2H), 6.41(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.21(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 3H), 3.75(s, 6H), 3.62(s, 3H). LRMS :387.1(计算值);388.3(实测值)。

[1251] 步骤 4 :5-(3,4,5-三甲氧基-苄基氨基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-氨基-苄基)-酰胺(590)

[1252] 按照实施例 1 步骤 4、5 中描述的方法,但是用 589 代替 6,以%的产率获得了本标题化合物 590。 ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) :7.79(s, 1H), 7.60(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.95(m, 2H), 6.74(s, 2H), 4.32(s, 2H), 3.80(s, 6H), 3.73(s, 3H)。

[1253] 实施例 347-425

[1254] 实施例 347-425(化合物 492-570) 是按照实施例 40-346 中描述的制备化合物 44-491 的相同方法(反应方案 3-64) 制得的。

[1255] 测定实施例 1

[1256] 抑制组蛋白脱乙酰化酶的酶活性

[1257] 人 HDAC-1

[1258] 用从杆状病毒昆虫细胞表达系统表达和纯化的克隆重组人 HDAC-1 酶筛选 HDAC 抑制剂。对于脱乙酰化酶,将 20,000cpm 的 [^3H]-代谢标记的乙酰化组蛋白底物(M. Yoshida 等人, J. Biol. Chem. 265(28) :17174-17179(1990)) 与 30 μg 克隆重组 hHDAC-1 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 10 分钟。通过加入乙酸(0.04M, 终浓度)和 HCl(250mM, 终浓度)来停止该反应。用乙酸乙酯萃取该混合物,通过闪烁计数来定量测定释放的 [^3H]-乙酸。为了进行抑制测定,将酶与化合物在 4 $^{\circ}\text{C}$ 预培养 30 分钟以开始酶测定。如下所述确定关于 HDAC 酶抑制剂的 IC_{50} 值:获得各化合物的剂量反应曲线,确定产生 50%最大抑制的抑制剂浓度。代表性化合物的 IC_{50} 值列在表 5 的第三栏中。

[1259] MTT 测定

[1260] 在用化合物处理的前一天,将 HCT116 细胞(2000/ 孔)置于 96- 孔组织培养平板中。将不同浓度的化合物加到细胞中。将细胞在 5% CO_2 培养器中于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 72 小时。将 MTT(3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化物, Sigma) 以 0.5mg/ml 的终浓度加入,与细胞培养 4 小时,然后向培养的细胞中加入一体积的加溶缓冲液(50% N,N-二甲基甲酰胺, 20% SDS, pH 4.7)。培养过夜后,使用 MR700 平板读数器(Dynatech Laboratories Inc.),通过在 570nm 的比色读数(使用在 630nm 的读数作为参照)定量测定加溶的染料。依据相关细胞系(cell line)的标准生长曲线将 OD 值转化成细胞数目。将细胞数目减至溶剂处理细胞的数目的 50%的浓度确定为 MTT IC_{50} 。代表性化合物的 IC_{50} 值列在表 5 的第四栏中。

[1261] 3. 通过免疫印迹测定全细胞中的组蛋白 H4 乙酰基化

[1262] 将在培养基中生长的 T24 人膀胱癌细胞与 HDAC 抑制剂一起培养 16 小时。培养结束后,按照 M. Yoshida 等人描述的方法(J. Biol. Chem. 265(28) :17174-17179(1990)) 从细胞中提取组蛋白。将总共 20g 组蛋白负载到 SDS/PAGE 上,并转移到硝基纤维素膜上。用乙酰化组蛋白 H-4 的特异性多克隆抗体(Upstate Biotech Inc.) 探测所述膜,然后加入与次级抗体缀合的辣根过氧化物酶(Sigma)。使用 Kodak 膜(Eastman Kodak) 检测增强的化学荧光(ECL)(Amersham)。通过测光密度术定量测定乙酰化 H-4 信号。代表性数据列在表 5 的第五栏中。数据是以将乙酰化 H-4 信号有效地降低 50%的浓度(EC_{50}) 给出的。

[1263] 表 5a :抑制组蛋白脱乙酰化酶

[1264]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
8		0.4	0.5	1
9		2	0.7	5
10		2	0.6	1
11		2	0.6	2
12		2	2	5
14		0.3	1	5
15		0.5	0.2	3
16		1	0.4	1
17		0.9	1	2

[1265]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
18		0.8	0.6	3
18b		0.6	5	10
19		0.9	1	1
20		0.5	0.3	1
21		4	4	25
22		3	0.8	1
23		2	0.7	1
24		3	0.6	1
25		0.8	0.3	5

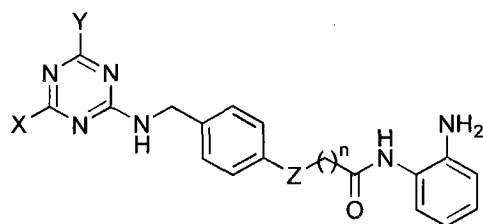
[1266]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
26		0.5	2	na
27		0.4	2	na
28		2	0.5	1
29		2	2	1
30		1	3	1
83		3	5	5

[1267] (na = 不能获得 ; 99 => 25 μ M)

[1268] 表 5b

[1269]



[1270]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
135	204		4	na	5
136	207		0.4	0.6	2
137	210		3	0.9	1
138	212		3	1	1
139	214		3	0.9	1
140	216		0.5	0.4	2
141	218		0.1	0.5	na
142	220		7	6	na

[1271]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
143a	223		11	2	na
143b	224		5	3	na
329	470		2	0.7	3
330	471		0.4	1	3
331	472		3	1	1
332	473		4	3	na
333	474		3	1	1
334	475		0.6	2	na

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
335	476		2	1	2
336	477		1	0.7	na
337	478		3	0.7	na
338	479		0.4	0.6	na
339	480		0.8	0.5	na
340	481		6	0.7	na
341	482		0.1	0.7	na
342	483		4	na	na

[1272]

[1273]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
343	484		2	0.3	na
344	485		0.4	3	na

[1274] (na = 不能获得)

[1275] 表 5c

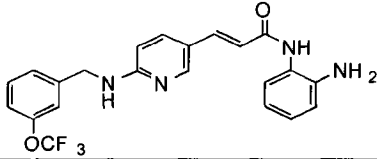
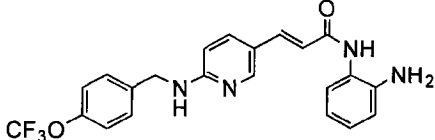
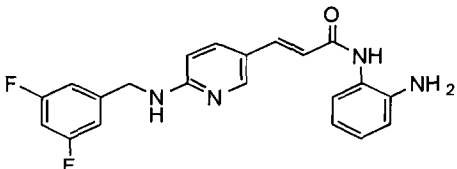
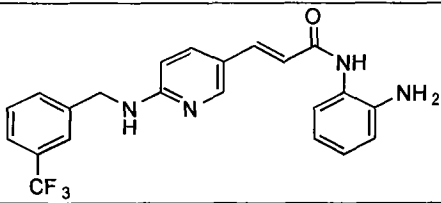
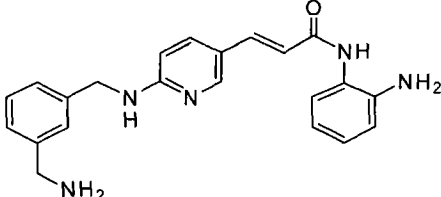
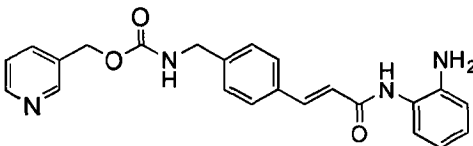
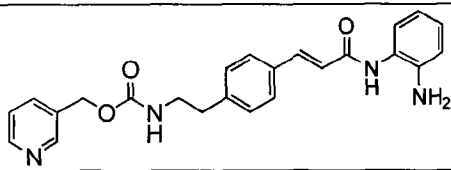
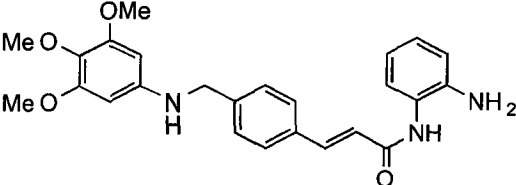
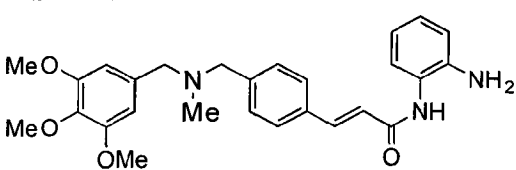
[1276]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
51		22	4	na
55b		3	8	3
59		12	22	na
61b		7	12	na
65		4	37	na
71		10	44	na

[1277]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
72		16	21	na
88		na	>39	na
90		10	5	5
91		4	7	5
92		5	2	3
93		3	1	5
94		3	2	5
95		3	2	10
96		4	3	25
97		10	12	na

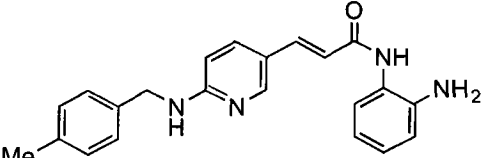
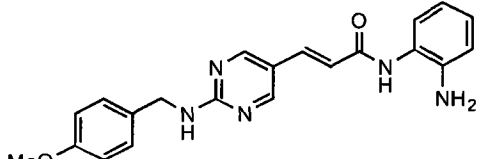
[1278]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
98		0.4	2	15
99		2	5	10
100		4	3	5
101		3	0.9	5
102		20	6	na
104		10	9	5
105		16	14	na
106		2	2	1
107		15	17	na

[1279]

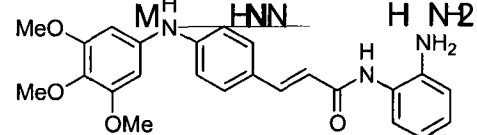
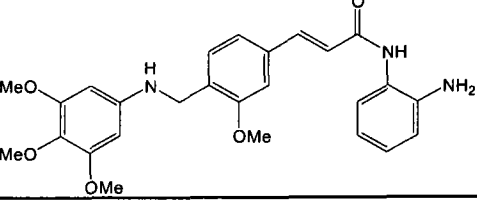
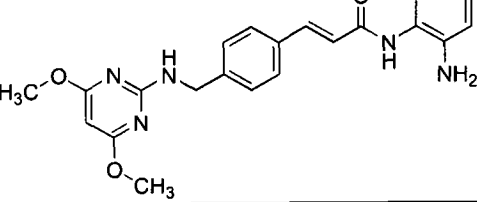
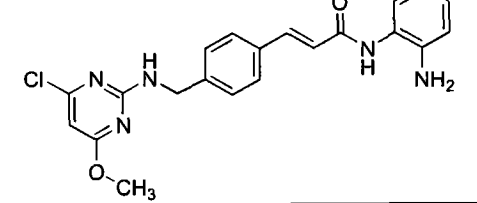
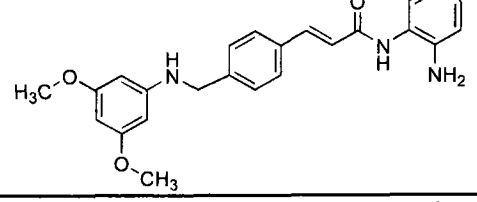
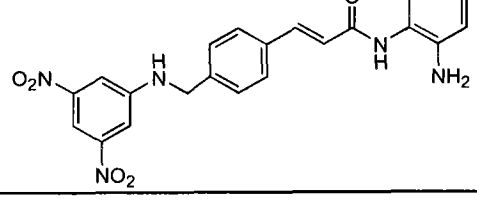
Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
108		3	5	5
109		5	8	15
110		3	999	na
111		10	2	99
112		2	5	5
113			0.3	5
114		25	0.5	99
115		15	9	na
116		4	2	5

[1280]

117		7	3	na
118		11	8	na

[1281] 表 5d

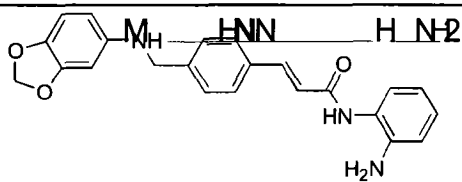
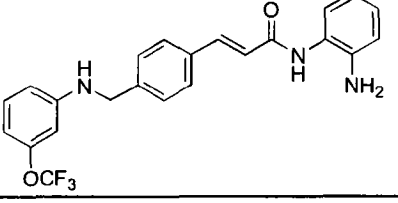
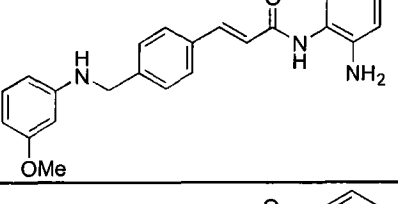
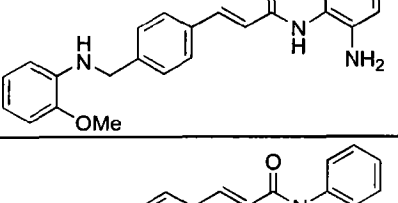
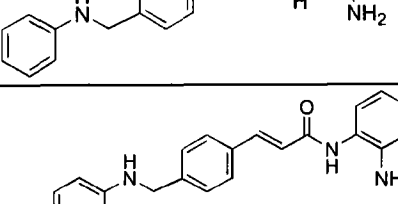
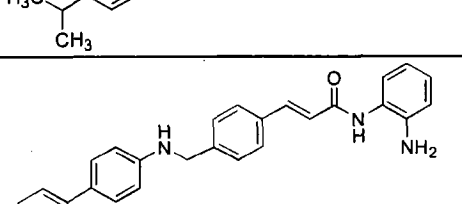
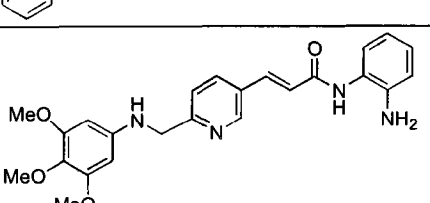
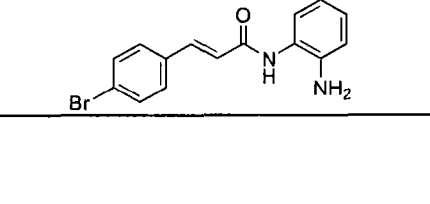
[1282]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
338	481		22	10	-
339	484		20	12	-
347	492		4	9	10
348	493		4	5	-
349	494		3	4	-
350	495		4	7	-

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
351	496		8	13	-
352	497		15	6	-
353	498		>25	-	-
354	499		>25	2	>25
355	500		23	37	-
356	501		4	10	-
357	502		3	>25	-
358	503		5	>25	-
359	504		5	>25	-

[1283]

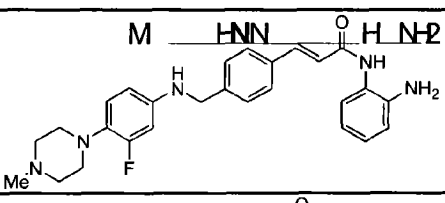
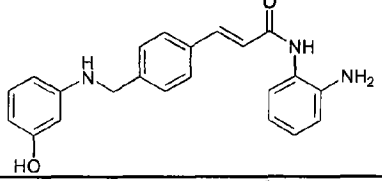
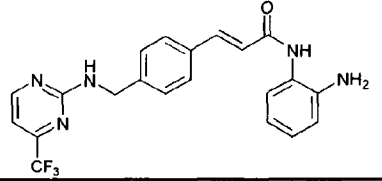
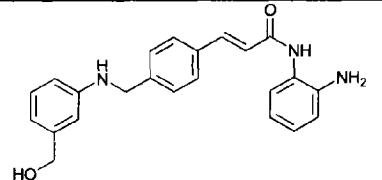
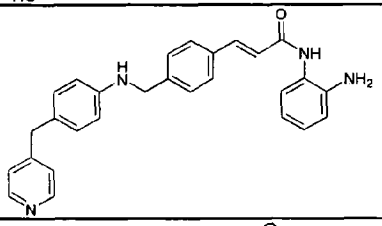
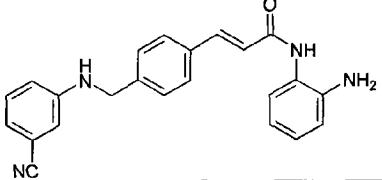
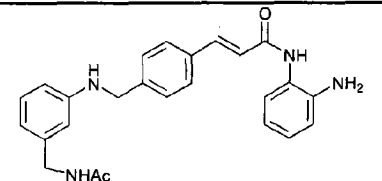
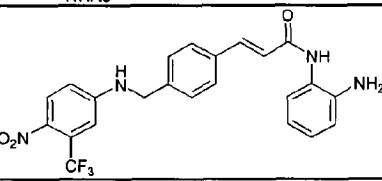
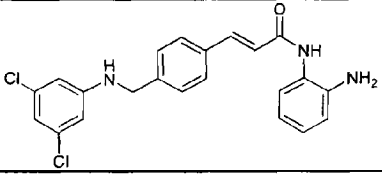
[1284]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
360	505		3	6	-
361	506		15	11	-
362	507		17	10	-
363	508		22	11	-
364	509		17	11	-
365	510		6	5	-
366	511		4	>25	-
367	512		3	3	5
371	516		15	15	-

[1285]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC ₅₀ (μ M)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μ M)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μ M)
372	517		6	5	-
373	518		4	2	5
374	519		99	6	-
375	520		5	3	-
376	521		5	2	10
377	522		17	30	-
378	523		8	6	10
379	524		3	2	3
380	525		3	4	5
381	526		2	0.8	1

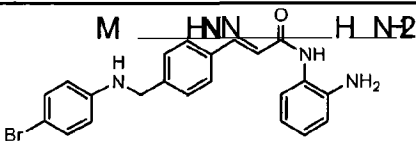
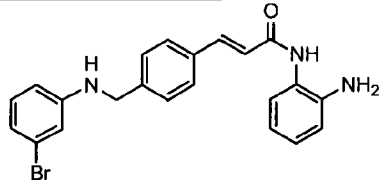
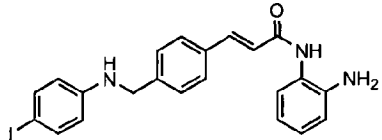
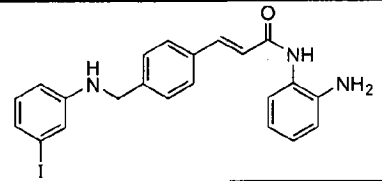
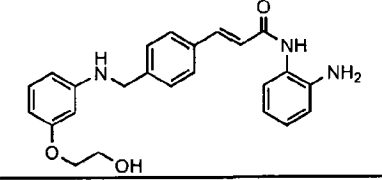
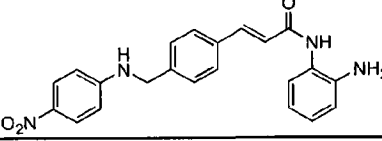
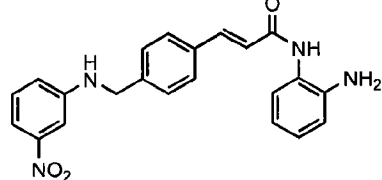
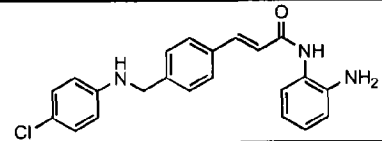
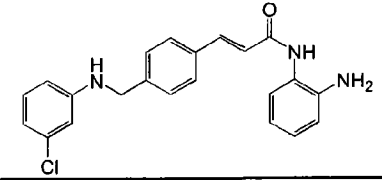
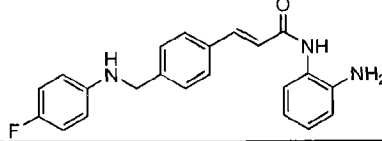
[1286]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
382	527		4	3	-
383	528		20	32	-
384	529		5	17	-
385	530		8	9	-
386	531		3	2	20
387	532		3	5	-
388	533		5	11	-
389	534		3	5	-
390	535		4	6	-

[1287]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
391	536		18	9	-
392	537		11	2	>25
393	538		4	12	-
394	539		2	10	-
395	540		10	10	-
396	541		4	12	-
397	542		2	5	4
398	543		15	>25	-
399	544		17	45	-

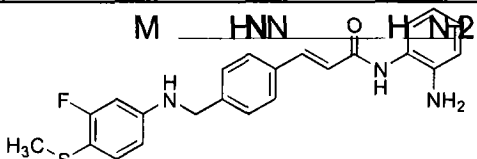
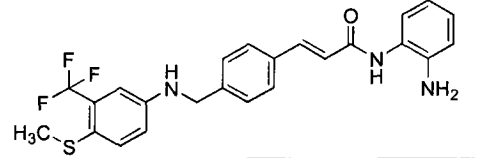
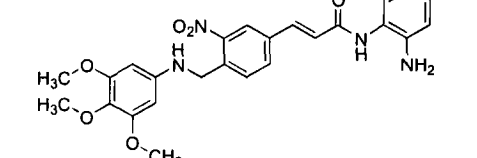
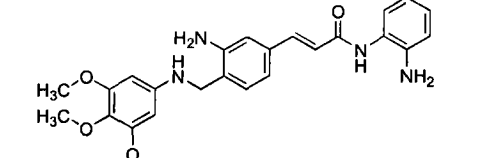
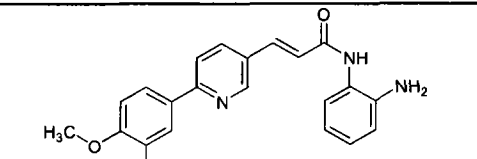
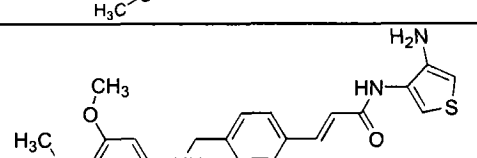
[1288]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4Ac(T24) EC ₅₀ (μM)
400	545		2	12	-
401	546		3	10	-
402	547		4	8	-
403	548		3	9	-
404	549		4	19	-
405	550		4	15	-
406	551		24	9	-
407	552		4	22	-
408	553		4	12	-
409	554		15	12	-

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
410	555		14	7	-
411	556		1	0.4	15
412	557		4	6	-
413	558		7	10	-
414	559		4	11	-
415	560		21	6	-
416	561		>25	>25	-
417	562		5	5	-
418	563		24	6	-
419	564		>25	>25	-

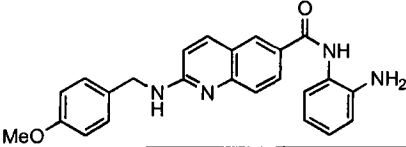
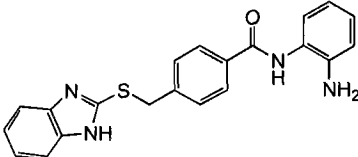
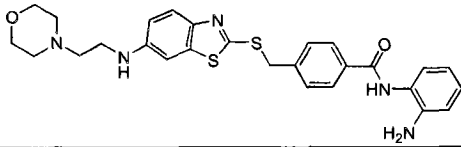
[1289]

[1290]

Ex.	Cpd	结构	HDAC-1 IC50(μM)	MTT(HCT116) IC50(μM)	H4Ac(T24) EC50(μM)
420	565		5	17	-
421	566		3	16	-
422	567		13	3	-
423	568		>25	39	-
424	569		18	6	-
425	570		6	0.6	2

[1291] 表 5e

[1292]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
87		2	1	5
126		0.3	0.2	1
128		1	0.3	5

[1293]

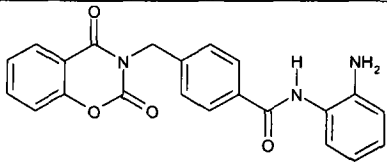
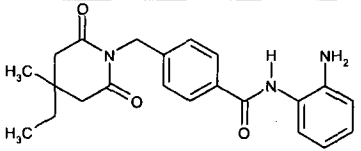
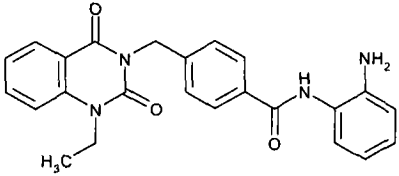
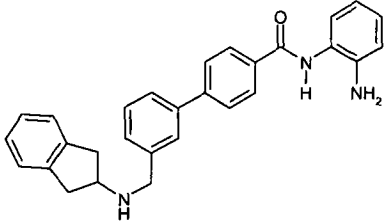
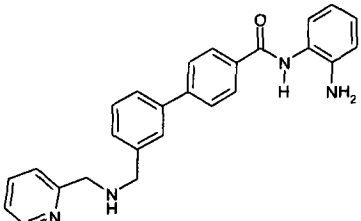
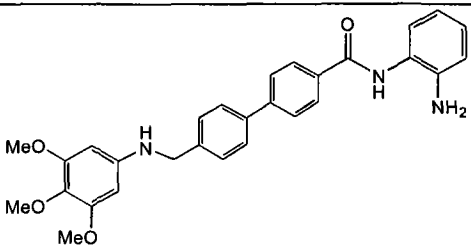
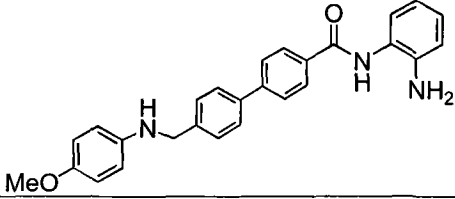
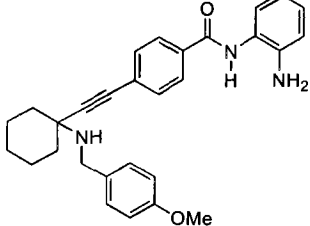
Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
131		0.3	0.9	2
139		3	3	5
141		7	10	na
149		1	5	5
152		0.3	11	na
154		0.3	0.4	<1
155		0.4	0.4	1
157		2	0.6	1
158		0.4	0.2	1
164		3	2	3
165		9	4	25

[1294]

Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT(HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
166		2	5	5
167		4	0.5	2
168		3	0.8	2
169		0.3	0.7	1
171		8	3	25
172		0.4	1	3
174		4	0.4	5
175		4	0.5	3
176		5	1	3
177		1	0.4	1

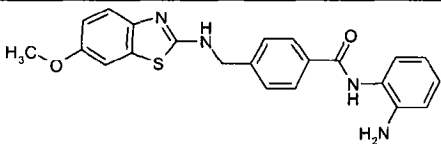
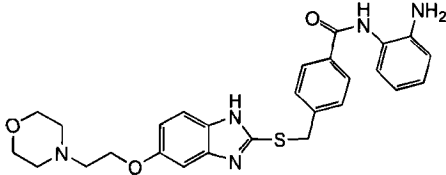
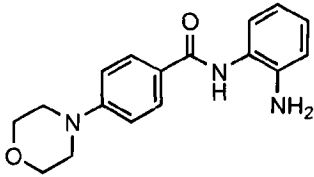
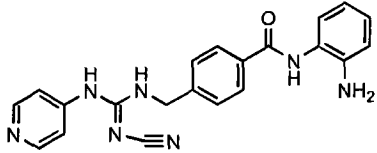
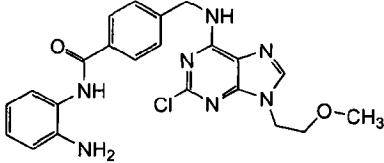
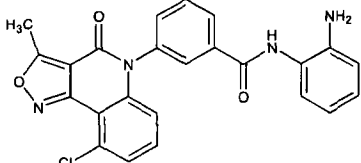
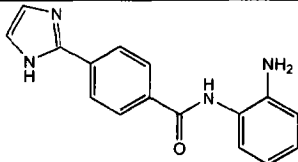
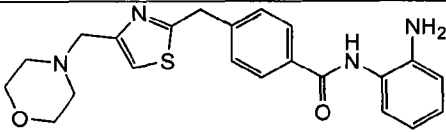
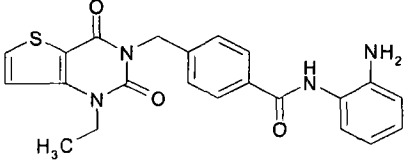
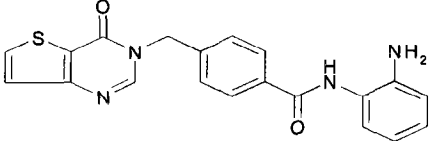
[1295] 表 5f

[1296]

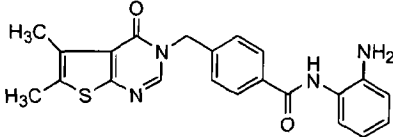
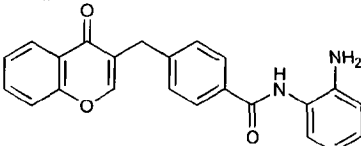
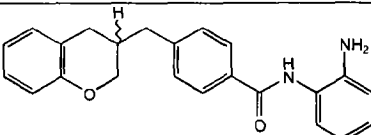
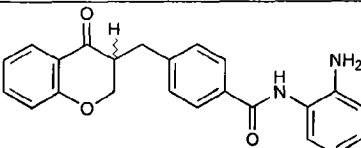
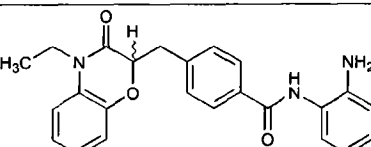
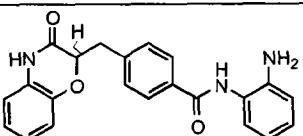
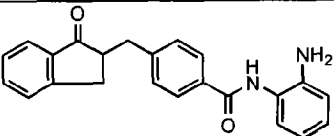
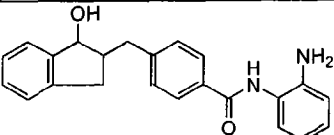
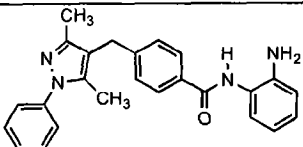
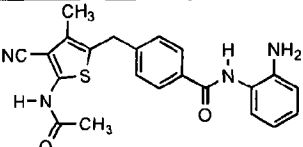
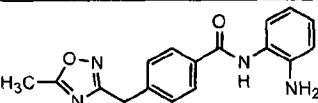
Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
117	179		1	0.3	1
118	180		3	2	5
119	181		0.5	0.4	1
122	186		2	2	2
123	187		2	5	2
125	189		3	2	5
126	190		3	1	>5
127	192		2	1	3

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
128	193		4	16	
129	194		3	11	
130	195		7	9	
131	196		4	3	
132	198		24	14	
133	199		7	9	
134	201		11	5	
144	228		3	0.3	1
145	231		4	1	3

[1298]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
146	233		0.9	0.3	1
147	236		5	6	
148	238		3	6	
149	240		1.8	10	
150	243		2	0.8	1
151	247		3	0.6	2
152	249		4	1	2
153	252		8	1	2
154	255		2	0.8	1
155	257		0.4	0.4	1

[1299]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
156	259		3	0.3	1
157	262		0.5	0.3	1
158	265		2	2	3
159	266		0.4	0.9	2
160	269		9	4	
161	270		4	1	5
162	272		2	0.6	<1
163	275		4	0.9	2
164	277		4	0.3	1
165	281		0.5	0.6	1
166	284		3	5	

[1300]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
167	286		5	2	
168	289		17	5	
169	290		11	3	
170	296		20	7	
171	297		7	0.4	1
172	301		3	3	
173	305		4	2	
174	311		0.9	0.7	1
178	317		2	0.3	1
179	319		4	8	

[1301]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
180	320		2		1
181	321		0.5	0.3	5
182	322		0.7	0.4	2
183	323		1	0.6	1
184	325		0.3	1	2
185	326		1	1	3
186	327		2	5	3
187	328		17	10	
189	330		3	2	1

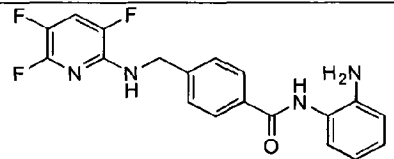
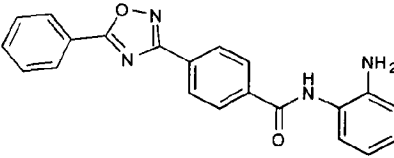
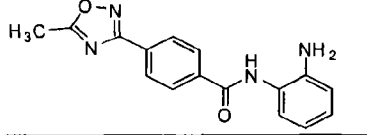
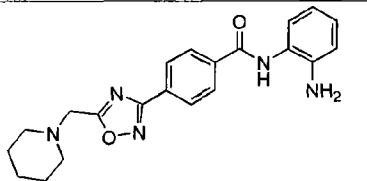
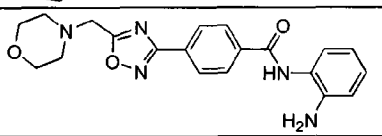
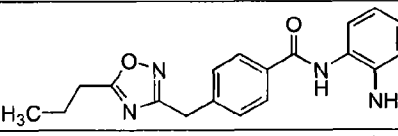
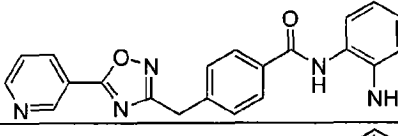
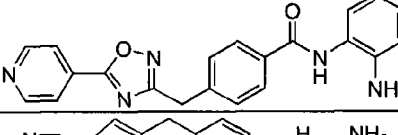
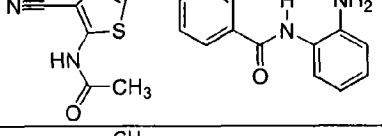
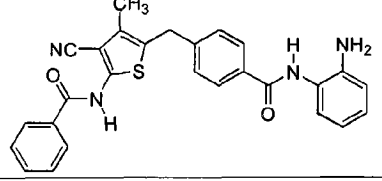
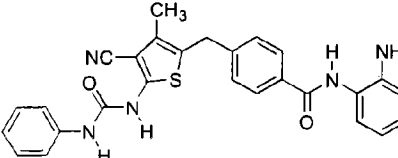
[1302]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
190	331		4	10	
191	332		0.4	1	5
192	333		2	0.1	1
193	334		8	0.2	1
195	336		1	0.4	<1
196	337		3	0.6	1
197	338		2	0.5	3
198	339		4	3	
199	340		2	1	1

[1303]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
200	341		4	1	3
201	342		3	0.4	1
202	343		0.5	0.3	1
203	344		0.5	0.2	1
204	345		0.4	0.8	1
205	346		3	0.5	<1
206	347		2	0.6	2
207	348		2	0.3	1
208	349		13	1	3

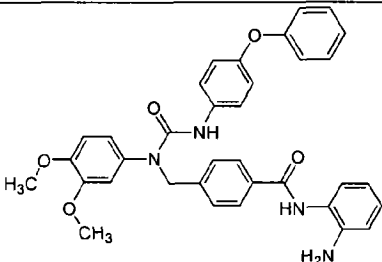
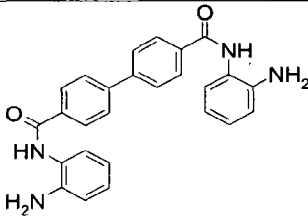
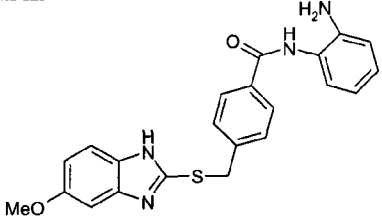
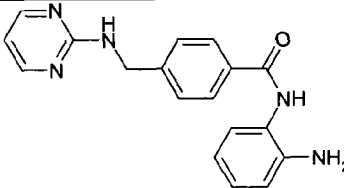
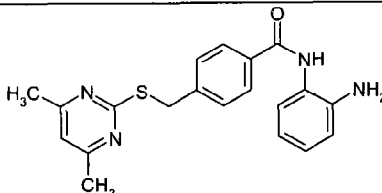
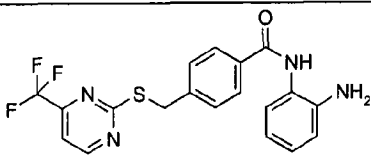
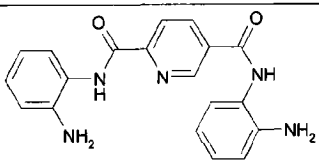
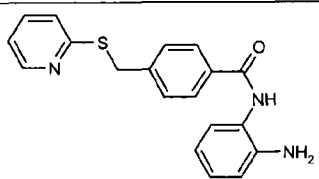
[1304]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
209	350		2	1	5
211	352		16	9	
212	353		3	10	
213	354		15	5	
214	355		25	10	
215	356		5	2	
216	357		4	0.4	2
217	358		3	1	2
218	359		2	0.3	1
219	360		5	0.2	1
220	361		2	0.5	1

[1305]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
221	362		2	0.7	1
222	363		1	0.3	3
223	364		4	0.6	
224	365		3	0.6	3
225	366		14	10	
226	367		6	2	5
230	371		4	0.5	2
231	372		2	0.2	1
232	373		4	0.4	1

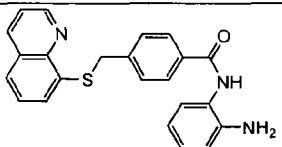
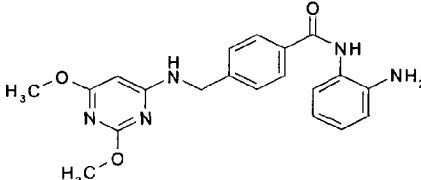
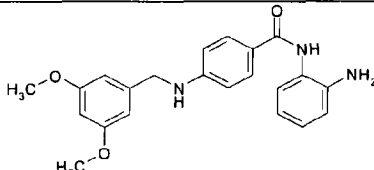
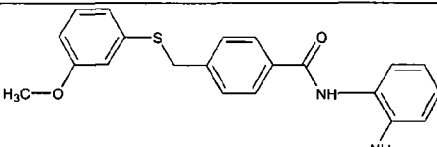
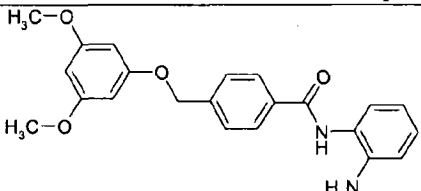
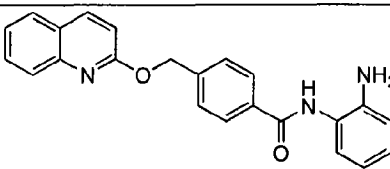
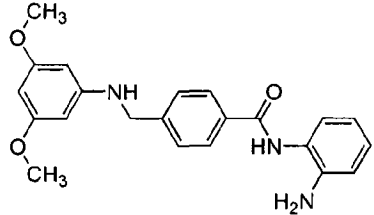
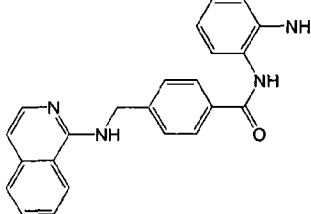
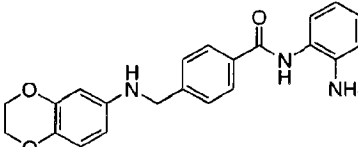
[1306]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
233	374		2.5	0.3	1
234	375		3	4	25
235	376		3	0.1	1
236	377		4	2	3
237	378		2	0.7	2
238	379		2	0.6	15
239	380		6	8	
240	381		2	1	2

[1307]

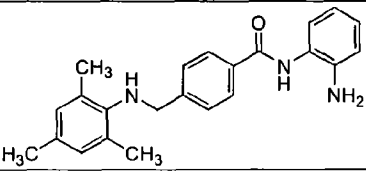
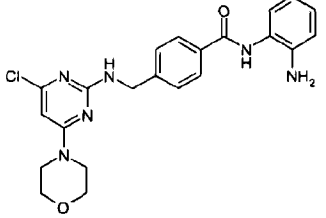
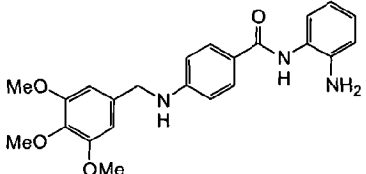
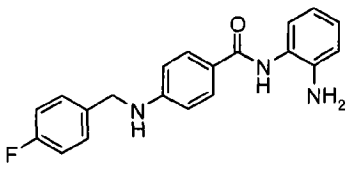
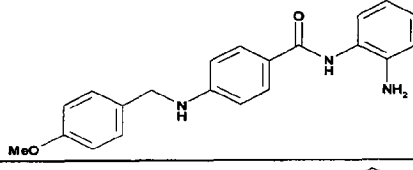
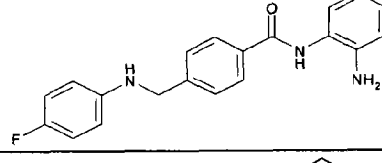
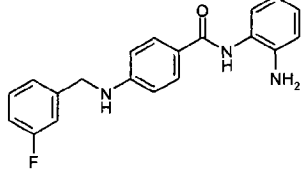
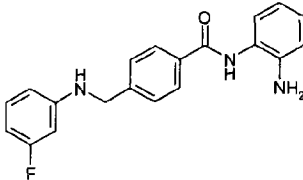
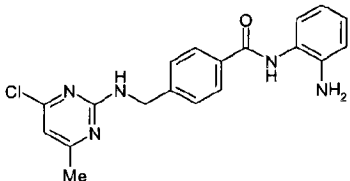
Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
241	382		3	1	3
242	383		2	0.5	2
243	384		3	2	5
244	385		3	1	2
245	386		3	1	1
246	387		2	1	1
247	388		3	0.4	5
248	389		3	0.2	1
249	390		2	0.8	5

[1308]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
250	391		1	0.9	3
251	392		4	1	1
252	393		4	0.6	1
253	394		4	2	25
254	395		2	1	5
255	396		2	0.7	5
256	397		1	0.6	4
258	399		14	9	
259	400		8	0.3	2

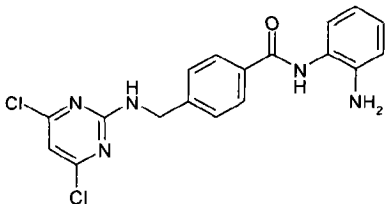
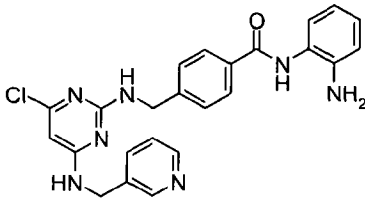
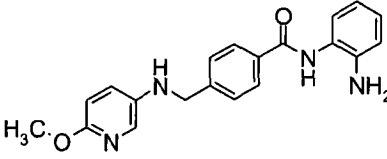
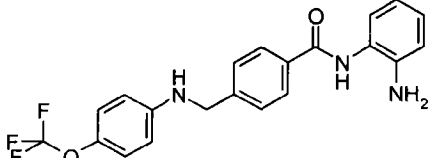
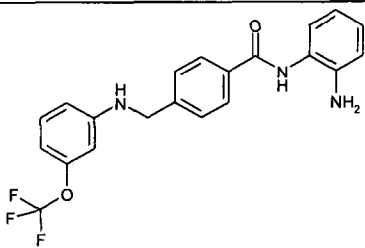
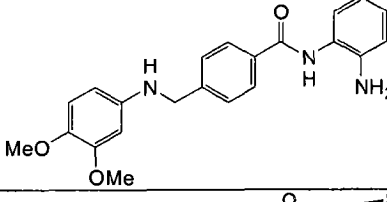
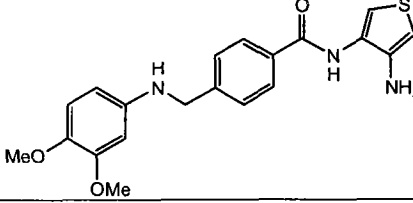
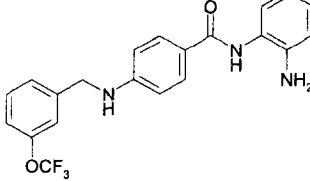
[1309]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
260	401		6	0.3	2
261	402		14	0.4	1
262	403		1	0.2	1
263	404		3	0.6	5
264	405		5	1	5
265	406		3	11	
266	407		3	2	
267	408		4	2	
268	409		3	1	9999

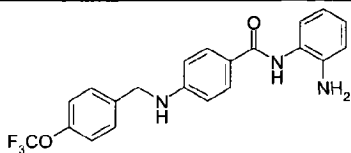
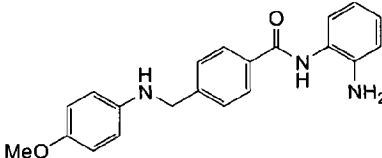
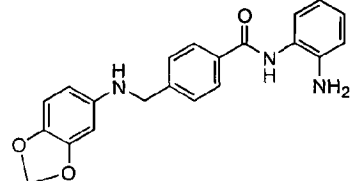
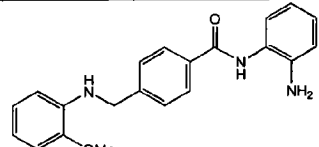
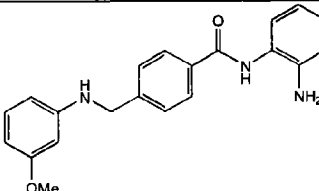
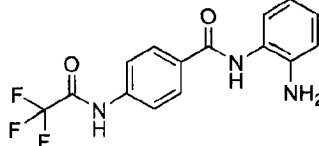
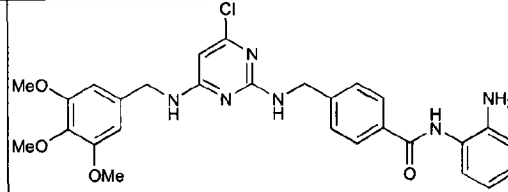
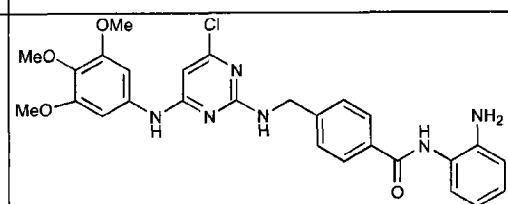
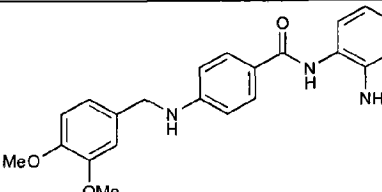
Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
269	410		0.9	0.1	>5
270	411		2		1
271	412		3	2	3
272	413		2	2	3
273	414		3	1	1
274	415		3	1	3
275	416		3	0.6	1
276	417		3	1	1
277	418		3	0.9	2

[1310]

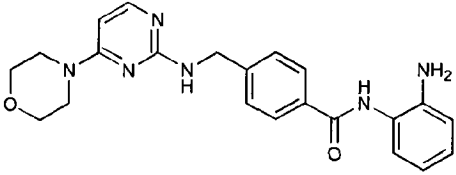
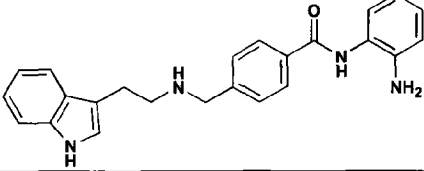
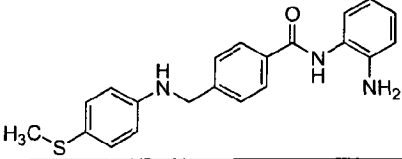
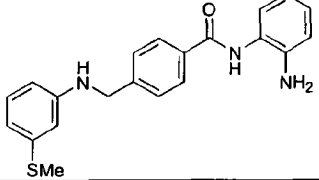
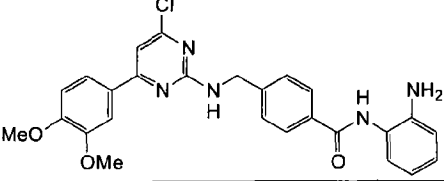
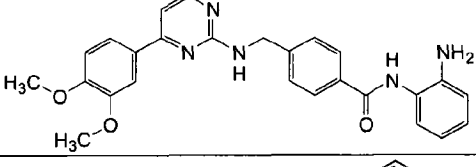
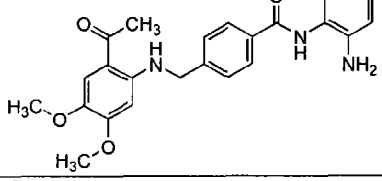
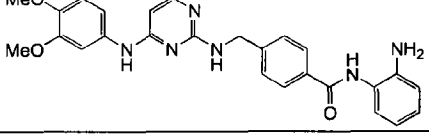
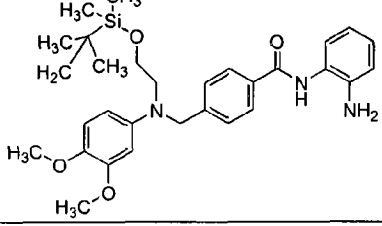
[1311]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
278	419		2	1	5
279	420		3	0.7	1
280	421		4	0.6	1
281	422		<0.05	0.9	5
282	423		0.5	1	3
283a	424b		2	0.4	1
283b	424c		3	0.8	3
284	425		2	0.6	5

[1312]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
285	426		2	1	10
286	427		0.6	2	1
287	428		0.7	0.7	1
288	429		4	0.9	1
289	430		5	0.7	1
290	431		5	5	
291	432		2	1	3
292	432		2	0.6	1
293	434		4	0.6	2

[1313]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
294	435		3	0.6	1
295	436		5	0.8	5
296	437		3	0.4	1
297	438		5	0.6	1
298	439		3	0.4	1
299	440		4	0.1	2
300	441		2	0.8	2
301	442		17	0.4	1
302	443				

[1314]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
303	444				
304	445		16	6	
305	446		21	7	
307	448		3	0.2	2
308	449		1	6	
309	450		3	2	
310	451		4	0.2	3
311	452		3	0.3	2
312	453		9999	37	
313	454		4	2	5

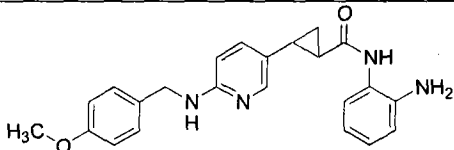
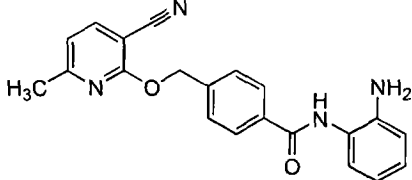
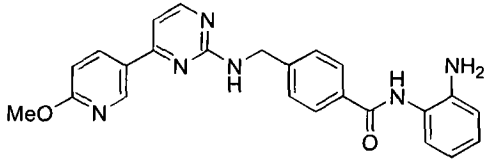
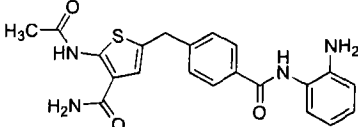
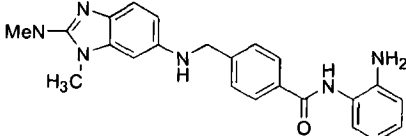
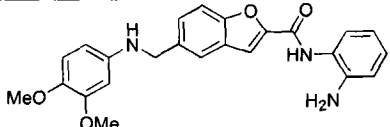
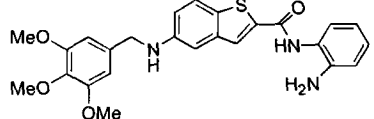
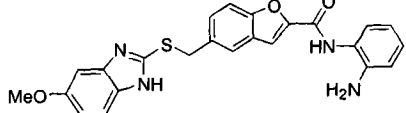
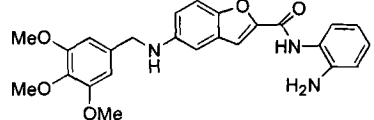
[1315]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
314	455		4	0.7	1
315	456		3	0.4	8888
316	457		9999	9999	
317	458		3	0.3	2
318	459		4	0.3	1
319	460		3	1	1
320	461		1.4	0.3	1
321	462		4	0.3	1
322	463		12	6	
323	464		4	11	

[1316]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
324	465		2	9999	9999
325	466		3	2	1
326	467		4	0.4	2
327	468		2	8	<1
426	571		4	11	
427	572		1.5	5	5
428	573		7	0.4	1
429	574		13	0.7	3
430	575		2	0.2	1

[1317]

Ex	Cpd	结构	人 HDAC-1 IC ₅₀ (μM)	MTT (HCT116) IC ₅₀ (μM)	H4 Ac (T24) EC ₅₀ (μM)
431	576		5	6	
432	577		2	0.5	2
433	578		0.6	0.1	1
434	579		2	0.5	1
435	580		4	0.3	<1
436	587		5	0.8	2
437	590		2	2	3
438	591		4	0.3	<1
439	592		5	0.4	<1

[1318]

测定实施例 2

[1319] 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂在体内对人肿瘤异种移植物的抗肿瘤作用

[1320] 给 8-10 周大小的雌性 BALB/c 裸鼠 (Taconic Labs, GreatBarrington, NY) 在侧腹区域皮下注射 2×10^6 个预处理的 HCT116 人结肠直肠癌细胞。在相同株系的裸鼠中通过最少 3 次连续肿瘤移植来进行这些预处理。然后, 切下约 30mg 肿瘤片断, 在 Forene 麻醉下 (AbbottLabs, Geneve, Switzerland) 在左侧腹皮下移植到小鼠中。当肿瘤达到 100mm^3 的平均体积时, 通过每日静脉内、皮下或腹膜内注射组蛋白脱乙酰化酶抑制剂在适当载体例如 PBS、DMSO/ 水或 Tween 80/ 水中的溶液来治疗小鼠, 开始剂量为 10mg/kg。通过依据标

准方案的剂量反应实验来确定 HDAC 抑制剂的最佳剂量。依据标准方法（例如 Meyer 等人，Int. J. Cancer 43 :851-856 (1989)），注射后每隔一天计算一次肿瘤体积。与仅用载体（即没使用 HDAC 抑制剂）治疗的对照相比，用本发明 HDAC 抑制剂治疗使得肿瘤重量和体积显著减小。此外，在测定时，与对照相比，组蛋白乙酰化水平显著增加。所选化合物的数据列在表 6 中。图 1 显示了化合物 106 的完整实验结果，该化合物将肿瘤生长抑制了 80％。图 2-10 显示了所测试的其它化合物的结果。

[1321] 表 6

[1322] 在 HCT 116 结肠直肠肿瘤模型中的体内抗肿瘤活性

[1323]

化合物	%肿瘤生长抑制
106	80 ^a
126	62 ^b
9	51 ^b
87	30 ^b
157	66 ^a
167	58 ^a
15	26 ^b
168	26 ^b
16	50 ^b
154	23 ^a
98	52 ^a

[1324] a :20mg/kg i. p.

[1325] b :40mg/kg i. p.

[1326] 表 7

[1327] 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂对裸鼠异种移植物模型的抗肿瘤作用

[1328]

	%肿瘤生长抑制				
cpd	A 549 (p.o.)	SW48 p.o.)	A 549 (i.p.)	HCT 116 (i.p.)	SW48 (i.p.)
106	40% (70 mg/kg)	16% (60 mg/kg)	-	-	-
164	42% (70 mg/kg)	62% (60 mg/kg)	-	37% (20 mg/kg)	99% (25 mg/kg)
228	45% (70 mg/kg)	25% (60 mg/kg)	64% (20 mg/kg)	45% (20 mg/kg)	68% (20 mg/kg)
424b	67% (50 mg/kg)	78% (30 mg/kg)	60% (50 mg/kg)	77% (75 mg/kg)	68% (25 mg/kg)

[1329] 测定实施例 3

[1330] 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和组蛋白脱乙酰化酶反义低聚核苷酸在体内对肿瘤细胞的联合抗肿瘤作用

[1331] 该实施例的目的是举例说明联合使用本发明组蛋白脱乙酰化酶抑制剂与组蛋白脱乙酰化酶反义低聚核苷酸在提高抑制哺乳动物中肿瘤生长方面的能力。优选地,反义低聚核苷酸与 HDAC 抑制剂抑制了相同组蛋白脱乙酰化酶的表达和活性。

[1332] 如实施例 126 所述,每天用含有约 0.1mg- 约 30mg/kg 体重的组蛋白脱乙酰化酶反义低聚核苷酸的盐水制剂治疗携带移植的 HCT116 肿瘤 (平均体积为 100mm³) 的小鼠。每天用含有约 0.01mg- 约 5mg/kg 体重的 HDAC 抑制剂的可药用制剂治疗第二组小鼠。

[1333] 某些小鼠既接受反义低聚核苷酸,也接受 HDAC 抑制剂。在这些小鼠中,一组可接受经由尾静脉同时静脉内给予的反义低聚核苷酸和 HDAC 抑制剂。另一组可接受经由尾静脉给予的反义低聚核苷酸和皮下给予的 HDAC 抑制剂。还有一组可接受都是皮下给予的反义低聚核苷酸和 HDAC 抑制剂。类似地建立对照组小鼠,它们不接受任何治疗 (例如仅接受盐水),仅接受错配的反义低聚核苷酸,不抑制组蛋白脱乙酰化酶活性的对照化合物,和错配的反义核苷酸和对照化合物。

[1334] 用卡钳测定肿瘤体积。与对照相比,用反义低聚核苷酸加上本发明组蛋白脱乙酰化酶蛋白抑制剂治疗使得肿瘤重量和体积显著减小。

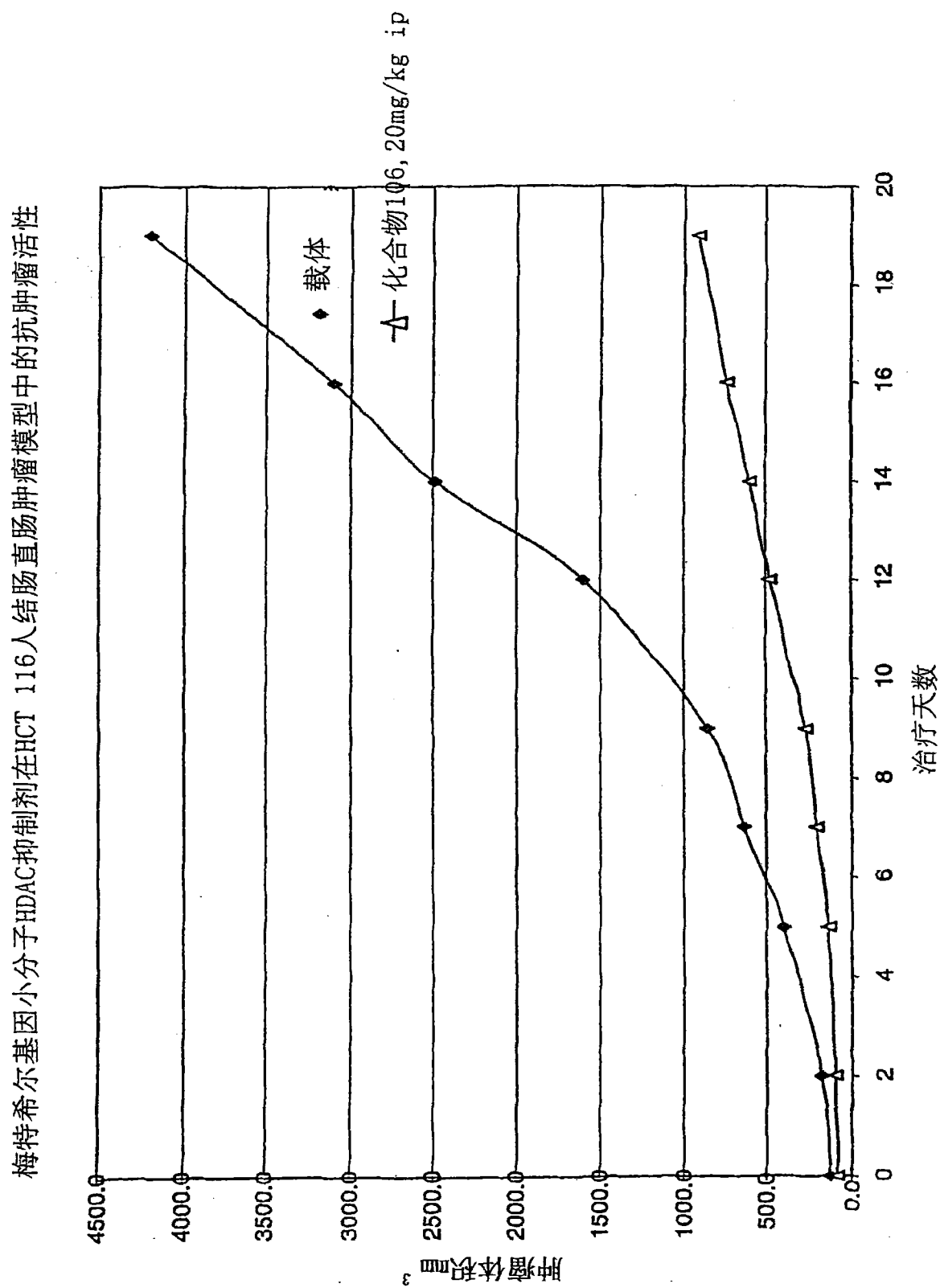


图 1

腹膜内给药后化合物106对A549人肺癌肿瘤生长的抑制

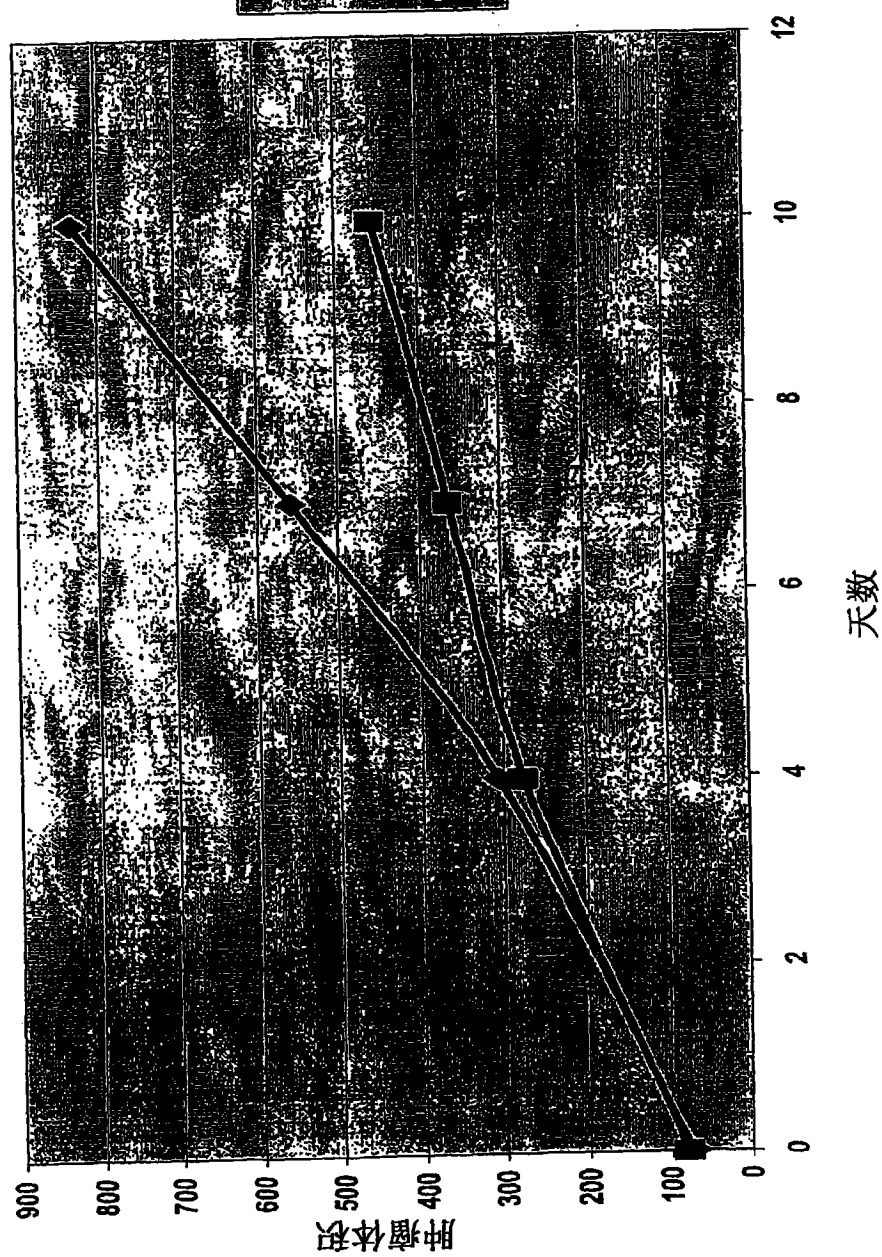


图 2

腹膜内给药后化合物164对HCT116人结肠直肠癌生长的抑制

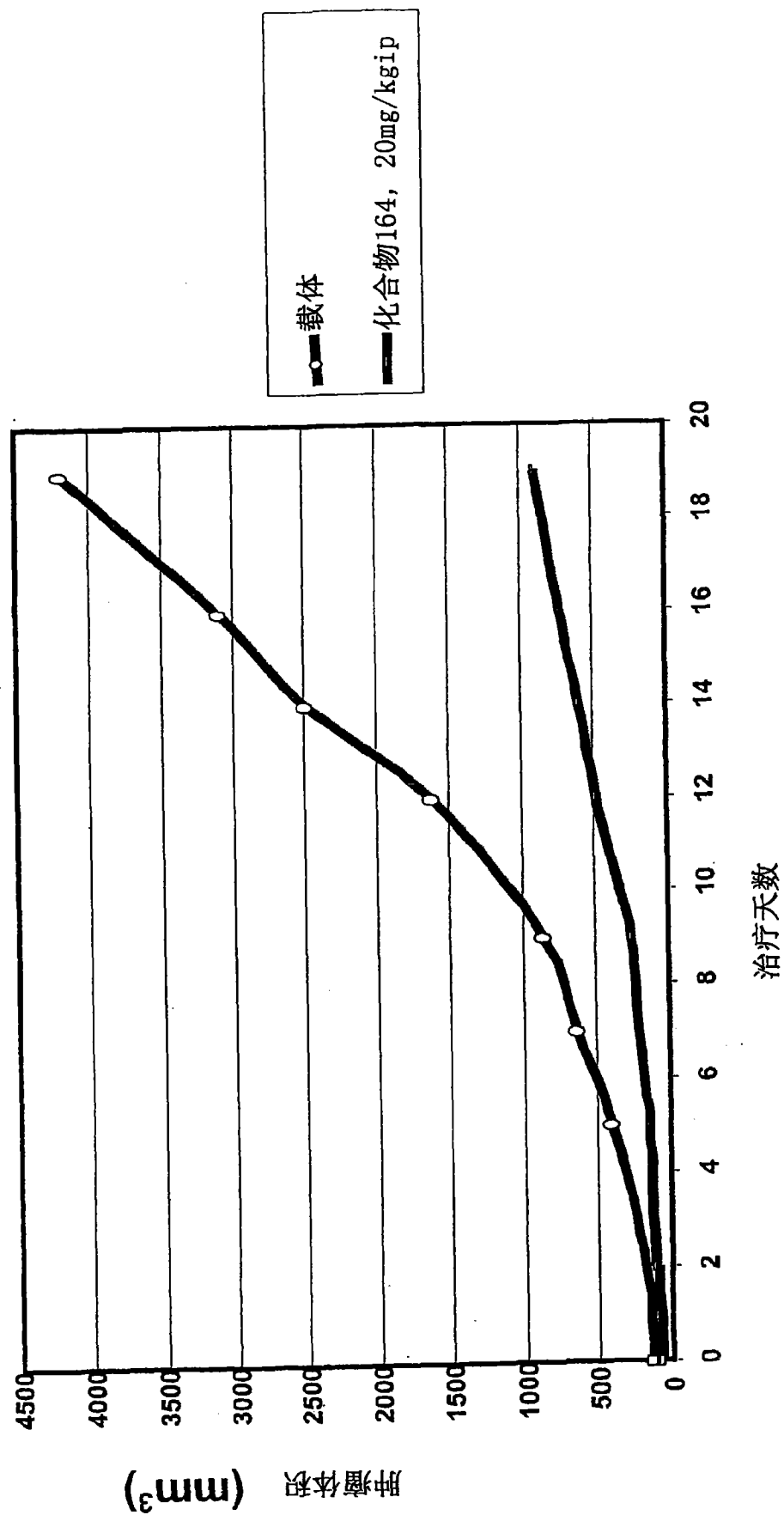


图 3

口服给药后化合物228对Panc-1人胰腺癌肿瘤生长的抑制

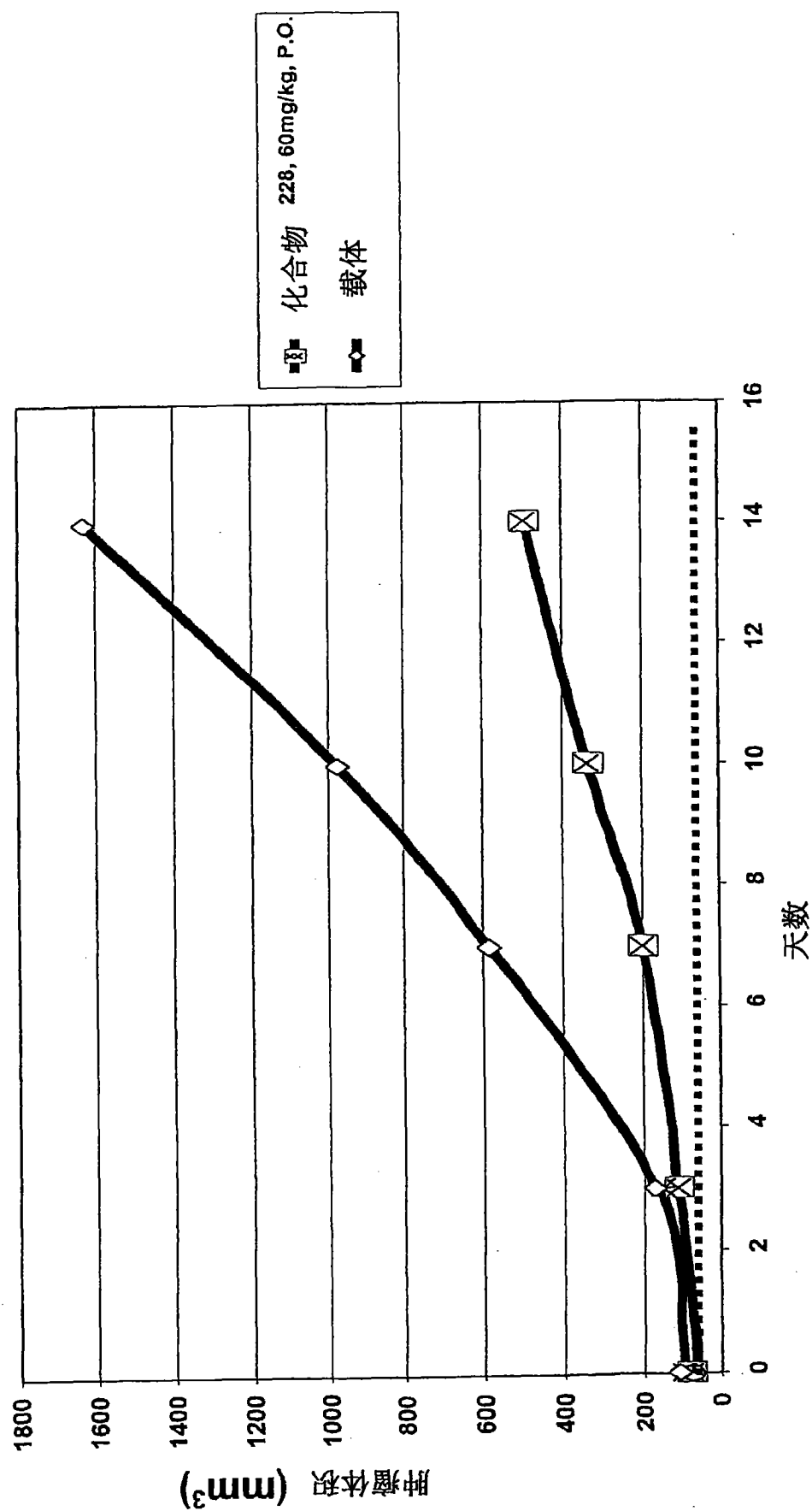


图 4

腹膜给药后化合物311对HCT116人结肠直肠癌生长的抑制

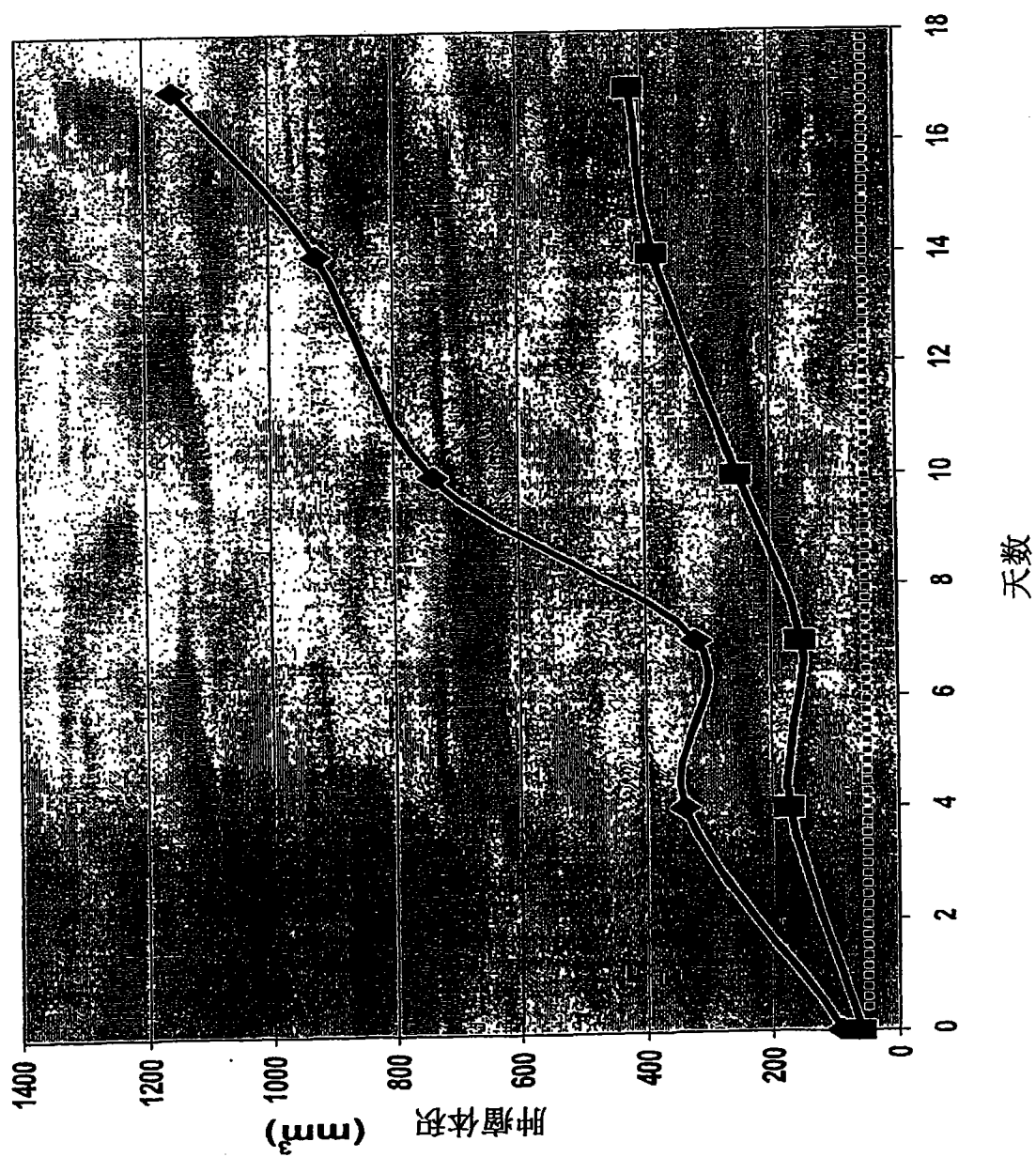


图 5

口服给药后化合物376对Panc-1人胰腺癌肿瘤生长的抑制

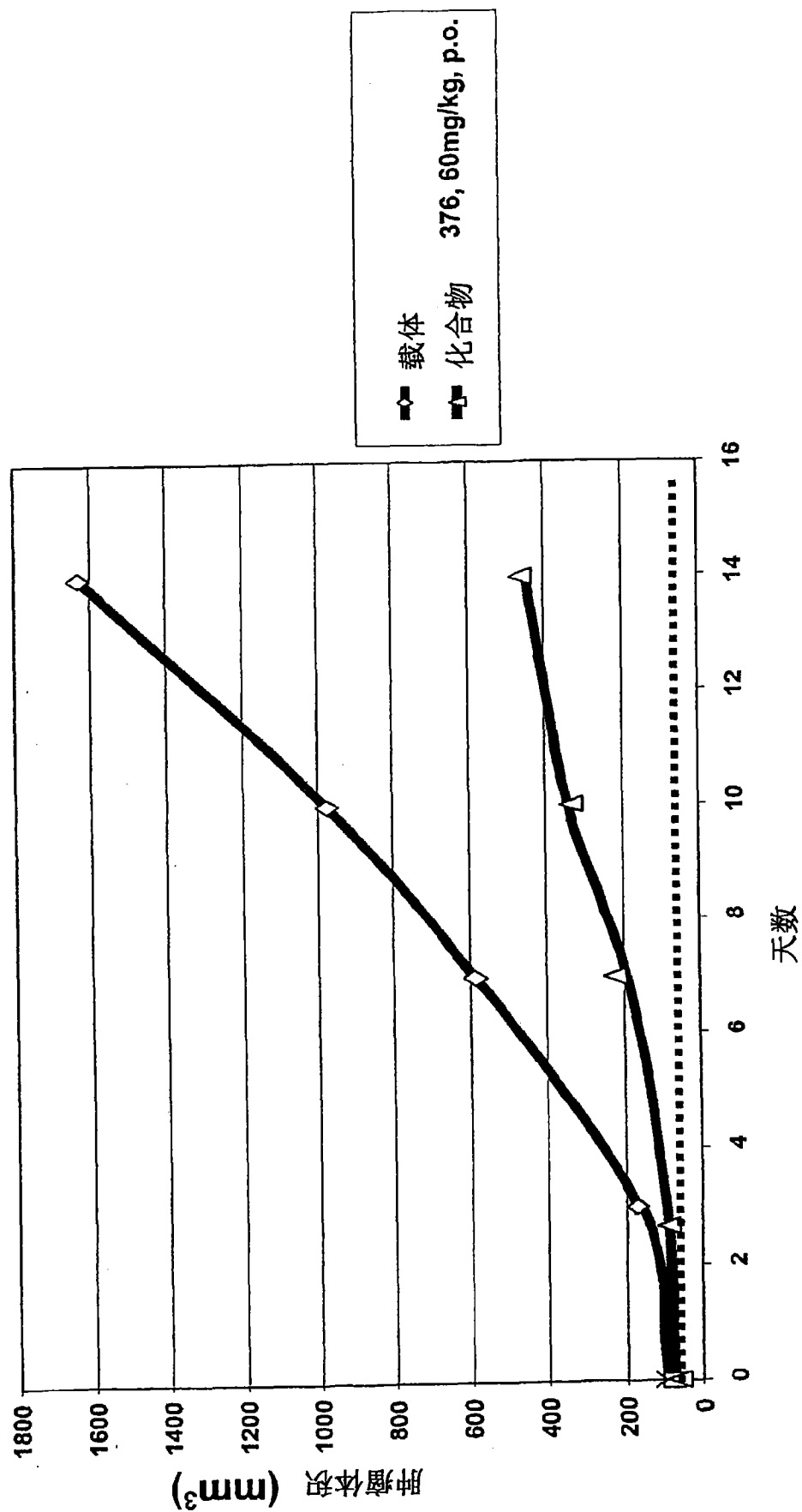


图 6

腹膜内给药后化合物402对A549人肺癌肿瘤生长的抑制

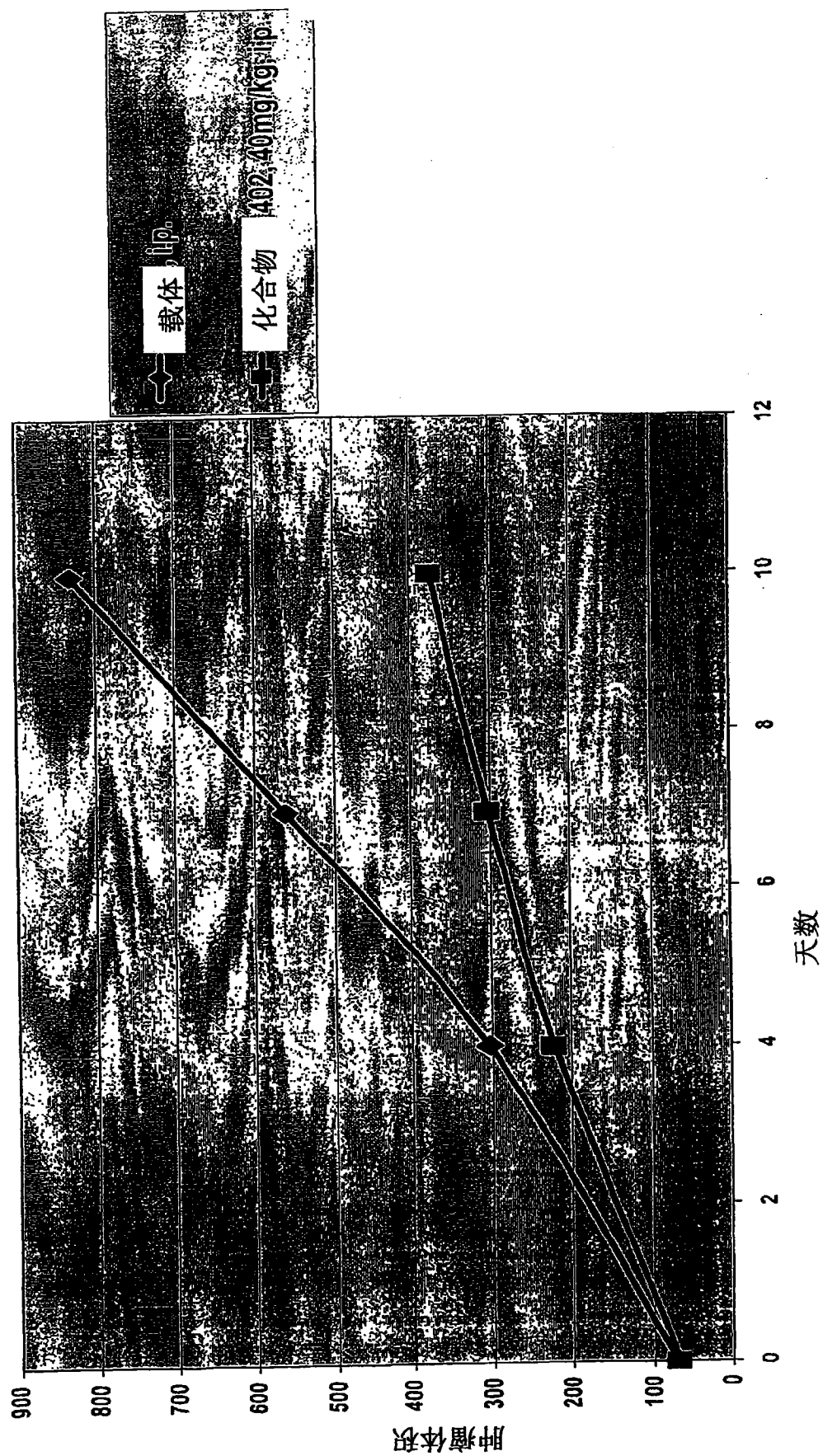


图 7

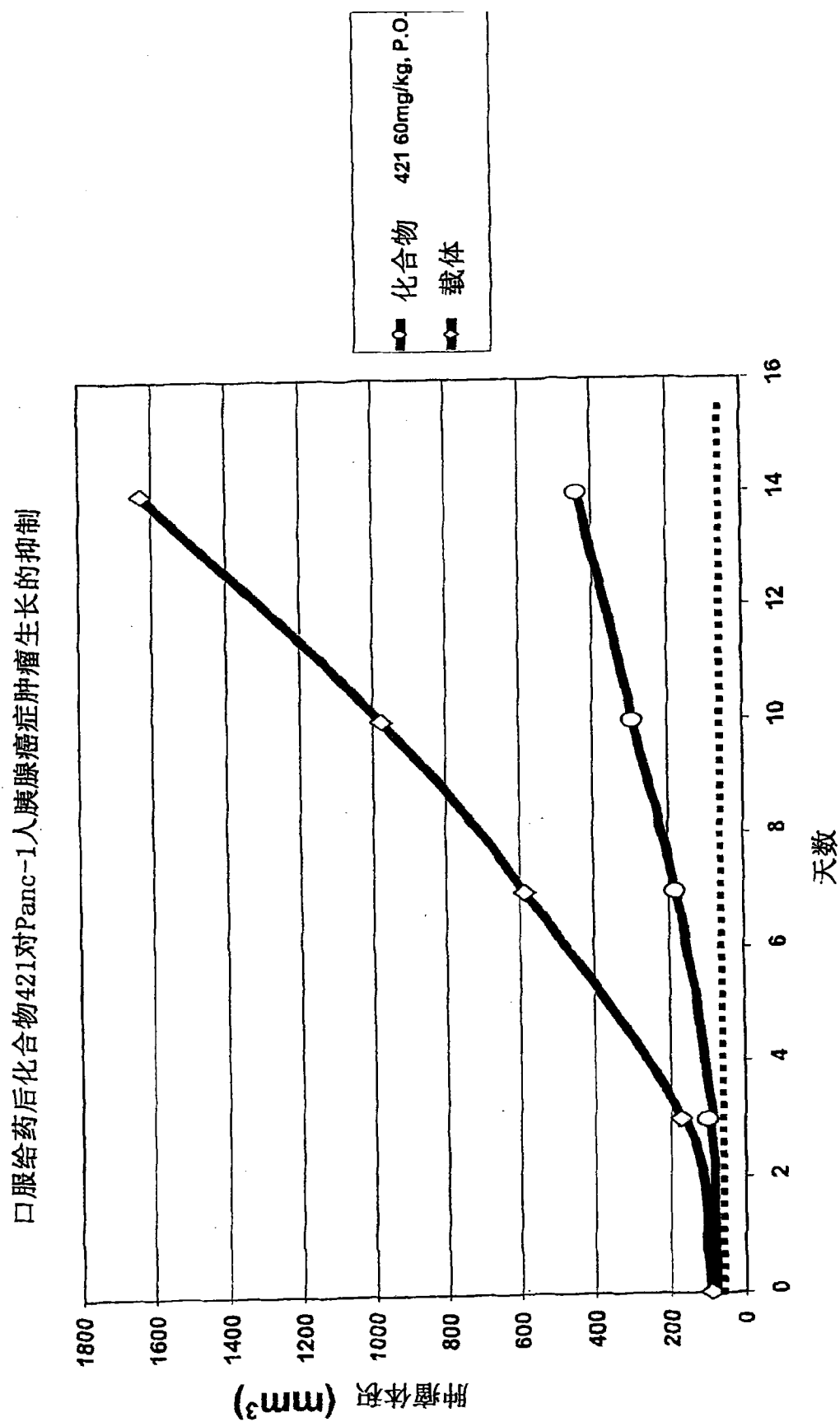


图 8

腹膜内给药后化合物424b对A549人肺癌肿瘤生长的抑制

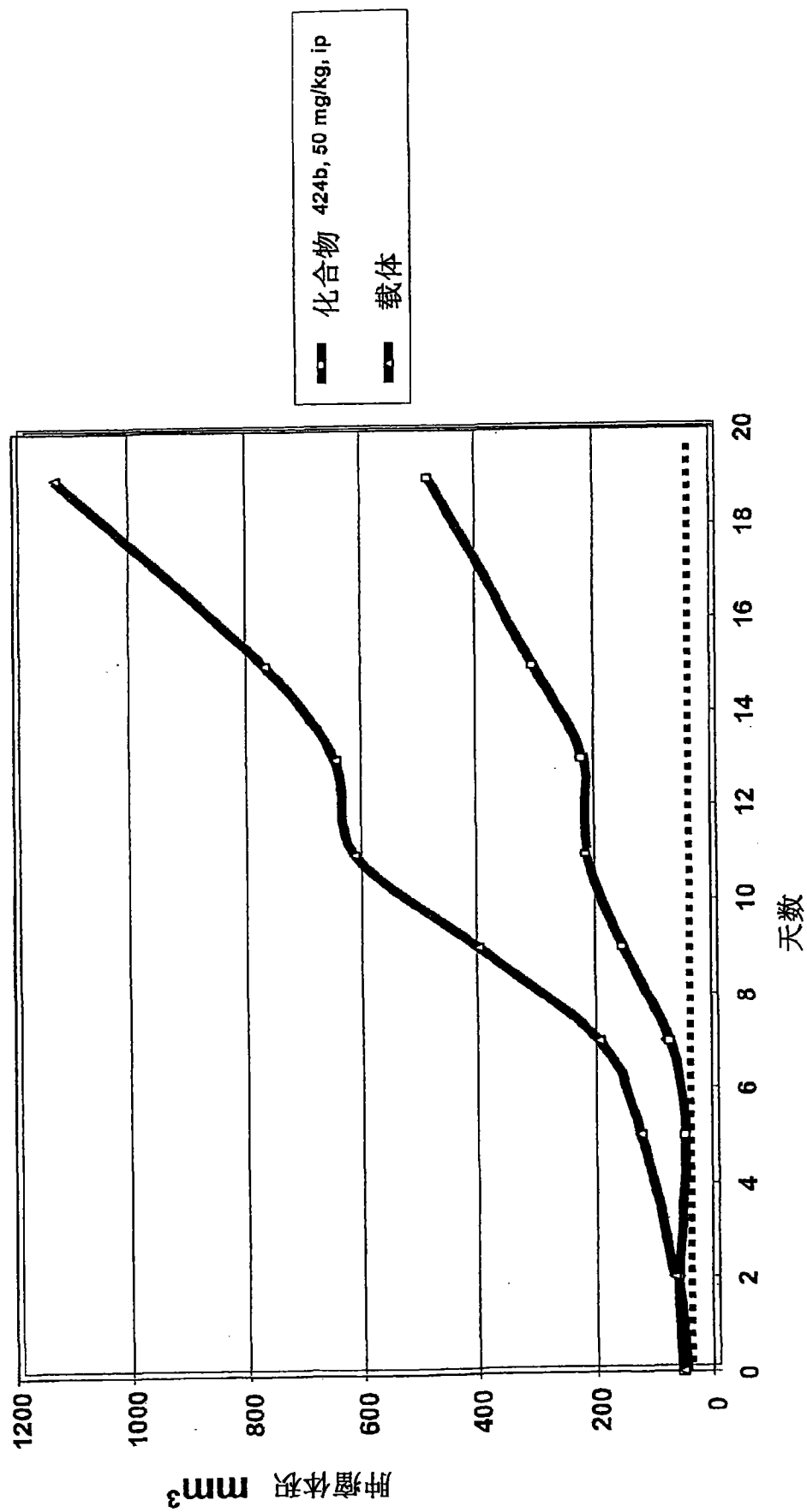


图 9

口服给药后化合物424b对A549人肺癌肿瘤生长的抑制

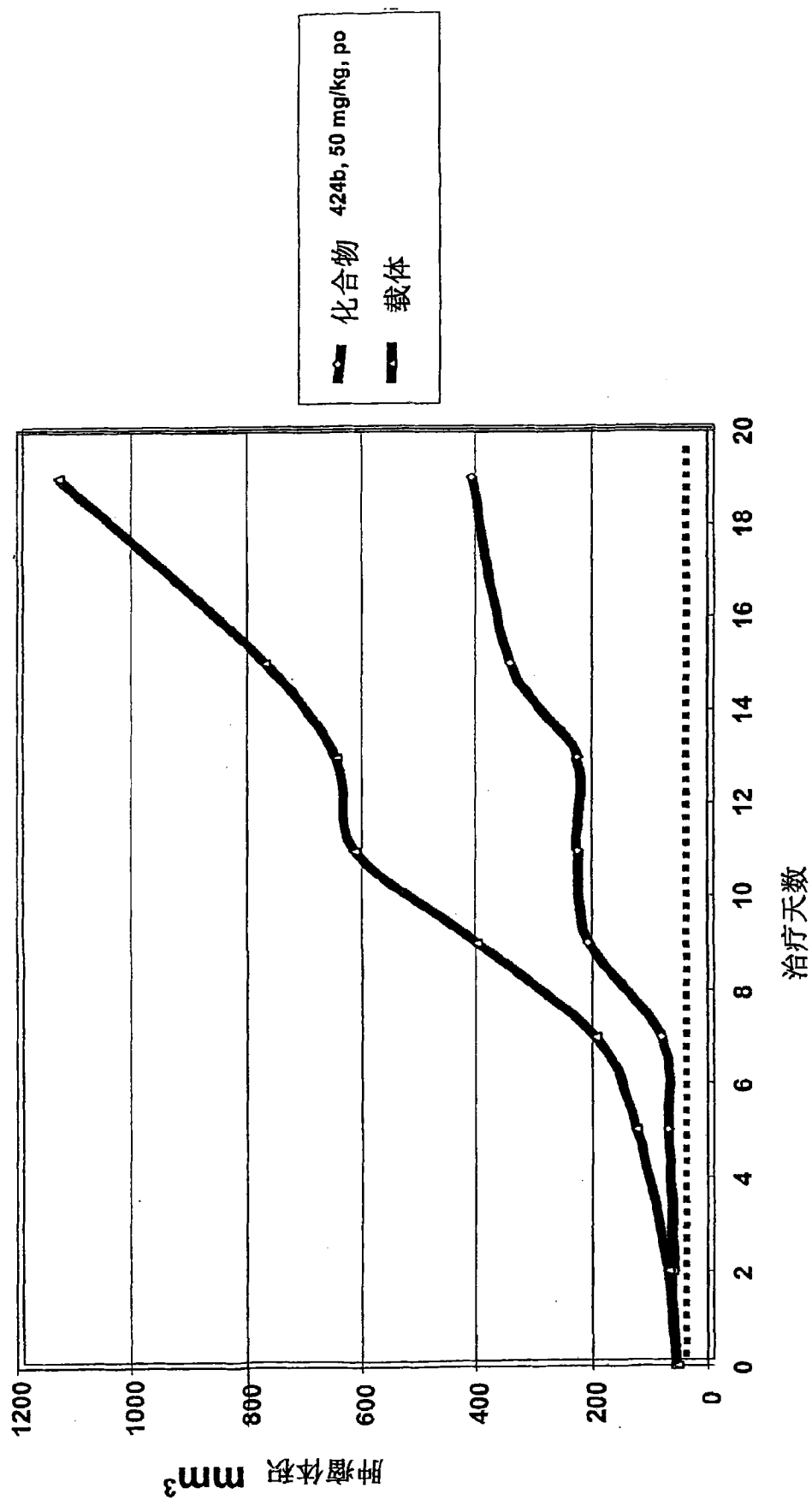


图 10

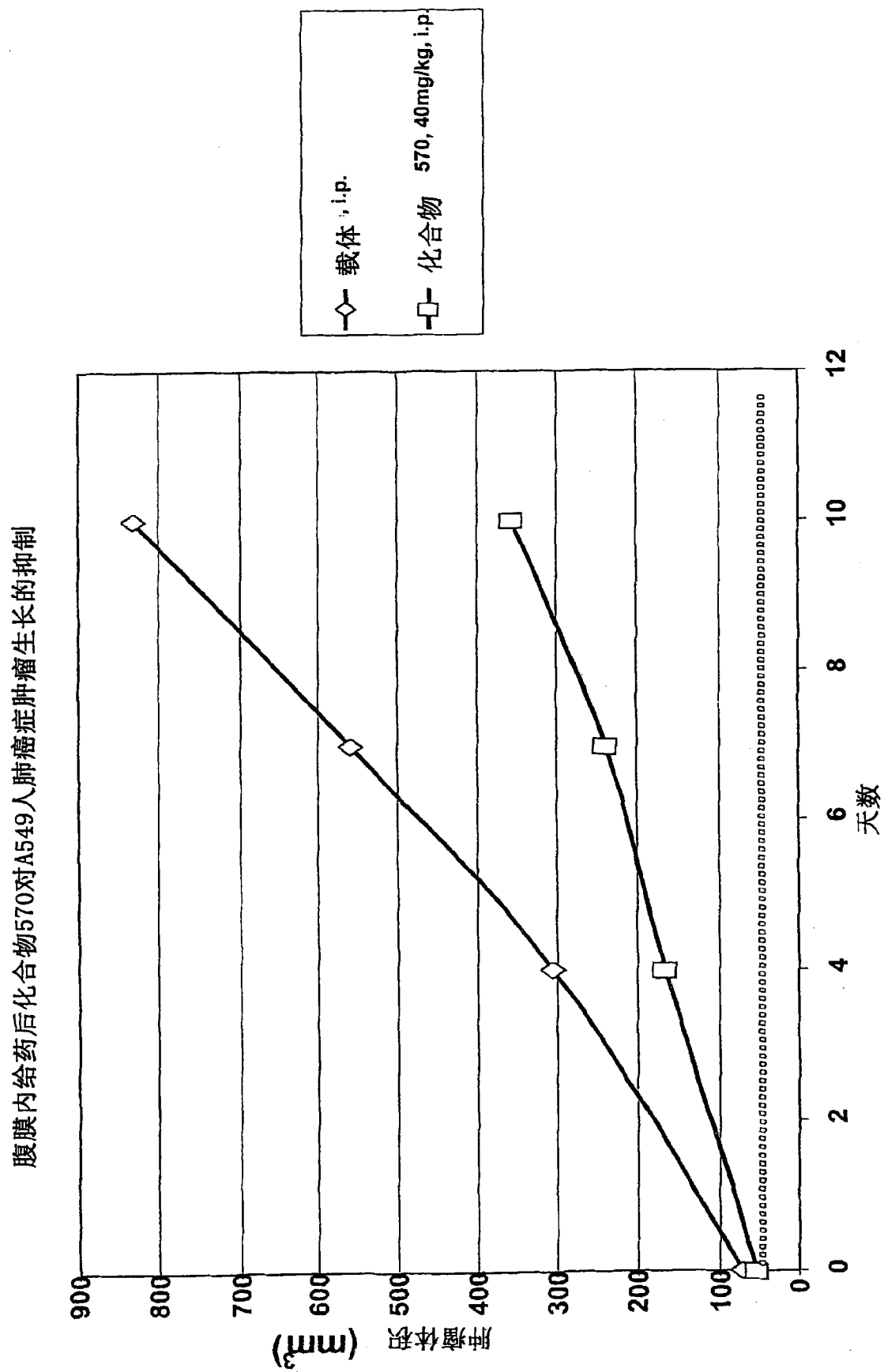


图 11