

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480032677.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1913884A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.29

[21] 申请号 200480032677.8

[30] 优先权

[32] 2003.9.29 [33] US [31] 10/675,927

[86] 国际申请 PCT/US2004/032161 2004.9.29

[87] 国际公布 WO2005/032548 英 2005.4.14

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.8

[71] 申请人 希龙公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·阿米利 W·范特尔
B·H·莱文 D·J·珀恩
S·拉姆西 P·A·任豪
S·萨布拉马尼安 L·孙

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 沙永生

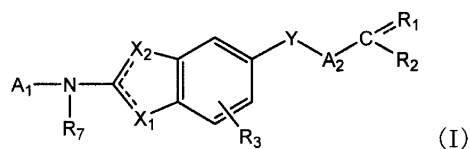
权利要求书 10 页 说明书 287 页

[54] 发明名称

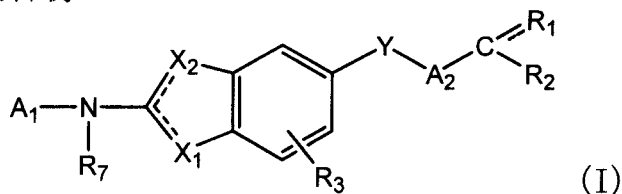
取代苯并唑及其作为 RAF 激酶抑制剂的应用

[57] 摘要

本发明提供了抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性的新的取代苯并唑类化合物(式 I)、组合物和方法。该新化合物组合物可单独使用或与用于治疗受 Raf 激酶调节的疾病如癌症的至少一种其它药物联用。



1. 一种式(I)化合物:



式中, X_1 和 X_2 独立地选自 $=N-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 条件为如果 X_1 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_2 是 $=N-$, 或者如果 X_2 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_2 是 $=N-$, 且 X_1 和 X_2 不都是 $=N-$;

Y 是 O 或 S ;

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

A_2 是取代或未取代的杂芳基;

R_1 是 O 或 H , R_2 是 NR_5R_6 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢、羟基、烷基氨基、二烷基氨基或烷基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_7 是氢或低级烷基;

或其药学上可接受的盐、酯或前药。

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

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是氢。

4. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, Y 是 O 。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环烷基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯

基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基、茛苳基、2,3-二氢茛苳基、四氢萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲酰基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

7. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， A_2 是取代或未取代的吡啶基。

8. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_1 是O，虚线代表单键或双键。

9. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_2 是 NR_5R_6 ， R_5 是氢， R_6 选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

10. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

11. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_3 是低级烷氧基。

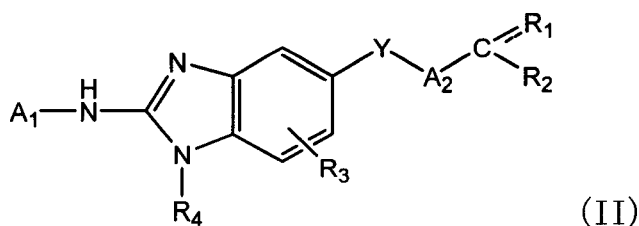
12. 如权利要求11所述的化合物，其特征在于， R_3 是甲氧基。

13. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_4 是低级烷基。

14. 如权利要求13所述的化合物，其特征在于， R_4 是甲基。

15. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， R_1 是O， R_2 是 NR_5R_6 ， R_5 是H， R_6 是甲基。

16. 一种式(II)化合物：



式中 Y 是 O 或 S;

A₁ 是取代或未取代的环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基;

A₂ 是取代或未取代的杂芳基;

R₁ 是 O, R₂ 是 NR₅R₆; 或 R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R₃ 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R₄ 是氢或低级烷基;

R₅ 和 R₆ 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R₅ 和 R₆ 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 或

其药学上可接受的盐、酯或前药。

17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R₄ 是氢。

18. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R₄ 是甲基。

19. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, Y 是 O。

20. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, A₁ 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环烷基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基 茚基、2,3-二氢茚基、四氢萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、

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

21. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, A_2 是取代或未取代的吡啶基。

22. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 O, 虚线代表单键或双键。

23. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_2 是 NR_5R_6 , R_5 是氢, R_6 选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

24. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

25. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 , R_5 是 H, R_6 是甲基。

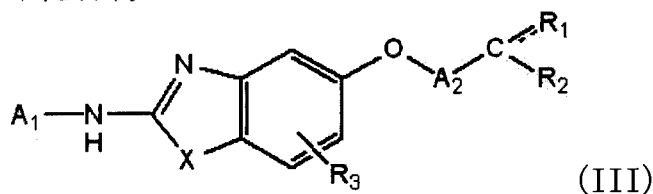
26. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是低级烷氧基。

27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是甲氧基。

28. 如权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是低级烷基。

29. 如权利要求 28 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

30. 一种式(III)化合物:



式中, X 是 NR_4 、O 或 S;

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

A_2 是取代或未取代的杂芳基;

R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 ; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；

R_4 是氢或低级烷基；

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基；或其药学上可接受的盐、酯或前药。

31. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于，X 是 NR_4 。

32. 如权利要求 31 所述的化合物，其特征在于， R_4 是氢。

33. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于， R_4 是甲基。

34. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于， A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噁吩、噁吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基、2,3-二氢茛基、四氢萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡啶基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲酰基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

35. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于， A_2 是取代或未取代的吡啶基。

36. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于， R_1 是 O，虚线代表单键或双键。

37. 如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于， R_2 是 NR_5R_6 ， R_5 是氢， R_6 选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

38. 如权利要求 30 所述的化合物, 其特征在于, R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

39. 如权利要求 30 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是低级烷氧基。

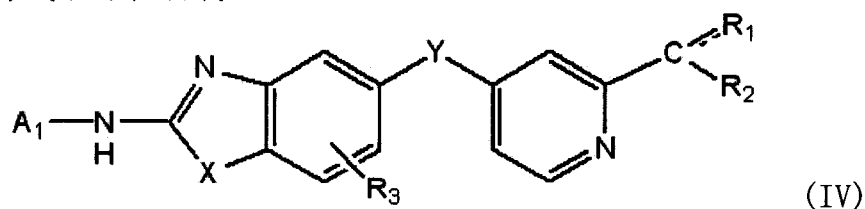
40. 如权利要求 39 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是甲氧基。

41. 如权利要求 30 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是低级烷基。

42. 如权利要求 41 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

43. 如权利要求 30 所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 , R_5 是 H, R_6 是甲基。

44. 一种式 (IV) 化合物:



式中, X 是 NR_4 、O 或 S;

Y 是 O 或 S;

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

R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 ; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢或低级烷基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 或

其药学上可接受的盐、酯或前药。

45. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, X 是 NR_4 。

46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是氢。

47. 如权利要求 45 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

48. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, Y 是 O。

49. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, A_1 选自取代或未取代的苯基、

吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噁吩、噁吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基、2,3-二氢茛基、四氢萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

50. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_1 是 O，虚线代表单键或双键。

51. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_2 是 NR_5R_6 ， R_5 是氢， R_6 选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

52. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

53. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_3 是低级烷氧基。

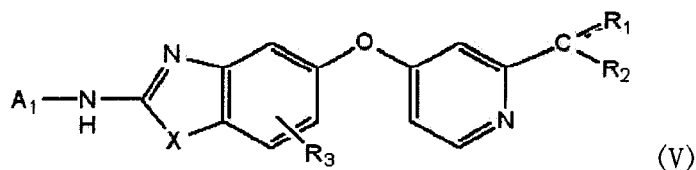
54. 如权利要求 53 所述的化合物，其特征在于， R_3 是甲氧基。

55. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_4 是低级烷基。

56. 如权利要求 55 所述的化合物，其特征在于， R_4 是甲基。

57. 如权利要求 44 所述的化合物，其特征在于， R_1 是 O， R_2 是 NR_5R_6 ， R_5 是 H， R_6 是甲基。

58. 一种式(V)化合物：



式中, X 是 NR_4 、O 或 S;

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

R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 ; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢或低级烷基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 或

其药学上可接受的盐、酯或前药。

59. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, X 是 NR_4 。

60. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是氢。

61. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

62. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, A_1 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基、2,3-二氢茛基、四氢萘基、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡唑基、金刚烷基、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基、萘基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉

基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基。

63. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 O, 虚线代表单键或双键。

64. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_2 是 NR_5R_6 , R_5 是氢, R_6 选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

65. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

66. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是低级烷氧基。

67. 如权利要求 66 所述的化合物, 其特征在于, R_3 是甲氧基。

68. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是低级烷基。

69. 如权利要求 68 所述的化合物, 其特征在于, R_4 是甲基。

70. 如权利要求 58 所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 O, R_2 是 NR_5R_6 , R_5 是 H, R_6 是甲基。

71. 一种含有权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物的组合物, 当与药学上可接受的运载体一起给予人或动物对象时, 各化合物含量能够有效抑制人或动物对象的 Raf 活性。

72. 如权利要求 71 所述的组合物, 还包含至少一种其它癌症治疗药物。

73. 如权利要求 72 所述的组合物, 其特征在于, 所述至少一种其它癌症治疗药物选自伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡波铂、顺铂、紫杉烷类、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花生物碱类、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗。

74. 一种抑制人或动物对象的 Raf 激酶活性的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物的组合物。

75. 一种治疗人或动物对象的癌症的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物的组合物。

76. 如权利要求 75 所述的方法, 还包括给予人或动物对象至少一种其它癌症治

疗药物。

77. 如权利要求 76 所述的方法, 其特征在于, 所述至少一种其它癌症治疗药物选自伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡波铂、顺铂、紫杉烷类、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花生物碱类、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗。

78. 一种治疗人或动物对象的激素依赖性癌症的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物的组合物。

79. 如权利要求 78 所述的方法, 其特征在于, 所述激素依赖性癌症是乳腺癌或前列腺癌。

80. 如权利要求 78 所述的方法, 还包括给予人或动物对象至少一种其它癌症治疗药物。

81. 如权利要求 80 所述的方法, 其特征在于, 所述至少一种其它癌症治疗药物选自伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡波铂、顺铂、紫杉烷类、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花生物碱类、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗。

82. 一种治疗人或动物对象的血液癌症的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物的组合物。

83. 如权利要求 82 所述的方法, 还包括给予人或动物对象至少一种其它癌症治疗药物。

84. 如权利要求 83 所述的方法, 其特征在于, 所述至少一种其它癌症治疗药物选自伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡波铂、顺铂、紫杉烷类、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花生物碱类、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗。

85. 权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物在癌症治疗中的应用。

86. 权利要求 1、16、30、44 或 58 所述化合物在制造癌症治疗药物中的应用。

取代苯并唑及其作为 RAF 激酶抑制剂的应用

相关申请的交叉参考

本申请是 2003 年 3 月 31 日提交的美国申请序列号 10/405,945 的后续申请,它基于 2002 年 3 月 29 日提交的美国临时申请序列号 60/369,066。

发明领域

本发明涉及新的取代苯并唑样化合物及其药学上可接受的盐、酯或前药,所述新化合物与药学上可接受的运载体的组合物,以及该新化合物单独或联合至少一种其它治疗剂在预防或治疗癌症中的应用。

发明背景

Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶是控制响应于胞外刺激的复杂转录程序的 Ras/促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号模块的基本组分。已知 Raf 基因编码与 ras 癌基因结合的高度保守的丝氨酸-苏氨酸-特异性蛋白激酶。它们是信号转导途径的一部分,相信该途径包括受体酪氨酸激酶、p21 ras、Raf 蛋白激酶、Mek1(ERK 激活物或 MAPKK)激酶和 ERK(MAPK)激酶,最终使转录因子磷酸化。在此途径中,Raf 激酶被 Ras 激活后,磷酸化和活化促分裂原活化蛋白激酶激酶的两种同种型(称为 Mek1 和 Mek2),这两种同种型是双重特异性苏氨酸/酪氨酸激酶。两种 Mek 同种型活化促分裂原活化激酶 1 和 2(MAPK,也称为胞外配体调节的激酶 1 和 2 或 Erk1 和 Erk2)。MAPK 磷酸化许多底物包括转录因子,这样一来就建立它们的转录程序。Raf 激酶参与 Ras/MAPK 途径后影响和调节了许多细胞功能如增殖、分化、存活、致癌性转化和调亡。

从在哺乳动物细胞中采用失调和显性抑制性 Raf 突变体的研究以及采用生化和遗传技术模式生物的研究中证明了 Raf 在许多信号途径中的重要作用和位置。在许多情况下,由刺激细胞酪氨酸磷酸化的受体活化 Raf 取决于 Ras 的活化,说明 Ras 在 Raf 上游起作用。活化后,Raf-1 磷酸化和活化 Mek1,导致将信号传递到下游效应子,如 MAPK(促分裂原活化蛋白激酶)(Crews 等(1993) *Cell* 74:215)。认为 Raf 丝

氨酸/苏氨酸激酶是参与动物细胞增殖的主要 Ras 效应子(Avruch 等(1994) *Trends Biochem. Sci.* 19:279)。

Raf 激酶具有三种不同的同种型, Raf-1(c-Raf)、A-Raf 和 B-Raf, 区别在于它们与 Ras 相互作用以激活 MAPK 激酶途径、组织分布和亚细胞定位的能力(Marias 等, *Biochem. J.* 351: 289-305, 2000; Weber 等, *Oncogene* 19:169-176, 2000; Pritchard 等, *Mol. Cell. Biol.* 15:6430-6442, 1995)。Raf 激酶被 Ras 活化后, 磷酸化和活化促分裂原活化蛋白激酶激酶的两种同种型(称为 Mek1 和 Mek2), 这两种同种型是双重特异性苏氨酸/酪氨酸激酶。两种 Mek 同种型活化促分裂原活化激酶 1 和 2(MAPK, 也称为胞外配体调节的激酶 1 和 2 或 Erk1 和 Erk2)。MAPK 磷酸化许多底物包括胞质蛋白和转录因子的 ETS 家族。Raf 激酶参与 Ras/MAPK 途径后影响和调节了许多细胞功能如增殖、分化、存活、细胞周期进程和调亡。

在~20%的肿瘤中可以观察到一种 Ras 基因的活化突变, 在~30%的肿瘤中 Raf/MEK/ERK 途径被激活(Bos 等, *Cancer Res.* 49:4682-4689, 1989)(Hoshino 等, *Oncogene* 18:813-822, 1999)。近来有研究显示, 在皮肤中 B-Raf 突变是启动黑色素细胞瘤形成中的重要步骤(Pollock 等, *Nature Genetics* 25: 1-2, 2002)。而且, 更近期的研究说明, 在~66%黑色素瘤、12%结肠癌和 14%肝癌中, 在 B-Raf 激酶结构域中发生了活化突变(Davies 等, *Nature* 417:949-954, 2002)(Yuen 等, *Cancer Research* 62:6451-6455, 2002)(Brose 等, *Cancer Research* 62:6997-7000, 2002)。

在 Raf 激酶水平的 Raf/MEK/ERK 途径抑制剂可能有效地作为如下肿瘤的治疗剂: 具有过表达或突变的受体酪氨酸激酶、细胞内酪氨酸激酶活化的肿瘤, Grb2 表达异常(使 Sos 交换因子刺激 Ras 的接头蛋白)的肿瘤以及 Raf 本身携带激活突变的肿瘤。在早期临床试验中, 也抑制 B-Raf 的 Raf-1 激酶抑制剂有希望用作癌症治疗的治疗剂(Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248, 2002; Sebastien 等, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002)。

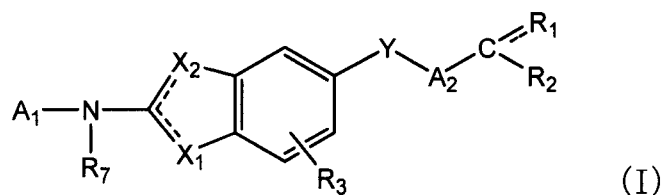
已显示通过应用反义技术破坏 Raf 在细胞系中的表达能够阻抑 Ras 和 Raf-介导的肿瘤发生(Kolch 等, *Nature* 349:416-428, 1991; Monia 等, *Nature Medicine* 2(6):668-675, 1996)。

已经描述了几种 Raf 激酶抑制剂在体外和/或体内测定中显示出抑制肿瘤细胞增殖的效力(参见例如, 美国专利号 6,391,636、6,358,932、6,037,136、5,717,100、6,458,813、6,204,467 和 6,268,391)。其它专利和专利申请揭示了 Raf 激酶抑制剂

能够用于治疗白血病(参见例如, 美国专利号 6, 268, 391 和 6, 204, 467 以及公开的美国专利申请号 20020137774、20020082192、20010016194 和 20010006975), 或用于治疗乳腺癌(参见例如, 美国专利号 6, 358, 932、5, 717, 100、6, 458, 813、6, 268, 391 和 6, 204, 467, 以及公开的美国专利申请号 20010014679)。

发明概要

提供了式(I)的新的取代苯并唑化合物及其药学上可接受的盐或其具有溶解性增强部分的酯或前药:



式中, X_1 和 X_2 独立地选自 $=N-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 条件为如果 X_1 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_2 是 $=N-$, 或者如果 X_2 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_1 是 $=N-$, 和 X_1 和 X_2 不都是 $=N-$;

Y 是 O 或 S ;

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

A_2 是取代或未取代的杂芳基;

R_1 是 O 或 H , R_2 是 NR_5R_6 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

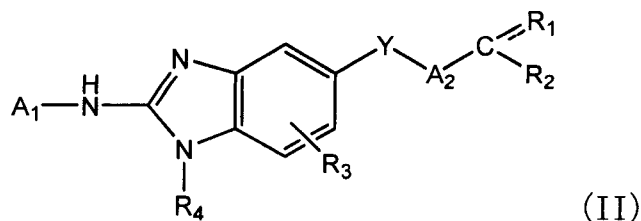
R_4 是氢、羟基、烷基氨基、二烷基氨基或烷基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_7 是氢或低级烷基;

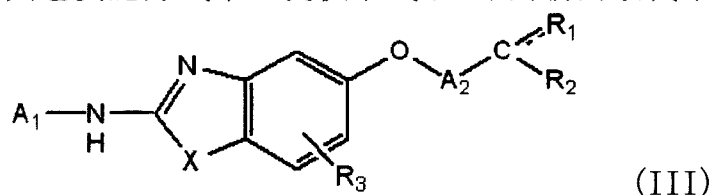
或其药学上可接受的盐、酯或前药。

在其它实施方式中, 提供了式(II)的新的取代苯并唑化合物:



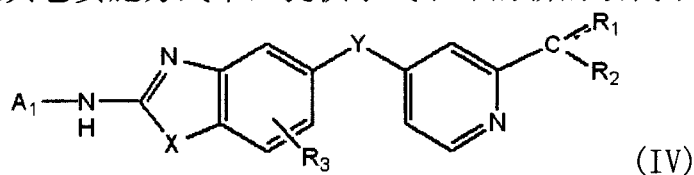
式中 Y、AR₁、AR₂、R₁、R₂、R₃和 R₄的定义如上；或其药学上可接受的盐、酯或前药。

在其它实施方式中，提供了式(III)的新的取代苯并咪唑化合物：



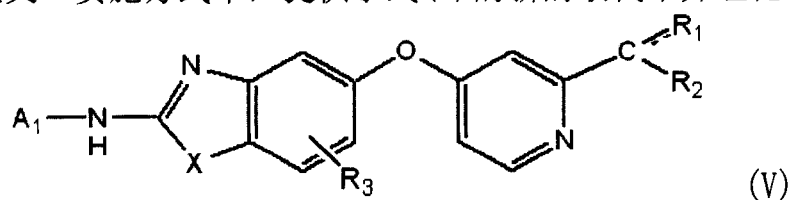
式中 X₁、AR₁、AR₂、R₁、R₂和 R₃的定义如上；和其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

在其它实施方式中，提供了式(IV)的新的取代苯并咪唑化合物：



式中 X₁、Y、AR₁、R₁、R₂和 R₃的定义如上；和其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

在又一实施方式中，提供了式(V)的新的取代苯并咪唑化合物：



式中 X₁、AR₁、R₁、R₂和 R₃的定义如上；和其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

在其它方面，本发明提供了在需要治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法，该方法包括将能够有效减少或防止所述对象肿瘤生长的量的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物给予所述对象。

在又一方面，本发明提供了在需要治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法，该方法包括将能够有效减少或防止所述对象肿瘤生长的量的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物联合至少一种其它癌症治疗药物给予所述对象。

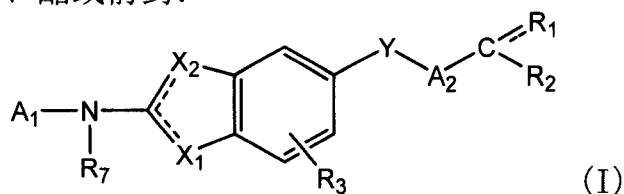
在又一方面, 本发明提供了治疗组合物, 该组合物含有式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的至少一种化合物, 联合一种或多种其它癌症治疗药物, 正如通常在癌症治疗中所采用的那样。

本发明化合物可用于治疗癌症, 包括上皮癌(如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌), 骨髓病(如骨髓性白血病)和腺瘤(如绒毛直肠腺癌)。

本发明还提供组合物、使用方法和生产方法, 如本发明详述所述。

优选实施方式详述

根据本发明的一个方面, 提供了式(I)的新的取代苯并噻化合物及其药学上可接受的盐、酯或前药:



式中 X_1 和 X_2 独立地选自 $=N-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 如果 X_1 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_2 是 $=N-$, 或者如果 X_2 是 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 那么 X_2 是 $=N-$, 且 X_1 和 X_2 不都是 $=N-$; Y 是 O 或 S ;

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

A_2 是取代或未取代的杂芳基;

R_1 是 O 或 H , 且 R_2 是 NR_5R_6 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中, 虚线代表单键或双键;

R_3 是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

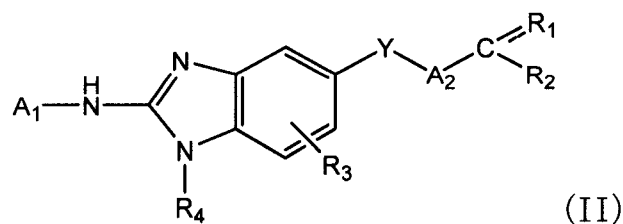
R_4 是氢、羟基、烷基氨基、二烷基氨基或烷基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢和取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰氨基烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_7 是氢或低级烷基;

或其药学上可接受的盐、酯或前药。

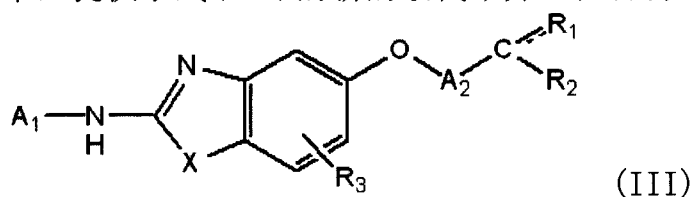
在其它实施方式中, 提供了式(II)的新的取代苯并噻化合物:



式中 Y、AR₁、AR₂、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 的定义如上；或

其药学上可接受的盐、酯或前药。

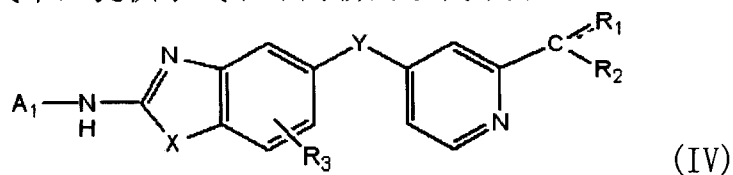
在其它实施方式中，提供了式 (III) 的新的取代苯并咪唑化合物：



式中 X₁、AR₁、AR₂、R₁、R₂ 和 R₃ 的定义如上；和

其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

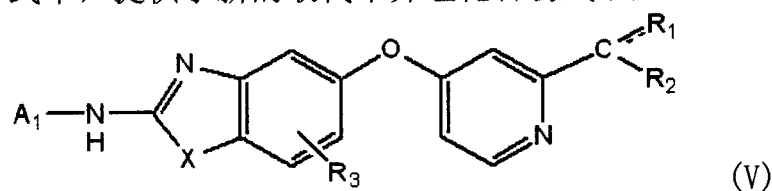
在其它实施方式中，提供了式 (IV) 的新的取代苯并咪唑化合物：



式中 X₁、Y、AR₁、R₁、R₂ 和 R₃ 的定义如上；和

其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

在又一实施方式中，提供了新的取代苯并咪唑化合物式 (V)：



式中 X₁、AR₁、R₁、R₂ 和 R₃ 的定义如上；和

其药学上可接受的盐、酯、互变异构体和前药。

在另一方面，本发明提供了治疗患有 Raf 相关疾病如癌症的人或动物对象的方法。因此，本发明提供治疗需要治疗的人或动物对象的方法，该方法包括将治疗有效量的上述式 I、II、III、IV 或 V 化合物单独或联合其它抗癌药给予所述对象。

在其它方面，本发明提供了在需要治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法，该方法包括将能够有效减少或防止所述对象肿瘤生长的量的式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物给予所述对象。

在又一方面, 本发明提供了在需要治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法, 该方法包括将能够有效减少或防止所述对象肿瘤生长的量的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物联合至少一种其它癌症治疗药物给予所述对象。认为可用作联合治疗的许多合适的抗癌药可用于本发明方法。实际上, 本发明认为但不限于: 给予许多抗癌药如: 调亡诱导剂; 多核苷酸(如核酶); 多肽(如酶); 药物; 生物模拟物; 生物碱; 烷化剂; 抗肿瘤抗生素; 抗代谢物; 激素; 铂化合物; 与抗癌药连接的单克隆抗体、毒素和/或放射性核素; 生物反应修饰剂(如干扰素[如 IFN-a 等]和白介素[如 IL-2 等]等); 过继性免疫治疗剂; 造血生长因子; 诱导肿瘤细胞分化的药物(如全反式维甲酸等); 基因治疗试剂; 反义治疗试剂和核苷酸; 肿瘤疫苗; 新生血管抑制剂等。本领域技术人员了解适合与所公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物共同给予的化疗化合物和抗肿瘤治疗的许多其它例子。

在优选实施方式中, 与本发明化合物联用的抗癌物质包括诱导和促进调亡的物质。诱导调亡的物质包括但不限于: 辐射(如 W); 激酶抑制剂(如表皮生长因子受体[EGFR]激酶抑制剂、血管生长因子受体[VGFR]激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体[FGFR]激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体[PGFR]I 激酶抑制剂和 Bcr-Abl 激酶抑制剂如 STI-571、格列卫(Gleevec 和 Glivec)); 反义分子; 抗体[如贺赛汀和利妥昔]; 抗雌激素类[如雷洛昔芬和三苯氧胺]; 抗雄激素类[如氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨基格鲁米特、酮康唑和皮质类固醇]; 环加氧酶 2(COX-2)抑制剂[如 Celecoxib、美洛昔康、NS-398 和非类固醇抗炎药(NSAIDs)]; 和癌症化疗药物[如伊立替康(Camptosar)、CPT-11、氟达拉滨(Fludara)、达卡巴嗪(DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg、VP-16、顺铂、5-FU、阿霉素、泰索帝或泰素]; 细胞信号分子; 神经酰胺和细胞因子; 以及星孢素等。

在其它方面, 本发明提供的药物组合物含有式 I、II、III、IV 或 V 中的至少一种化合物和适合给予人或动物对象的药学上可接受的运载体, 单独或与其它抗癌物质一起(给予对象)。

在其它方面, 本发明提供了生产本文所述式 I、II、III、IV 或 V 化合物的方法。

在又一方面, 本发明提供的化合物是 raf 激酶抑制剂。因为该酶是 p21^{ras} 的下游效应子, 其直接抑制剂可在表明 raf 激酶途径被抑制的地方, 如在治疗肿瘤和/或 raf 激酶介导的癌细胞生长中用作人或兽用药物组合物。具体说, 该化合物可用于治疗人或动物, 如鼠癌, 因为这些癌症的进展取决于 ras 蛋白信号转导级联反应, 因此易于通过抑制 raf 激酶活性使该级联反应中断而治疗。因此, 本发明化合物可用

于治疗实体瘤、如上皮癌(如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌),骨髓病(如骨髓性白血病)或腺瘤(如绒毛直肠腺癌)。

本文所用“Raf 抑制剂”指经下面总述的 Raf/Mek 筛选测定测量,对 Raf 激酶活性的 IC_{50} 不超过约 100 μM ,更一般地不超过约 50 μM 的化合物。本发明化合物能够抑制的 Raf 激酶的优选同种型包括 A-Raf、B-Raf 和 C-Raf(Raf-1)。“ IC_{50} ”是将酶(如 Raf 激酶)活性降低到最大水平的一半的抑制剂浓度。发现本发明代表性化合物对 Raf 具有抑制活性。经本文所述 Raf 激酶测定中测量,本发明化合物对 Raf 的 IC_{50} 优选不大于约 10 μM ,更优选不大于约 5 μM ,甚至更优选不大于约 1 μM ,最优选不大于约 200 nM。

本文所用术语“苯并唑”包括苯并咪唑、苯并噻唑和苯并噁唑。

短语“烷基”指不含杂原子的烷基。因此该术语包括直链烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该短语也包括直链烷基的支链异构体,包括但不限于,以下示例性基团: $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 等。该短语也包括环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基和用上述直链和支链烷基取代的这些环。因此,该术语烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。优选烷基包括具有 1—12 个碳原子的直链和支链烷基和环烷基。

本文所用“低级烷基”包括取代或未取代的具有 1—6 个碳原子的直链或支链烷基。代表性低级烷基包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、三氟甲基,五氟乙基等。低级烷基可被以下基团取代,如卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等。卤素取代和羟基取代的低级烷基的代表包括氯代甲基、三氯甲基、氯代乙基、羟基乙基等。其它合适的取代低级烷基部分包括例如:芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

本文所用“低级烷氧基”指 $RO-$,其中 R 是低级烷基。低级烷氧基的代表性例子包括甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基等。

本文所用术语“卤素”指氯、溴、氟和碘基。“卤代烷基”指用一个或多个卤原子取代的烷基。术语“卤代低级烷基”指用一个或多个卤原子取代的低级烷基。术语“卤代烷氧基”指用一个或多个卤原子取代的烷氧基。术语“卤代低级烷氧基”指用一个或多个卤原子取代的低级烷氧基。

本文中“氨基”指 $-NH_2$ 基团。本文中基团“烷基氨基”指 $-NRR'$ 基团，其中R和R'各自独立地选自氢或低级烷基。本文中术语“芳基氨基”指 $-NRR'$ 基团，其中R是芳基，R'是氢、低级烷基或芳基。本文中术语“芳烷基氨基”指 $-NRR'$ 基团，其中R是低级芳烷基，R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

术语“烷氧基烷基”指 $-alk_1-O-alk_2$ 基团，其中 alk_1 是烷基或链烯基， alk_2 是烷基或链烯基。术语“低级烷氧基烷基”指烷氧基烷基，其中 alk_1 是低级烷基或低级链烯基， alk_2 是低级烷基或低级链烯基。术语“芳氧基烷基”指 $-烷基-O-芳基$ 。术语“芳烷氧基烷基”指 $-亚烷基-O-芳烷基$ ，其中芳烷基是低级芳烷基。

本文术语“烷氧基烷基氨基”指 $-NR-(烷氧基烷基)$ 基团，其中R一般是氢、低级芳烷基或低级烷基。本文术语“氨基低级烷氧基烷基”指氨基烷氧基烷基，其中烷氧基烷基是低级烷氧基烷基。

本文术语“氨基羰基”指 $-C(O)-NH_2$ 基团。本文中“取代的氨基羰基”指 $-C(O)-NRR'$ 基团，其中R是低级烷基和R'是氢或低级烷基。本文中术语“芳基氨基羰基”指 $-C(O)-NRR'$ 基团，其中R是芳基，R'是氢、低级烷基或芳基。本文中“芳烷基氨基羰基”指 $-C(O)-NRR'$ 基团，其中R是低级芳烷基，R'是氢、低级烷基，芳基或低级芳烷基。

本文中“氨基磺酰基”指 $-S(O)_2-NH_2$ 基团。本文中“取代的氨基磺酰基”指 $-S(O)_2-NRR'$ 基团，其中R是低级烷基，R'是氢或低级烷基。本文中术语“芳烷基氨基磺酰基芳基”指 $-芳基-S(O)_2-NH-芳烷基$ ，其中芳烷基是低级芳烷基。

“羰基”指二价基团 $-C(O)-$ 。

“羰基氧”通常指 $-C(O)-O$ 基团。此基团包括酯、 $-C(O)-O-R$ ，其中R是低级烷基、环烷基、芳基或低级芳烷基。本文中术语“羰基氧环烷基”通常指“羰基氧碳环烷基”和“羰基氧杂环烷基”，即其中R分别是碳环烷基或杂环烷基。本文中术语“芳基羰基氧”指 $-C(O)-O-芳基$ ，其中芳基是单环或多环，碳环芳基或杂环芳基。本文中术语“芳烷基羰基氧”指 $-C(O)-O-芳烷基$ ，其中芳烷基是低级芳烷基。

本文中术语“磺酰基”指 $-SO_2-$ 基团。“烷基磺酰基”指取代磺酰基 $-SO_2R$ 结构，其中R是烷基。用于本发明化合物的烷基磺酰基一般是其骨架结构中含有1-6

个碳原子的低级烷基磺酰基。因此，一般用于本发明化合物的烷基磺酰基包括例如，甲基磺酰基(即其中 R 是甲基)、乙基磺酰基(即其中 R 是乙基)、丙基磺酰基(即其中 R 是丙基)等。本文中术语“芳基磺酰基”指 $-SO_2$ -芳基。本文中术语“芳烷基磺酰基”指 $-SO_2$ -芳烷基，其中芳烷基是低级芳烷基。本文中术语“磺酰氨基(sulfonamido)”指 $-SO_2NH_2$ 。

本文所用术语“羰基氨基”指二价 $-NH-C(O)-$ 基团，其中羰基氨基的酰氨基上的氢原子可被低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。这种基团包括如氨基甲酸酯($-NH-C(O)-O-R$)和酰氨 $-NH-C(O)-O-R$ 的部分，其中 R 是直链或支链低级烷基、环烷基或芳基或低级芳烷基。本文中术语“低级烷基羰基氨基”指烷基羰基氨基，其中 R 是其骨架结构约含 1—6 个碳原子的低级烷基。本文中术语“芳基羰基氨基”指 $-NH-C(O)-R$ 基团，其中 R 是芳基。类似地，本文中术语“芳烷基羰基氨基”指羰基氨基，其中 R 是低级芳烷基。本文所用术语“氨基羰基”指 $-C(O)-NH-$ 二价基团，其中羰基氨基的酰氨基上的氢原子可被低级烷基、芳基或低级芳烷基取代，如上所述。

本文所用术语“胍基”指衍生自胍、 $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 的部分。这些部分包括键合在带有形式双键的氮原子上(胍的“2”位，如二氨基亚甲基氨基(diaminomethyleneamino)， $(H_2N)_2C=NH-$)的部分和键合在带有形式单键的氮原子上(胍的“1-”和/或“3”位，如 $H_2N-C(=NH)-NH-$)的部分。可用合适的取代基，如低级烷基、芳基或低级芳烷基取代任意氮原子上的氢原子。

本文所用术语“脒基”指 $R-C(=N)-NR'$ 部分(其自由基在“ N^1 ”氮上)和 $R(NR')C=N$ 部分(其自由基在“ N^2 ”氮上)，其中 R 和 R' 可以是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

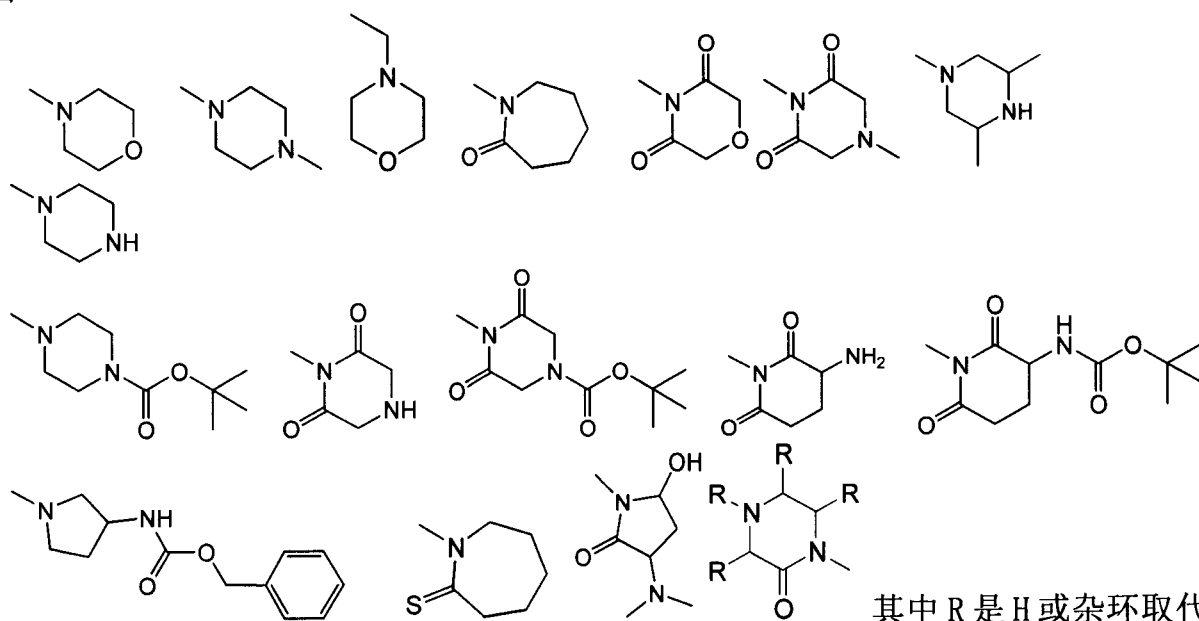
“环烷基”指单环或多环、杂环或碳环烷基取代基。一般的环烷基取代基具有 3—8 个骨架(即环)原子，其中各骨架原子是碳原子或杂原子。本文中术语“杂环烷基”指环烷基取代基的环结构中具有 1—5 个杂原子，更一般具有 1—4 个杂原子。用于本发明化合物的合适的杂原子是氮、氧和硫。代表性杂环烷基部分包括例如，吗啉代、哌嗪基、哌啶烷基(piperadiny)等。碳环烷基是所有环原子都是碳的环烷基。当与环烷基取代基一起使用时，本文中术语“多环”指稠合和非稠合烷基环结构。

本文所用术语“取代杂环”或“杂环基”或杂环指含有选自氮、氧和硫的杂原子的任何 3 元或 4 元环，或含有 1—3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元或 6 元环；其中 5 元环含有 0—2 个双键和 6 元环含有 0—3 个双键；其中所述氮和硫杂原子可任选地被氧化；其中所述氮和硫杂原子可任选地季铵化；并包括将任意上述杂环独

立地稠合于苯环或另一上述 5 元或 6 元杂环的任何双环基团。因此，术语“杂环”包括氮是杂原子的环以及部分和完全饱和的环。优选的杂环包括例如：二氮杂萘基(diazapinylyl)、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、吡丁啶基、N-甲基吡丁啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异吡咯烷基(isoazolidinyl)、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基(quinolinyl)、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和苯并噻吩基。

可用各种取代基不取代或单取代或双取代杂环部分，所述取代基独立地选自羟基、卤素、氧代(C=O)、烷基亚胺基(RN=，其中 R 是低级烷基或低级烷氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基。

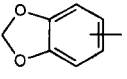
有机和药物化学领域的技术人员结合本公开将明白，可在各种位置上连接杂环基团。



基，如本文所述。

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

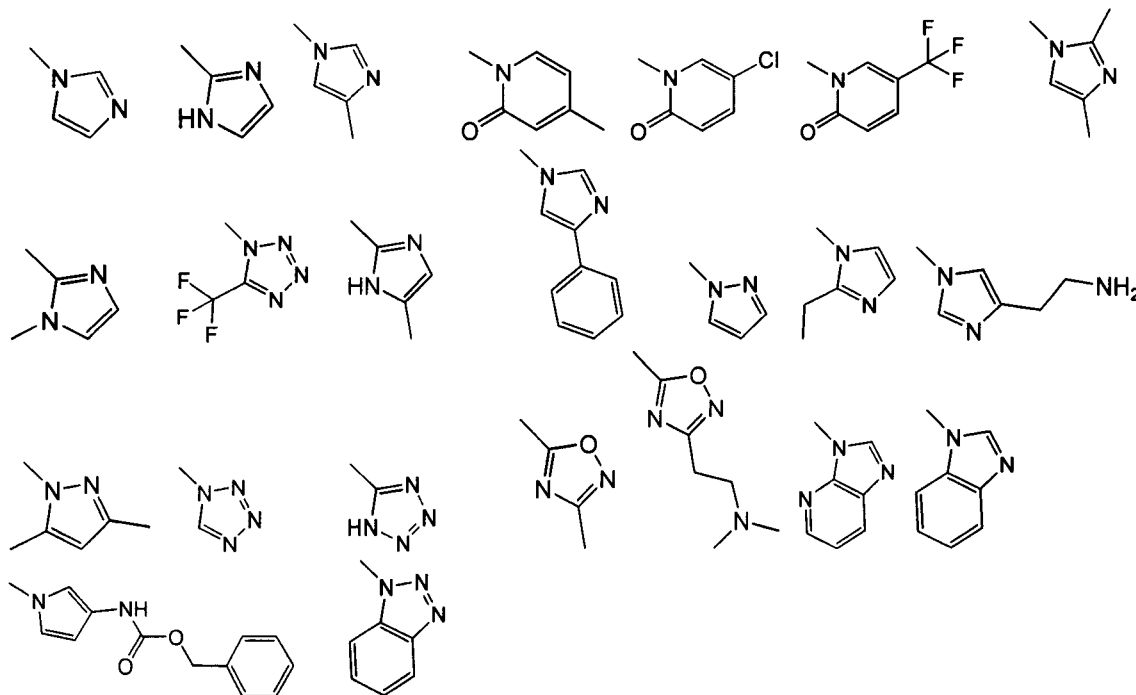
“芳基”指含有 3-14 个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环或多环芳香基, 它包括碳环芳基和杂环芳基。碳环芳基是芳香环中所有环原子都是碳的芳基。术语

“杂芳基”指芳香环原子中含有 1-4 个杂原子，其余环原子是碳原子的芳基。当与芳基取代基一起使用时，术语“多环芳基”指稠合和非稠合的环结构，其中至少一个环结构是芳香环，例如苯并二氧唑(benzodioxolo)(含有稠合于苯基的杂环结构，即 、萘基等。用作本发明化合物的取代基的示例性芳基部分包括苯基、

吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡嗪基、三唑基、苯硫基(thiophenyl)、呋喃基、喹啉基、嘌呤基、萘基、苯并噻唑基、苯并吡啶基和苯并咪唑基等。

“芳烷基”指芳基取代的烷基。一般地，用于本发明化合物的芳烷基含有 1-6 个掺入芳烷基烷基部分的碳原子。用于本发明化合物的合适芳烷基包括例如：苄基、吡啶甲基等。

代表性杂芳基包括例如，以下所示。有机和药物化学领域的技术人员结合本公开将明白，可进一步取代这些杂芳基并可在各种位置上连接这些杂芳基。



代表性杂芳基包括例如：咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基和苯并噁唑基。

术语“联芳基”指没有互相稠合的两个芳基连接起来的基团或取代基。示例性联芳基化合物包括例如：联苯、二苯基二氮烯、4-甲硫基-1-联苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、二苯基酮、(4-苯基丁-1,3-二烯基)苯、苯基苄基胺、(苯基甲氧基)苯等。优选的任选取代的联芳基包括：2-(苯基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、1,4-二苯基苯、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基氨基]乙酰胺、2-氨基

-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(环丙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-[(2-甲基丙基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、5-苯基-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯(dioxolene)、2-氯-1-甲氧基-4-联苯、2-[(咪唑基甲基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-氨基乙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧酰胺、2-{[(4-氟代苯基)甲基]氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-{[(4-甲基苯基)甲基]氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-(三氟甲基)苯、1-丁基-4-联苯、2-(环己基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(丁基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(4-吡啶基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(奎宁环-3-基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯烷-2-基羧酰胺、2-氨基-3-甲基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丁酰胺、4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基胺、2-(二甲基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]乙酰胺、4-乙基-1-联苯、1-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙-1-酮、N-(1-氨基甲酰基-2-羟丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]羧酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、4-甲氧基苯基苯基酮、苯基-N-苯甲酰胺、(叔丁氧基)-N-[(4-苯基苯基)甲基]羧酰胺、2-(3-苯基苯氧基)乙烷羟肟酸、3-苯基苯基丙酸酯、1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯和[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯。

术语“杂芳基芳基”指芳基之一是杂芳基的联芳基。示例性杂芳基芳基包括例如：2-苯基吡啶、苯基吡咯、3-(2-苯基乙炔基)吡啶、苯基吡唑、5-(2-苯基乙炔基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噁二唑、2-(2-苯基乙炔基)吡嗪、2-苯基噻吩、苯基咪唑、3-(2-哌嗪基苯基)呋喃、3-(2,4-二氯代苯基)-4-甲基吡咯等。优选的任选取代的杂芳基芳基包括：5-(2-苯基乙炔基)嘧啶-2-基胺、1-甲氧基-4-(2-噻吩基)苯、1-甲氧基-3-(2-噻吩基)苯、5-甲基-2-苯基吡啶、5-甲基-3-苯基异噻唑、2-[3-(三氟甲基)苯基]呋喃、3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羟基亚氨基)(5-苯基(2-噻吩基))甲烷、5-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-2-苯基噻吩、2-(4-乙基苯基)噻吩、4-甲硫基-1-(2-噻吩基)苯、2-(3-硝基苯基)噻吩、(叔丁氧基)-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]羧酰胺、羟基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]酰胺、2-(苯基甲硫基)吡啶和苄基咪唑。

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

“任选取代”或“取代”指用一价或二价基团取代一个或多个氢原子。合适的取代基包括例如：羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫(thio)、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、草酰氨基(oxamidino)、甲草酰氨基(methoxamidino)、亚脒基、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基(alkylthio)、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。

取代基本身可被取代。取代到取代基上的基团可以是羧基、卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基羰基、-SR、硫代酰氨基、-SO₃H、-SO₂R或环烷基，其中R一般是氢、羟基或低级烷基。

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

本文所用术语“羧基保护基团”指用一种在进行涉及该化合物的其它功能位点的反应时用于阻断或保护羧酸功能的常用羧酸保护酯基酯化的羰基。此外，可将羧基保护基团连接于固体载体，从而使化合物作为羧酸酯留在固体载体上，直到被水解方法切割下来，释放相应的游离酸。代表性羧基保护基团包括例如：低级烷基酯、仲酰胺等。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”指式I化合物的无毒酸盐或碱土金属盐。可在最终分离和纯化式I化合物期间原位制备这些盐，或将这些碱或酸官能团分别与合适的有机或无机酸或碱反应来制备这些盐。代表性盐包括但不限于以下的盐：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐，十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲烷磺酸盐、烟酸盐、帕莫酸盐(pamoate)、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、

硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。同时，可用例如低级卤代烷，如氯代、溴代和碘代甲烷、乙烷、丙烷和丁烷；硫酸二烷酯如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯，长链卤化物如氯代、溴代和碘代癸烷、十二烷、十四烷和十八烷，卤代芳烷如溴苄和苯乙基溴等物质使碱性含氮基团季铵化，从而获得可溶于或可分散于水或油的产物。

可用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的例子包括无机酸如盐酸、硫酸和磷酸，以及有机酸如草酸、顺丁烯二酸、甲烷磺酸、琥珀酸和柠檬酸。可在最终分离和纯化式(I)化合物期间原位制备碱加成盐，或将羧酸部分分别与合适碱如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备碱加成盐。药学上可接受的盐包括但不限于基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐等，以及无毒铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

本文所用术语“药学上可接受的酯”指在体内水解的酯，包括在人体内容易地断裂以离开母体化合物的酯或其盐。合适的酯基包括例如：衍生自药学上可接受的脂肪酸，具体是烷基或链烯基部分宜不多于6个碳原子的链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷双酸的酯基。具体酯的例子包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

本文所用术语“药学上可接受的前药”指本发明化合物前药及(如果可能)本发明化合物的两性例子形式，在合理的医学判断的范围内，它们适用于与人体和低等动物组织接触，没有过分毒性、刺激性、变态反应性等，与合理的益处/风险比相称，有效地用于其预计用途。术语“前药”指在体内，例如通过在血液中水解迅速转化产生上式的母体化合物的化合物。T. Higuchi 和 V. Stella, 《作为新递送系统的前药》(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), 第14卷, A.C.S. 讨论会系列丛书, 和 Edward B. Roche 编, 《药物设计中的生物可逆运载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中进行了透彻的讨论, 将其纳入本文作为参考。

术语“癌症”指可通过抑制 Raf 激酶而获得有益治疗的癌症, 包括例如: 实体癌症, 如上皮癌(如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、骨髓病(如骨髓性白血病)或腺瘤(如绒毛直肠腺癌)。

在本发明的说明性实施方式中， A_1 可以是例如：苯基、吡啶基、嘧啶基、苯基烷基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、氯代苯基、氟代苯基、溴代苯基、碘代苯基、二卤代苯基、硝基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、苯甲酸烷基酯、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、烷硫基苯基(alkylthiophenyl)、三氟甲基苯基、乙酰基苯基、氨磺酰苯基、联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、烷基溴代苯基、烷基氯代苯基、烷基氟代苯基、三氟甲基氯代苯基、三氟甲基溴代苯基、2,3-二氢茛基、四氢萘基(tetralinyl)、三氟苯基、(三氟甲基)硫苯基((trifluoromethyl)thiophenyl)、烷氧基联苯基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、双环[2.2.1]庚-2-基、羟基苯基、羟基烷基苯基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基(adamantyl)、双环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二酰氨基(phthalamido)、萘基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基(quinolinonyl)、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、嘧啶-5-基苯基、喹啉烷基苯基、呋喃基、呋喃基苯基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂环庚烷-1-基(4-diazepan-1-yl)、羟基吡咯烷-1-基(hydroxypyrrolidin-1-yl)、二烷基氨基吡咯烷-1-基、1,4'-联哌啶-1'-基或(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)苯基，它们可被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、硝基、氰基、卤素及取代或未取代的氨基、亚氨基、硫、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基、氧代、草酰氨基、甲草酰氨基、亚脒基、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、低级烷基氨基羰基、杂环烷基低级烷基氨基羰基、羧基低级烷基氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。在一些尤其优选的实施方式中， A_1 是取代或未取代的苯基。在本发明的其它说明性实施方式中， A_2 可以是例如：吡啶基，它可以被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、硝基、氰基、卤素及取代或未取代的氨基、亚氨基、硫、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基、氧代、草酰氨基、甲草酰氨基、亚脒基、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基

羰基、低级烷基氨基羰基、杂环烷基低级烷基氨基羰基、羧基低级烷基氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。

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

并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-羧酰胺、N-(4-溴代苯基)-1-甲基-5-{[2-(吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基}氧}-1H-苯并咪唑-2-胺、(3R)-3-(甲氧基)-4-[(4-{[2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧]吡啶-2-基}羰基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(哌啶-4-基甲基)吡啶-2-羧酰胺、5-({2-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基}氧)-N-(4-溴代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-哌啶-3-基吡啶-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-羧酰胺和 4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺、(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺、(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺, 以及实施列中列出的其它代表性化合物。

在其它方面, 本发明涉及式 I、II、III、IV 和 V 的化合物的制备方法和用于所述方法的合成中间体。

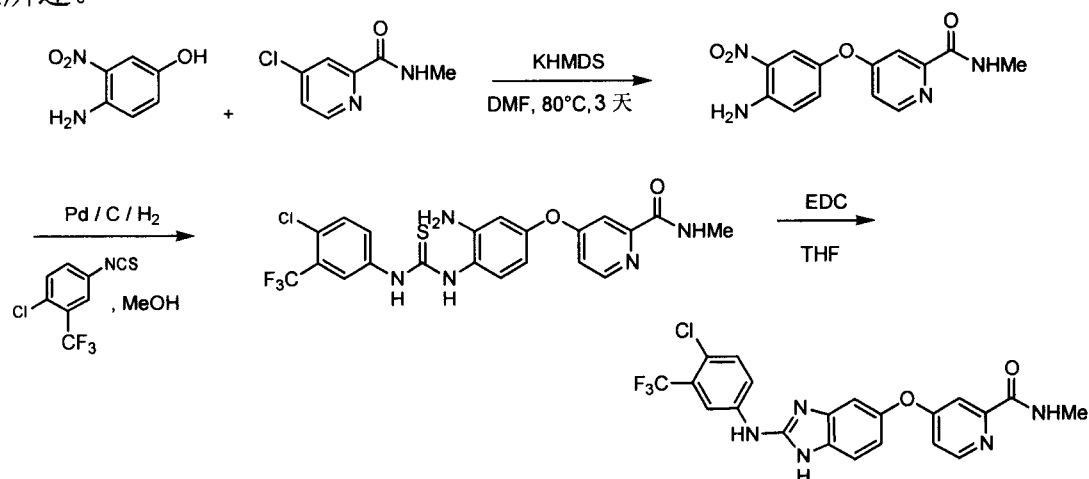
本发明化合物含有不对称取代的碳原子。这种不对称取代的碳原子可导致本发明化合物含有具体不对称取代的碳原子的立体异构体的混合物或一种立体异构体。结果是, 本发明包括了本发明化合物的外消旋混合物, 非对映异构体混合物, 以及一种非对映异构体。本文所用术语“S”和“R”构型的定义见《基础立体化学》(FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY)第 E 章的 IUPAC 1974 推荐定义, *Pure Appl. Chem.*

45:13-30 (1976)。术语 α 和 β 用于表示环状化合物的环位置。参比平面的 α -侧是优选取代基所在位置编号较小的那侧。位于参比平面的另外一侧的取代基用 β 来表述。应注意,此用法不同于环状立体母核中的用法,其中“ α ”指“平面下”,表示绝对构型。本文所用术语 α 构型和 β 构型的定义见《化学摘要索引指南-附录 IV》(CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV) (1987), 第 203 段。

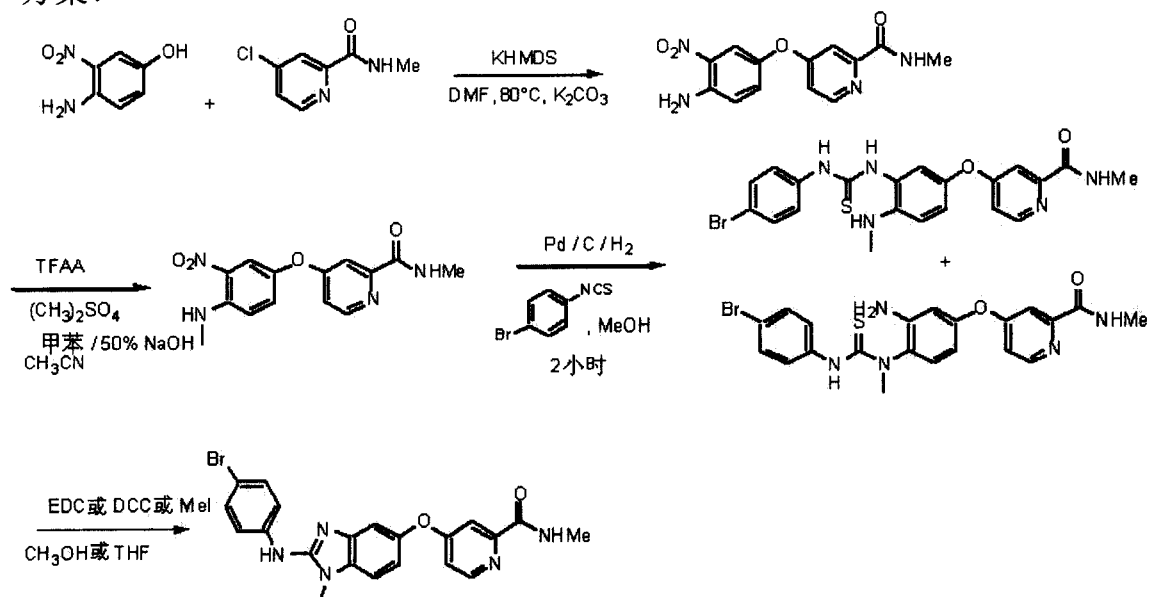
本发明也涉及本发明化合物的制备方法和用于所述方法的合成中间体,如以下所述。

合成方法

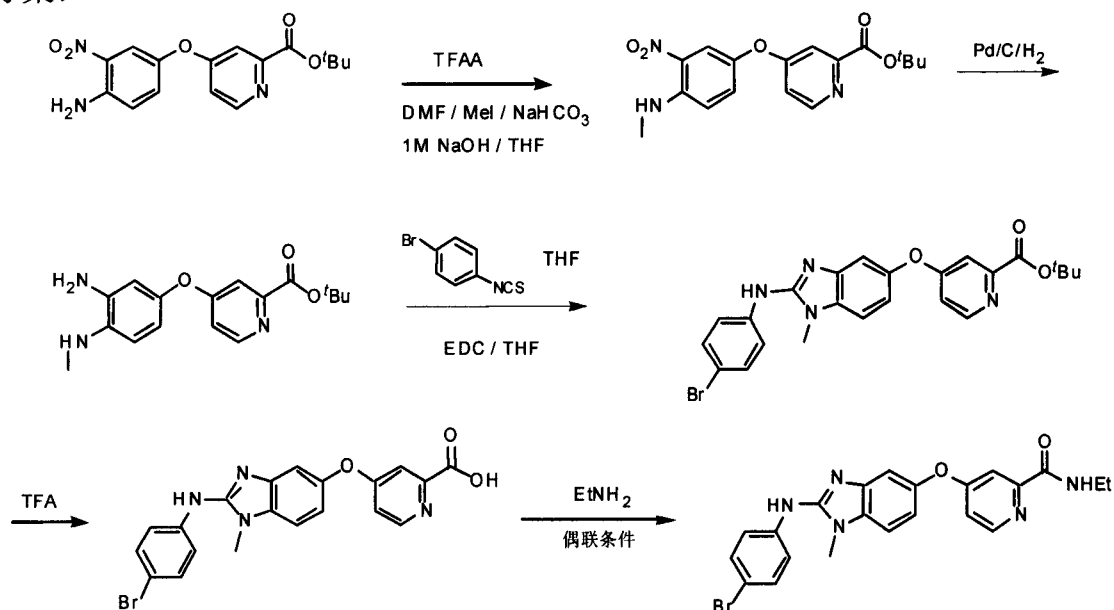
可用本领域技术人员熟悉的许多方法制备含有苯并咪唑核心的本发明化合物。在一个方法中,可将合适地功能化的二胺与各种硫代异氰酸酯偶联,形成中间体硫脲。可在已知条件,如用碳二亚胺或卤代烷处理下环化形成苯并咪唑部分,如以下方案所述。



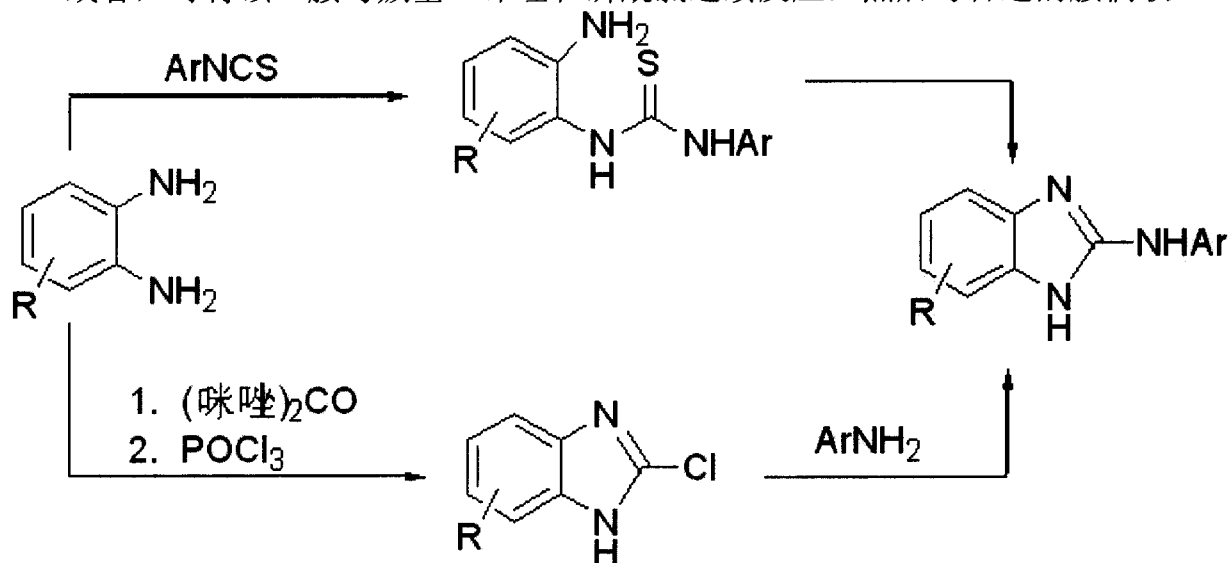
方案:



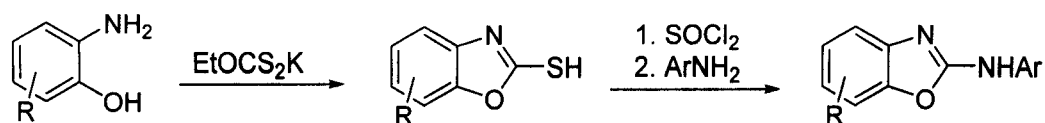
方案:



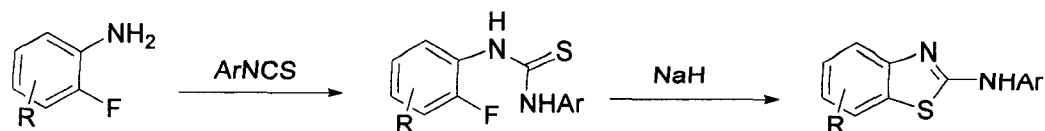
或者, 可将该二胺与羰基二咪唑和磷酰氯连续反应, 然后与合适的胺偶联。



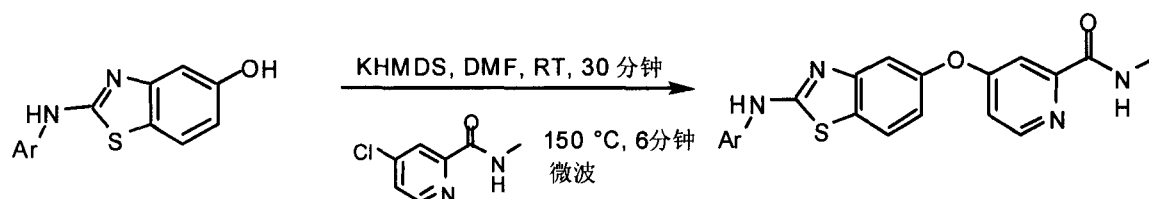
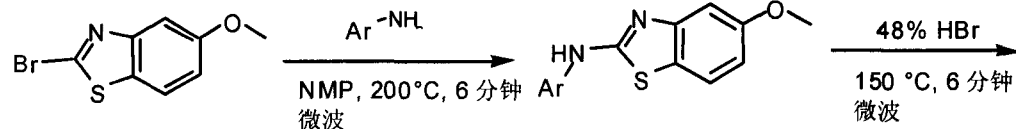
可根据上述方法或根据其它已知的通用方法类似地制备含有噻唑结构的化合物。Haviv 等(*J. Med. Chem.* 1988, 31:1719)描述了一种组装噻唑核心的方法, 其中用乙基黄原酸钾处理羟基苯胺。然后, 可氯化得到的磺酰基苯并噻唑, 并与胺偶联。



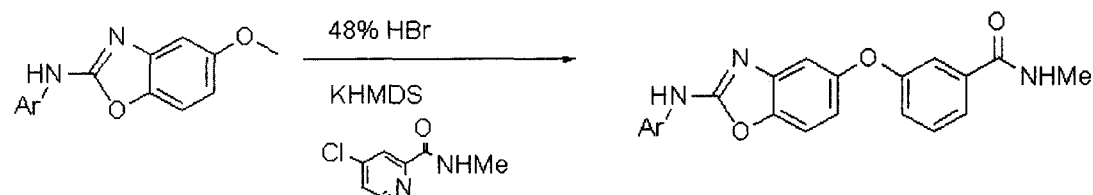
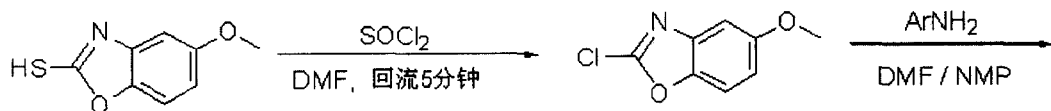
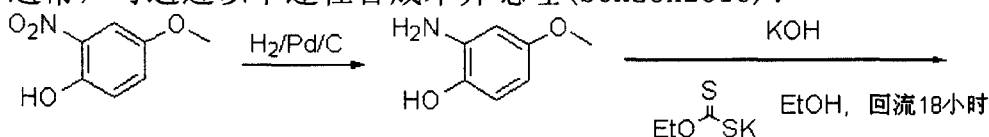
也可根据已知方法制备含有苯并噻唑核心的化合物。可将邻卤硫代异氰酸酯与胺反应形成硫脲。用 NaH 还原后, 形成噻唑环。



通常, 可根据本发明取代苯并噻唑, 如通过以下合成途径:



通常, 可通过以下途径合成苯并噻唑(benzoxazole):



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

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

可与载体物质混合产生单一剂量形式的活性成分的量将取决于治疗主体和具体的给药方式。然而应理解，针对任意具体患者的特定剂量水平将取决于各种因素，包括所用的特定化合物的活性、年龄、体重、总健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和进行治疗的具体疾病的严重程度。可通过常规实验容易地确定给定情况下的治疗有效量，这在普通临床医生的技能和判断能力范围之内。

在本发明中，治疗有效剂量通常是一次或分次给予主体的每日总剂量，该剂量可能是例如：每日 0.001-1000 mg/kg 体重，更优选每日 1.0-30 mg/kg 体重。单位剂量组合物可含有所述量的因数，以构成每日剂量。

本发明化合物可以按需要含有常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和介质的单位剂量剂型经口服、胃肠道外、舌下、气雾剂或吸入喷雾、直肠或局部给予。局部给药也可包括采用透皮给药如透皮膏药或离子电泳装置。本文所用术语胃肠道外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸内注射或输液技术。

可用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据本领域已知方法制成注射制剂，如水性或油性的无菌注射悬液。无菌注射制剂也可以是胃肠道外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬液，例如，是在 1,3-丙二醇溶液。可用的可接受介质和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油是常常采用的溶剂或悬浮介质。因此，可采用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外，发现脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂如可可油和聚乙二醇混合来制备用于直肠给予该药物的栓剂，它在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化并释放药物。

用于口服给药的固体剂型可包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些固体剂型中，可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常实施中，这种剂型也可包含除惰性稀释剂以外的其它物质，如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型也可包含缓冲剂。还可制备具有肠溶衣的片剂和丸剂。

用于口服给药的液体剂型可包括含有本领域常用的惰性稀释剂如水的药学上可接受的乳剂、溶液、悬液、糖浆和酞剂。这种组合物也可含有佐剂，如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、环糊精和甜味剂、调味剂，以及增香剂。

也可以脂质体的形式给予本发明化合物。如本领域所知，脂质体通常衍生自磷脂或其它脂质。脂质体由分散于水性介质的单层或多层水合液晶形成。可采用任何能够形成脂质体的无毒、生理上可接受和可代谢的脂质。除本发明化合物外，脂质体形式中的该组合物可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选脂质是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如 Prescott 编，《细胞生物学方法》(Methods in Cell Biology)，第 XIV 章，Academic Press，New York, N. W.，第 33 页及以下(1976)。

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

如《医生案头参考》(*Physicians' Desk Reference*) (PDR)第 47 版(1993)所示(其内容纳入本文作参考)，以治疗量使用和本发明化合物联合使用的上述化合物，或者该治疗有用量如本领域技术人员已知的。

可给予最大推荐临床剂量或较低剂量的本发明化合物和其它抗癌物质。可改变本发明组合物中活性化合物的剂量水平，以根据给药途径、疾病严重程度和患者的反应获得所需的治疗反应。该组合可以作为单独组合物或作为包含两种药剂的单剂量形式给予。当联合施用，所述治疗剂可以配制成同时或不同时间给予的单独的组合物，或者配制成作为单一的组合物给予的治疗剂。

抗雌激素药如三苯氧胺能通过诱导细胞周期阻滞抑制乳腺癌生长，这需要细胞周期抑制剂 p27Kip 的作用。近年来证明了，Ras-Raf-MAP 激酶途径的激活能够改变 p27Kip 的磷酸化状态，以致其阻滞细胞周期的抑制活性被降低，从而有助于形成对抗雌激素药的抗性(Donovan 等, *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001)。如 Donovan 等所报道，通过 MEK 抑制剂治疗抑制 MAPK 信号途径能改变难用激素控制的乳腺癌(hormone refractory breast cancer)细胞系中 p27 的磷酸化状态，从而恢复激素敏感性。因此，一方面，式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)化合物可用于治疗激素依赖性癌症，如乳腺癌和前列腺癌，以逆转这些癌症中常见的对常规抗癌药的激素抗性。

在血液癌症,如慢性髓细胞性白血病(CML)中,染色体易位是组成性活化 BCR-AB1 酪氨酸激酶的原因。患者对格列卫,一种小分子酪氨酸激酶抑制剂有反应,结果抑制了 Ab1 激酶活性。然而,许多晚期患者一开始对格列卫有反应,但后来由于在 Ab1 激酶结构域产生抗性突变而失效。体外研究证明,BCR-Av1 利用 Raf 激酶途径发挥其效应。此外,在同一途径中抑制一种以上激酶为产生抗性的突变提供额外保护。因此,在本发明另一方面,在治疗血液癌症如慢性髓细胞性白血病(CML)中将式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)化合物与至少一种其它药物如格列卫联用,以逆转或防止对至少一种其它药物的抗性。

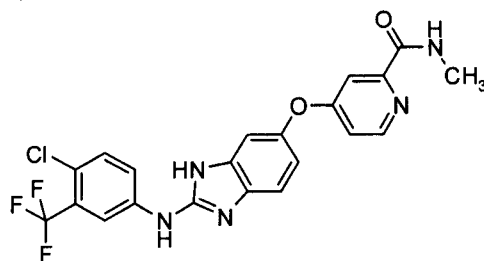
通过参考实施例将更容易理解本发明,提供实施例是为了说明而不是限制本发明。

通常可根据以下方法制备用于以下实施例的化合物的代表性侧链:

实施例 1

合成 4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

化合物 4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺的合成如下:



步骤 1. 合成 4-[(4-氨基-3-硝基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺:

在二甲基甲酰胺中将含有 4-氨基-3-硝基酚(1 当量)和双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)的混合物在室温下搅拌 2 小时。将(4-氯(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入此混合物中,90°C 搅拌 3 天。然后浓缩反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用盐水洗涤、干燥、过滤、真空下浓缩,产生褐色固体。在硅胶(2%三乙胺/50%乙酸乙酯的己烷溶液)上纯化产生橙色固体 4-[(4-氨基-3-硝基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。该产物给出令人满意的 NMR。HPLC, 3.39 分钟;MS: MH⁺=289。

步骤 2. 合成 4-[(3,4-二氨基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺:

用催化量的 10%Pd/C 使含有[4-(3-氨基-4-硝基苯氧基)(2-吡啶基)]-N-的甲醇溶液的混合物氢化,直到黄色消失,产生产物胺。HPLC, 2.5 分钟; MS: MH+=259。

步骤 3. 合成 4-[(2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺:

将含有 4-[(3,4-di 氨基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺(1 当量)和 4-氯-3-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)的四氢呋喃溶液的混合物在室温下搅拌 16 小时,产生相应的硫脲。将 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2 当量)加入得到的混合物中,再搅拌该混合物 10 小时。浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤和干燥有机层。HPLC 纯化产生 4-[(2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。MS: MH+=462

实施例 2-108

由实施例 1 中所述方法制备下表 1 中所示的化合物(实施例 2-108)。

表 1

实施例	结构	名称	MH+
2		4-[(2-[(3-氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	394
3		4-[(2-[(4-溴代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440
4		4-[(2-[(3-氯-4-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412
5		N-甲基-4-[(2-(苯基氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	360

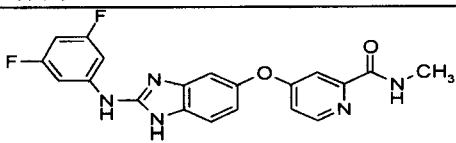
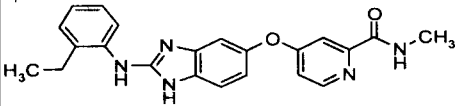
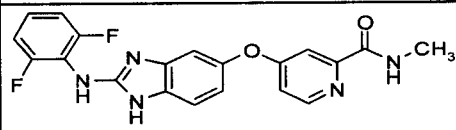
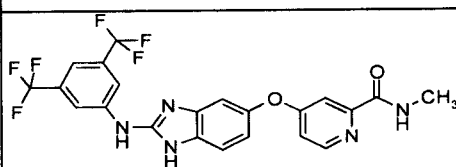
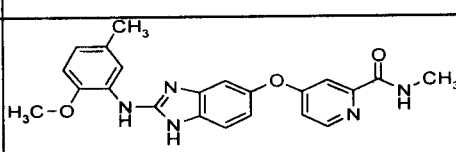
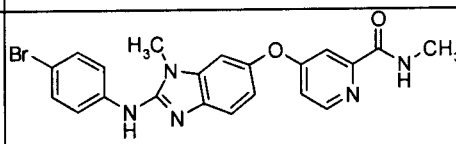
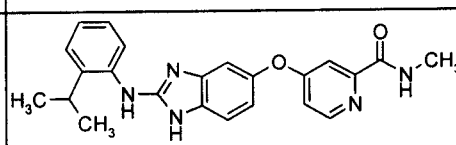
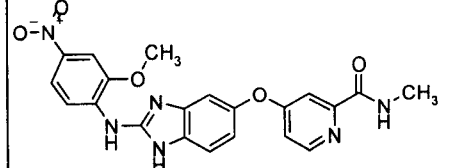
实施例	结构	名称	MH ⁺
6		4-[(2-[(4-溴-2-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	508
7		N-甲基-4-[(2-[(2-甲基丙基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	340
8		4-[(2-[(4-(二甲基氨基)苯基)-1-基]氨基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453
9		N-甲基-4-[(2-[(4-硝基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	405
10		N-甲基-4-[(2-[(苯基羰基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	388
11		N-甲基-4-[(2-[(苯甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	374
12		4-[(6-[(2-[(甲基氨基)羰基]氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]氧)吡啶-4-基]氧)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基}苯甲酸甲酯	418
13		4-[(2-[(4-氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	394

实施例	结构	名称	MH ⁺
14		4-[(2-{{2-(乙氧基)苯基}氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	404
15		N-甲基-4-[(2-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	397
16		4-[(2-[(4-碘代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	486
17		N-甲基-4-[(2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	428
18		4-[(2-[(呋喃-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	364
19		4-[(2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453
20		4-[(2-[(4-乙酰基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402

实施例	结构	名称	MH ⁺
21		N-甲基-4-((2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	402
22		4-[(2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416
23		4-((2-[(2-溴代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440
24		4-((2-[(3-溴代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440
25		4-((2-[(2-氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	394
26		3-[[6-((2-[(甲基氨基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基)噻吩-2-羧酸甲酯)]-吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-6-基	424
27		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-6-基}氧)-N-((3R,5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基}吡啶-2-羧酰胺	539

实施例	结构	名称	MH ⁺
28		(4-{2-[(2,4-二氟代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	395.3
29		(4-{2-[(2,5-二氟代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	395.3
30		N-甲基[4-(2-{[2-(三氟甲基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	427.3
31		(4-{2-[(3,4-二氯代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	428.2
32		N-甲基(4-{2-[(2-甲硫基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	405.4
33		N-甲基(4-{2-[(4-甲硫基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	405.4
34		(4-{2-[(2-甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	389.4
35		(4-{2-[(2-氟代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	377.3
36		N-甲基(4-{2-[(4-氨磺酰苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	438.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
37		N-甲基[4-(2-{[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	443.3
38		(4-{2-[(3,4-二甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	419.4
39		[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	445.3
40		(4-{2-[(2,4-二氯代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	428.2
41		N-甲基[4-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	427.3
42		(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	389.4
43		N-甲基(4-{2-[(2-苯基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	435.4
44		[4-(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	461.8
45		(4-{2-[(2,5-二甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	419.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
46		(4-{2-[(3,5-二氟代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	395.3
47		(4-{2-[(2-乙基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	387.4
48		(4-{2-[(3,5-二氟代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	395.4
49		[4-(2-{[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	495.4
50		(4-{2-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	403.4
51		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-6-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	452.3
52		N-甲基[4-(2-{[2-(甲基乙基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	401.4
53		(4-{2-[(2-甲氧基-4-硝基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	434.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
54		(4-{2-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	420.1
55		(4-{2-[(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	454.1
56		N-甲基-4-[(2-{[2-(1-甲基乙基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	402.5
57		N-甲基-4-[(2-{[2-(甲氧基)-4-硝基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	435.4
58		4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	388.4
59		4-[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	420.4
60		4-[(2-{[5-氯-2,4-双(甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.9
61		4-[(2-{[4-环己基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	442.5

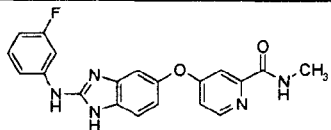
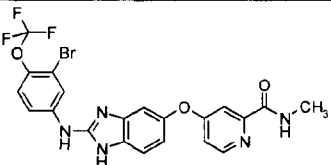
实施例	结构	名称	MH+
62		4-((2-[(3,4-二氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	396.4
63		4-((2-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	388.4
64		4-((2-[(4-溴-3-氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	473.7
65		4-((2-[(4-丁基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5
66		N-甲基-4-[(2-[[4-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	402.5
67		4-((2-[(2,6-二氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	429.3
68		N-甲基-4-[(2-[[4-(苯氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	452.5
69		4-((2-[(3,5-二甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	388.4
70		4-[(2-[[4-(二乙基氨基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	431.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
71		4-((2-[(4-氯-2-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.9
72		4-((2-[(4-溴-2-氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	473.7
73		4-[(2-{{[2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	481.4
74		4-((2-[(2-氯-4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.9
75		4-((2-[(2-溴-4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453.3
76		4-[(2-{{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.8
77		4-((2-[(4-氯-2-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412.8
78		4-{{[2-(2,3-二氢-1H-茛-5-基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
79		4-((2-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	388.4

实施例	结构	名称	MH+
80		4-((2-[(4-氟-2-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	392.4
81		N-甲基-4-((2-[(2,3,5-三氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	414.4
82		4-((2-[(2-氯-5-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412.8
83		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	457.3
84		4-[(2-([3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5
85		4-((2-[(2,4-二溴代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	518.2
86		4-((2-[(3-氯-4-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412.8
87		4-[(2-([4-溴-2-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	507.3
88		4-((2-[(2,5-二氯代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	429.3

实施例	结构	名称	MH+
89		N-甲基-4-{[2-({4-[(三氟甲氧基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	444.4
90		4-{[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	404.4
91		4-({2-[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.9
92		4-({2-[(4-氯-3-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.9
93		4-[(2-({3-氯-4-(三氟甲基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.8
94		4-[(2-({4-氟-3-(三氟甲基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	446.4
95		4-({2-[(4-氯-3-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412.8
96		4-{[2-({4-溴-2-[(三氟甲氧基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	523.3
97		N-甲基-4-[(2-({3-(甲硫基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	406.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
98		N-甲基-4-[(2-([4-(甲氧基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	390.4
99		4-((2-[(3-乙基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	388.4
100		N-甲基-4-([2-([4-(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	460.4
101		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	378.4
102		N-甲基-4-([2-([3-(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	460.4
103		N-甲基-4-[(2-([4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	442.4
104		4-((2-[(4-溴-2-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	457.3
105		4-[(2-([5-氯-2-(甲氧基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	424.9
106		N-甲基-4-[(2-([4-(甲氧基)-1,1'-联苯-3-基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	466.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
107		4-({2-[(3-氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	378.4
108		4-{{2-[(3-溴-4-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	523.3

实施例 109

合成(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

步骤 1. 合成 2-溴-5-甲氧基苯并噻唑

在 1 小时中, 将溴(3.6 当量)的氯仿溶液(.75M)逐滴加入 0°C 搅拌过的 5-甲氧基-2-巯基苯并噻唑(1 当量)的氯仿悬液中。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后缓慢将其加入水中, 再搅拌 20 分钟。过滤该混合物以去除乳膏状固体。干燥并蒸发有机相, 留下褐色固体。将褐色固体溶解于醚并过滤。用醚洗涤残留物, 将滤出液和洗涤物混合并蒸发, 色谱分离(己烷与乙酸乙酯 4:1), 产生标题化合物, 为浅黄色固体。MS: MH⁺=244

步骤 2. 合成(4-溴代苯基)(5-甲氧基苯并噻唑-2-基)胺

将含有 2-溴-5-甲氧基苯并噻唑(1 当量)、4-溴苯胺(2 当量)和二异丙基乙胺的混合物于 NMP 中在 220°C 进行微波处理。浓缩得到的混合物, 并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层, 并干燥。在硅胶上纯化产生所需产物。MS: MH⁺=335

步骤 30. 合成 2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-醇

将(4-溴代苯基)(5-甲氧基苯并噻唑-2-基)胺和氢溴酸(48%)的混合物在 150°C 微波处理 6 分钟, 产生所需产物。MS: MH⁺=321

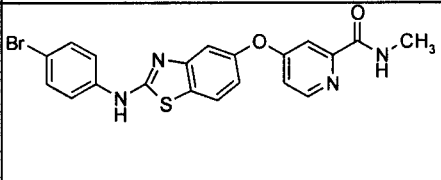
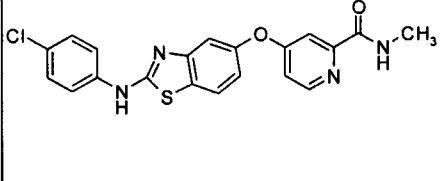
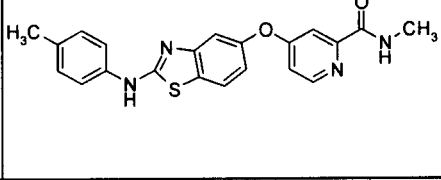
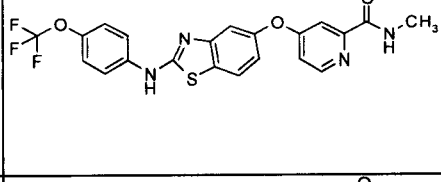
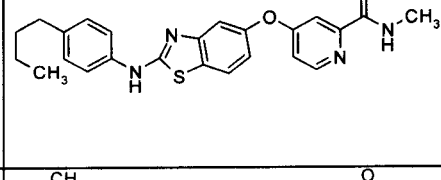
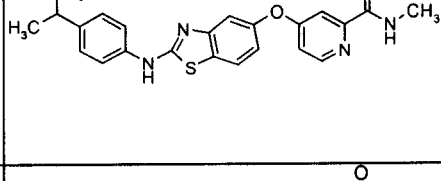
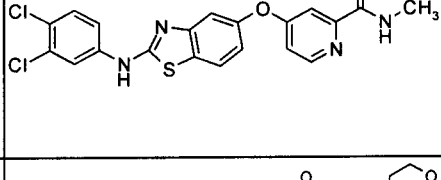
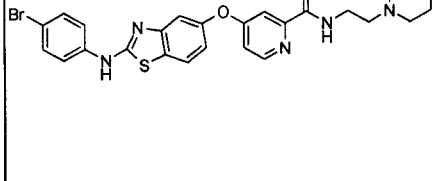
步骤 4. 合成(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺:

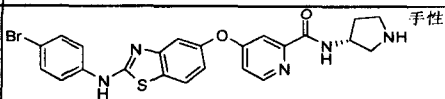
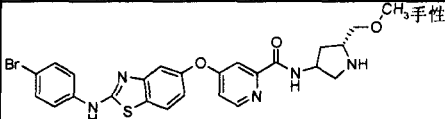
在二甲基甲酰胺中将有 2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-醇(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(4 当量)的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将(4-氯(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入此混合物中, 在 150°C 下微波处

理 6 分钟。然后浓缩反应混合物，并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用盐水洗涤、干燥、过滤、浓缩。在制备型 LC 上纯化，产生所需产物。MS: MH^+ =455。

根据实施例 109 所述的方法合成下表 2 中所示的各实施例 110-119:

表 2

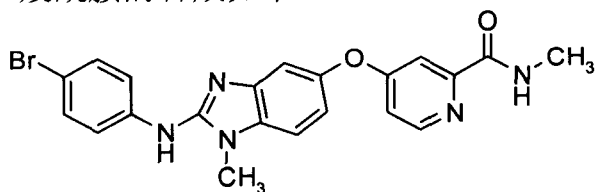
实施例	结构	名称	MH^+
110		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	455
111		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	411.1
112		N-甲基(4-{2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	391.1
113		N-甲基[4-(2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}苯并噻唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	461.1
114		(4-{2-[(4-丁基苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	433.2
115		N-甲基[4-(2-{[4-(甲基乙基)苯基]氨基}苯并噻唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	419.2
116		(4-{2-[(3,4-二氯代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	445
117		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吗啉-4-基乙基)羧酰胺	554.1

实施例	结构	名称	MH ⁺
118		N-((3R) 吡咯烷-3-基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	510
119		N-[(3R, 5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基](4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噻唑-5-基氧})羧酰胺	554.1

实施例 120a

合成 4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

化合物 4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺的合成如下:



步骤 1. 合成 4-{{3-氨基-4-(甲基氨基)苯基}氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺:

用三氟乙酸酐(1 当量)处理 4-[(4-氨基-3-硝基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺(1 当量)的二氯甲烷溶液,在 0℃下搅拌 10 分钟。用 NaHCO₃ 饱和溶液终止混合物的反应。分离有机层,用水、盐水洗涤,干燥并蒸发。MS: MH⁺=385.2。

将苄基三甲基氯化铵(1 当量)和硫酸二甲酯(1.2 当量)加入含有三氟乙酰胺(1 当量)的甲苯、乙腈和氢氧化钠溶液(50%)的混合溶液中。将此两相混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将该混合物溶解在乙酸乙酯中,用水、盐水洗涤,干燥并蒸发。通过柱层析纯化粗产物,具体是用己烷与乙酸乙酯 1:1 洗脱,然后用含有 2%三乙胺的 1:1 己烷与乙酸乙酯洗脱,然后用含有 2%三乙胺的 1:1 己烷与乙酸乙酯洗脱,产生红橙色固体 N-甲基-4-{{4-(甲基氨基)-3-硝基苯基}氧}吡啶-2-羧酰胺。MS: MH⁺=303.1。

用 5%钯碳处理硝基甲基苯胺的甲醇溶液,并在氢气气氛中在室温下搅拌 15 分钟(直到黄色消失)。过滤该混合物,浓缩滤出液,产生 0.36 克二胺 4-[[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。MS: $MH^+=273.3$ 。

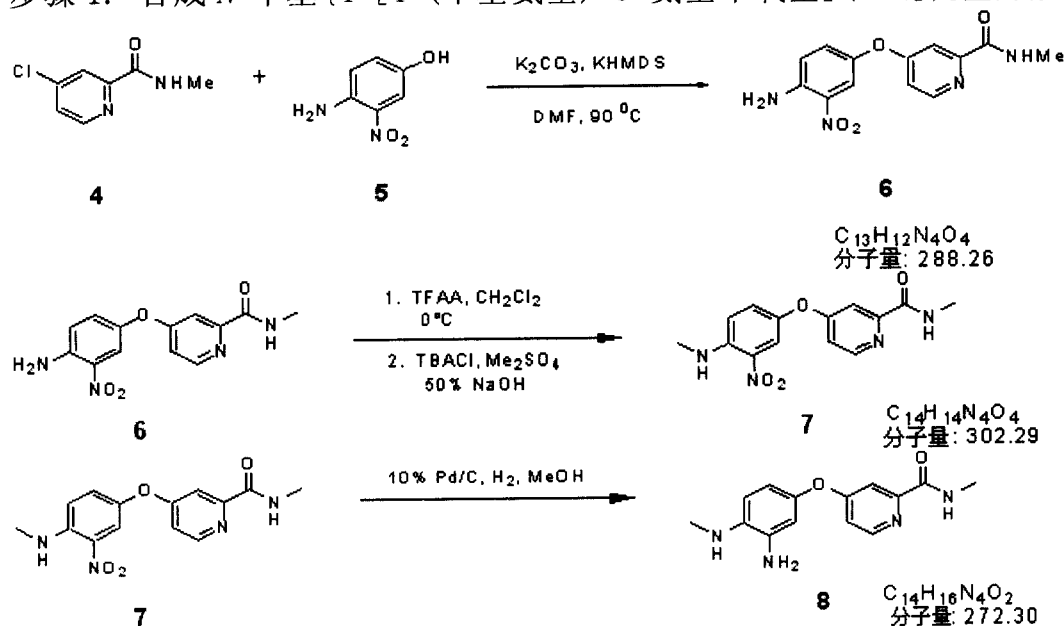
步骤 2. 合成 4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺:

用 4-溴代苯基异硫氰酸酯(1 当量)处理二胺 4-[[3-氨基-4-(甲基氨基)苯基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺(1 当量)的乙醇溶液,在 60°C-65°C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物冷却到室温,加入碘甲烷(1 当量),在 60°C 下搅拌过夜。将该反应冷却到室温,蒸发,溶解在乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤,干燥,减压蒸发。用己烷和乙酸乙酯的梯度溶剂系统以及二氯甲烷和丙酮 1:1 或 5%甲醇的二氯甲烷溶液进行柱层析,产生半白色粉末状产物。MS: $MH^+=452.3$ 。

实施例 120b

4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺的另一种合成

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



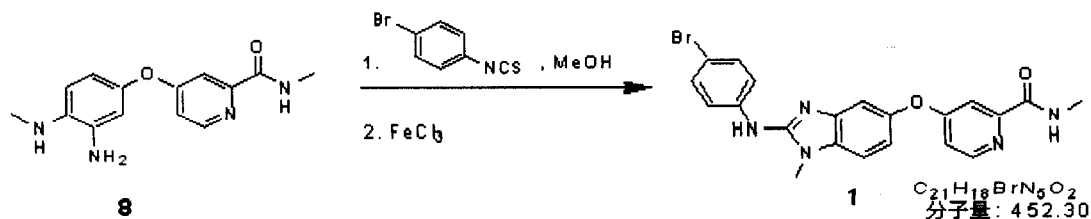
在 DMF (50 毫升) 中将含有 4-氨基-3-硝基酚 5 (1.0 g, 6.4 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾 (2.58 g, 12.8 mmol) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将 (4-氯(2-吡啶基))-*N*-甲基羧酰胺 4 (1.09 g, 6.4 mmol) 和碳酸钾 (0.5 g, 7.6 mmol) 加入此混合物, 在 90°C 搅拌过夜。然后浓缩反应混合物, 并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤 (2×10 毫升)、干燥、过滤、真空浓缩, 产生褐色固体。在硅胶上用含 2% 三乙胺的 50% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化, 产生 1.3 克 (产率 72%) 橙色固体 [4-(4-氨基-3-硝基苯基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。

基-3-硝基苯氧基)(2-吡啶基)]-*N*-甲基羧酰胺 **6**: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.40(d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.99(br s, 1 H), 7.90(d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 7.64(d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 7.17(dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1 H), 6.95(ddd, $J=0.7, 2.5, 5.6$ Hz, 1 H), 6.89(d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 6.18(br s, 2 H), 3.00(d, $J=5.1$ Hz, 3 H); mp 208–210°C dec; LCMSM/z 289.2(MH^+), $t_{\text{R}}=1.92$ 分钟。

向装有机机械搅拌器的 500 毫升三颈圆底烧瓶中加入硝基苯胺 **6**(10.0 g, 34.8 mmol)和 CH_2Cl_2 (175 毫升)。将产生的悬液冷却到 0°C, 在 16 小时中加入 TFAA(9.5 mL, 14.1 g, 67.0 mmol), 同时终止冷却浴。经 TLC 判断, 反应进行完全后, 加入 $^3\text{TBACl}$ (5.2 g, 17.5 mmol)和硫酸二甲酯(6.7 mL, 8.9 g, 70.0 mmol), 然后加入 50% NaOH 水溶液(140 mL)。用冰水浴冷却得到的反应混合物, 在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。然后将反应倾倒在冰水上, 分配并分离得到的相。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 100 mL)萃取水相, 用盐水洗涤(2 $\times$ 100 mL)合并的有机层, 干燥(MgSO_4)并浓缩。通过再结晶(乙醇-水 1:3)纯化粗残留物, 产生 8.36 克(27.7 mmol, 79%)红色细针状 **7**: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.40(dd, $J=0.5, 4.9$ Hz, 1 H), 8.07(br d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 7.98(br s, 1 H), 7.95(d, $J=2.9$ Hz, 1 H), 7.62(dd, $J=0.5, 2.9$ Hz, 1 H), 7.27(ddd, $J=0.5, 2.9, 9.3$ Hz, 1 H), 6.98(dd, $J=2.7, 5.6$ Hz, 1 H), 6.92(d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 3.07(d, $J=5.1$ MHz, 3 H), 3.00(d, $J=5.1$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 164.6, 152.6, 150.0, 144.8, 142.2, 130.6, 118.9, 115.5, 114.2, 109.7, 30.2, 26.4; mp 164–166°C。LCMSM/z 303.4(MH^+), $t_{\text{R}}=2.37$ 分钟。

向硝基苯胺 **7**(5.0 g, 16.5 mmol)的甲醇悬液中通入 N_2 20 分钟, 然后加入 10% Pd/C(0.88 g, 0.8 mmol)。用 H_2 吹扫(purge)该反应, 维持在 H_2 气氛中室温过夜。用 N_2 吹扫该反应, 用硅藻土过滤。用 EtOAc(3 $\times$ 50 mL)洗涤收集的固体, 干燥合并的有机层(MgSO_4)并浓缩, 产生 4.35 克(16.0 mmol, 97%)灰白色固体 **8**: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.30(d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 7.99(br s, 1 H), 7.67(d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.91(dd, $J=2.5, 5.5$ Hz, 1 H), 6.62(d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.53(dd, $J=2.5, 8.5$ Hz, 1 H), 6.44(d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 2.98(d, $J=5.2$ Hz, 3 H), 2.86(s, 3 H); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 164.9, 152.2, 149.6, 146.0, 136.6, 136.3, 114.0, 112.3, 112.0, 110.2, 109.0, 31.6, 26.5; mp 153–156°C dec.; LCMSM/z 273.3(MH^+), $t_{\text{R}}=1.66$ 分钟。

步骤 2. 合成(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基}苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-*N*-甲基羧酰胺:



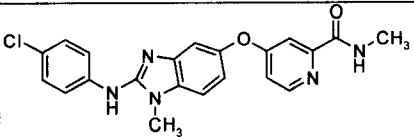
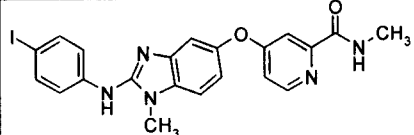
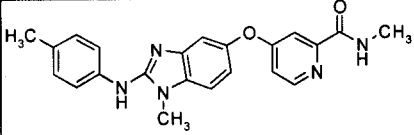
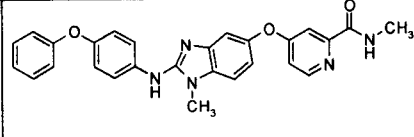
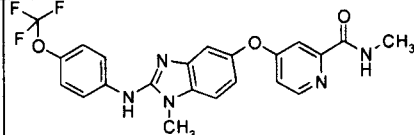
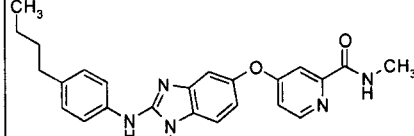
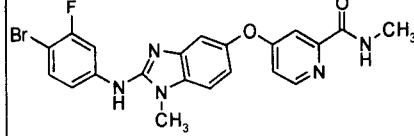
向 250 mL 圆底烧瓶中装入 4-溴代苯基异硫氰酸酯(2.17 g, 10.1 mmol)、二胺 **8**(2.74 g, 10.1 mmol)和 MeOH(40 mL), 使该反应保持室温过夜。加入氯化铁(2.43 g, 15 mmol), 将得到的红色反应混合物搅拌过夜。用 EtOAc(100 mL)和水(100 mL)分配该反应物, 通过硅藻土过滤。分离层, 用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相(pH=7)。用 EtOAc(100 mL)萃取得到的水相, 通过硅藻土过滤该混合物。分离这些相, 再次萃取水相并过滤。用盐水(250 mL)洗涤合并有机层, 干燥($MgSO_4$)并浓缩, 产生褐色固体。通过在热甲苯中研磨来纯化粗残留物, 产生 2.22 克(4.95 mmol, 49%)棕褐色固体 **1**: 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38(d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07(br d, $J=4.7$ Hz, 1 H), 7.61(d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.44(app dd, $J=8.8, 20.6$ Hz, 4 H), 7.05(m, 3 H), 6.78(dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1 H), 3.51(s, 3 H), 3.00(d, $J=5.2$ Hz, 3 H); mp 251–254°C dec.; LCMSM/z 452.2(MH^+), $t_R=2.17$ 分钟。

实施例 121–384

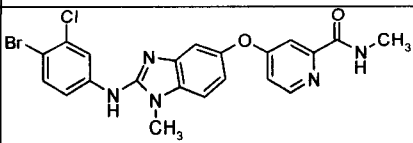
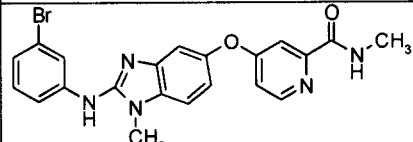
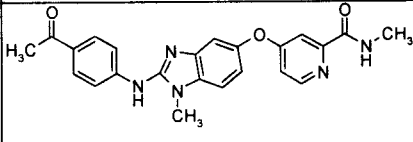
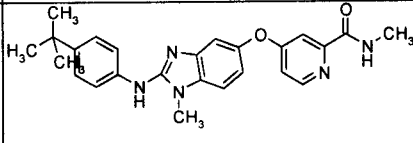
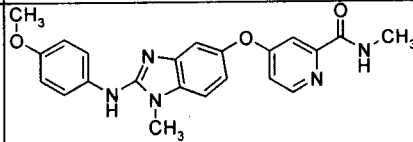
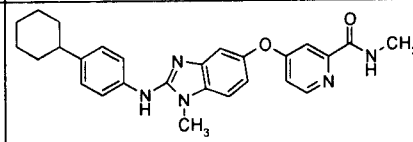
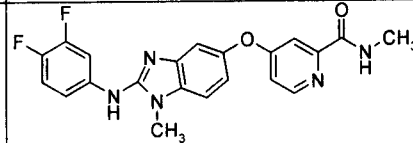
通过实施例 120a 所述的方法制备下表 3 中所示的化合物(实施例 121–384)。

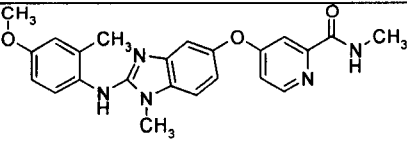
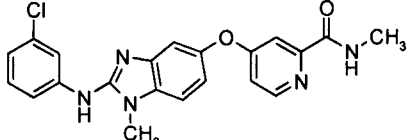
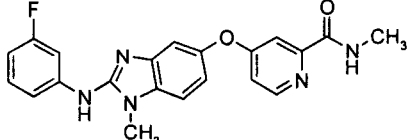
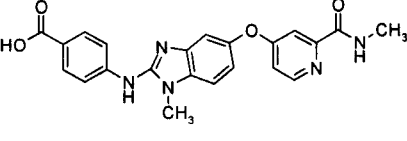
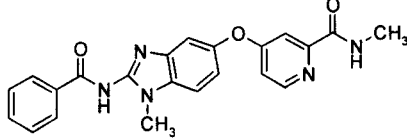
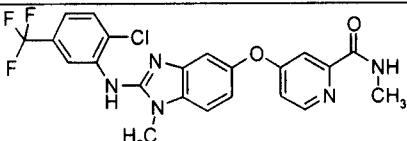
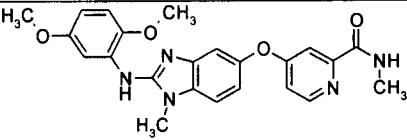
表 3

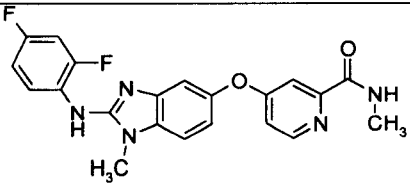
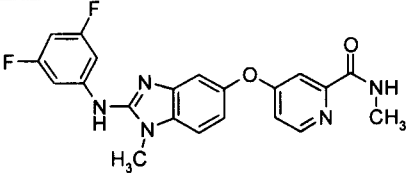
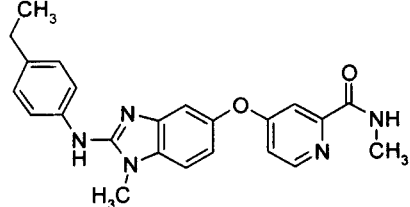
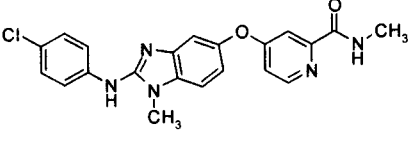
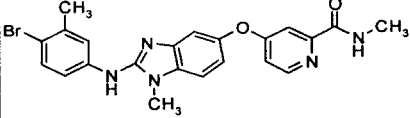
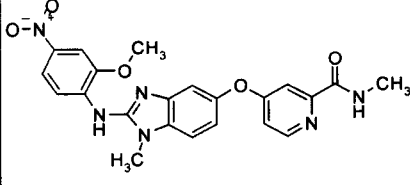
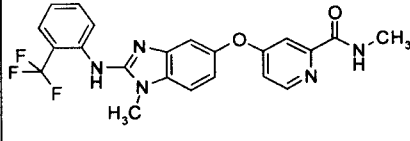
实施例	结构	名称	MH^+
121		4-[(2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	476.1
122		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([4-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	442
123		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基}氧)(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺	452.0

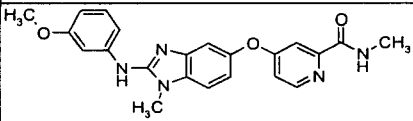
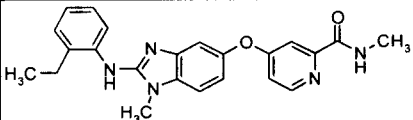
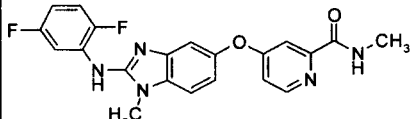
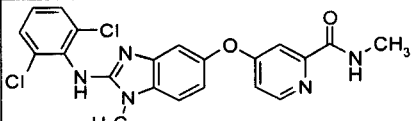
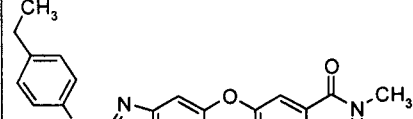
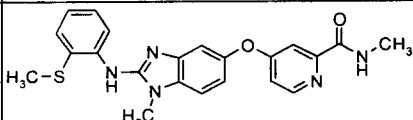
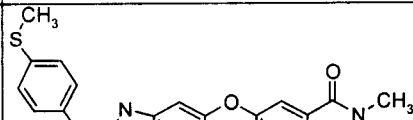
实施例	结构	名称	MH ⁺
124		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	408.1
125		(4-{2-[(4-碘代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	500.1
126		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	388.2
127		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(4-苯氧基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	466.2
128		N-甲基[4-(1-甲基-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	458.2
129		(4-{2-[(4-丁基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	430.2
130		(4-{2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	470.1

实施例	结构	名称	MH ⁺
131		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(4-硝基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	419.2
132		N-甲基[4-(1-甲基-2-{[4-(甲基乙基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	416.3
133		(4-{2-[(3,4-二氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	442.1
134		(4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	466.1
135		(4-{2-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	402.2
136		(4-{2-[(3-氯-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	426.1
137		4-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)]苯并咪唑-2-基}氨基)苯甲酸甲酯	432.2

实施例	结构	名称	MH ⁺
138		(4-{2-[(4-溴-3-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	486.0
139		(4-{2-[(3-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	452.1
140		(4-{2-[(4-乙酰基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	416.2
141		[4-(2-{[4-(叔丁基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	430.2
142		(4-{2-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	404.2
143		(4-{2-[(4-环己基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	456.2
144		(4-{2-[(3,4-二氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	410.2

实施例	结构	名称	MH ⁺
145		(4-{2-[(4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	418.2
146		(4-{2-[(3-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	408.1
147		(4-{2-[(3-氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	392.2
148		4-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)]苯并咪唑-2-基}氨基)苯甲酸	418.2
149		N-甲基{4-[1-甲基-2-(苯基羰基氨基)苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基)}羧酰胺	402.2
150		[4-(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	476.1
151		(4-{2-[(2,5-二甲氧基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	434.2

实施例	结构	名称	MH ⁺
152		(4-{2-[(2,4-二氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	410.2
153		(4-{2-[(3,5-二氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	410.2
154		(4-{2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	402.2
155		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	408.1
156		(4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	466.1
157		(4-{2-[(2-甲氧基-4-硝基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	448.4
158		N-甲基[4-(1-甲基-2-[[2-(三氟甲基)苯基]氨基]苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	441.4

实施例	结构	名称	MH+
159		(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	403.4
160		(4-{2-[(2-乙基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	401.4
161		(4-{2-[(2,5-二氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	409.3
162		(4-{2-[(2,6-二氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	442.3
163		(4-{2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	388.2
164		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(2-甲硫基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	420.1
165		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(4-甲硫基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	420.1

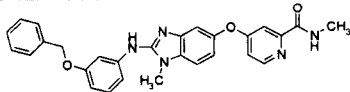
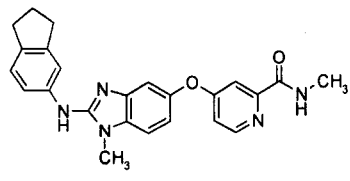
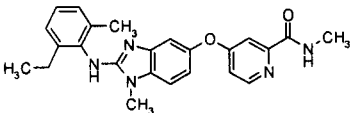
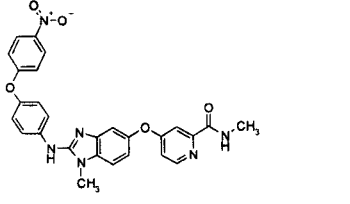
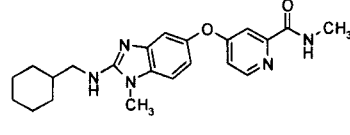
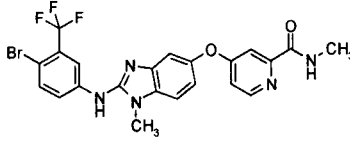
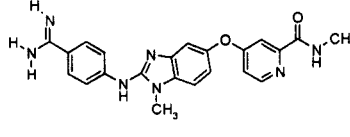
实施例	结构	名称	MH ⁺
166		N-甲基[4-(1-甲基-2-[[2-(三氟甲氧基)苯基]氨基]苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	458.1
167		[4-(2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺	460.1
168		(4-{2-[(4-氰基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	399.1
169		N-甲基[4-(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	442.1
170		N-甲基[4-(1-甲基-2-[[2-(甲基乙基)苯基]氨基]苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	416.2
171		(4-{2-[(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	468.2
172		N-甲基(4-{1-甲基-2-[(2-苯基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	450.2

实施例	结构	名称	MH+
173		(4-{2-[(3-乙基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	402.2
174		(4-{2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	392.1
175		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-乙基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	466.1
176		(4-{2-[(4-氨基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	389.2
177 (合成如 实施例 1)		N-甲基[4-(1-甲基-2-{[4-(甲基氨基)苯基]氨基}苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺	403.2
178(合 成如实 施例1)		[4-(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	417.2
179		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[5-甲基-2-(甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	418.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
180		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	434.5
181		4-[(2-[(2,6-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	410.4
182		4-[(2-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	510.4
183		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[4-(甲氧基)-1,1'-联苯-3-基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	480.5
184		4-[(2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402.5
185		4-[(2-[(2-氯-5-硝基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453.9
186		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[4-(甲氧基)-2-硝基苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	449.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
187		4-[(2-({4-氯-2-(三氟甲基)苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	476.9
188		4-[(2-({3-氯-2-甲基苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
189		4-[(2-({4-氟代苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	392.4
190		4-[(2-({2,3-二甲基苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402.5
191		4-[(2-({5-氯-2-(甲氧基)苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	438.9
192		N-甲基-4-[(1-甲基-2-({4-(1,3-噁唑-5-基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	441.5
193		4-[(2-({2-(乙氧基)苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.5

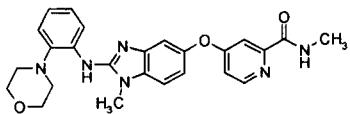
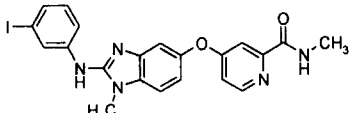
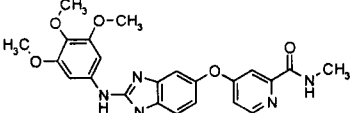
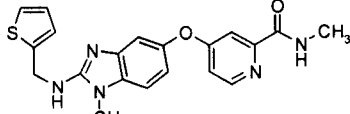
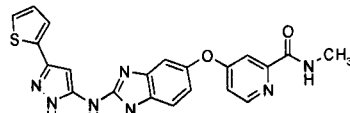
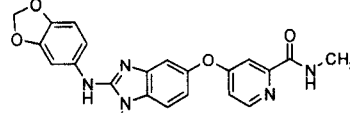
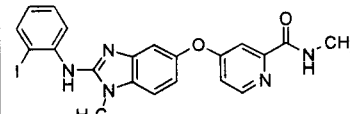
实施例	结构	名称	MH ⁺
194		4-({2-[(2-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453.3
195		4-({2-[(环己基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	380.5
196		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(3-硝基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	419.4
197		4-({2-[(3-氰基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	399.4
198		N-甲基-4-[(1-甲基-2-({4-(1H-吡啶-1-基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	440.5
199		4-({2-[(2-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.9
200		4-({2-[(环丙基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	338.4
201		4-[(2-({4-(乙氧基)苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
202		N-甲基-4-{{[1-甲基-2-({3-[(苯甲基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	480.5
203		4-{{2-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	414.5
204		4-{{2-[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5
205		N-甲基-4-{{[1-甲基-2-({4-[(4-硝基苯基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	511.5
206		4-{{2-[(环己基甲基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	394.5
207		4-[[2-{{4-溴-3-(三氟甲基)苯基}氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	521.3
208		4-{{2-({4-[(Z)-氨基(亚氨基)甲基]苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5

实施例	结构	名称	MH+
209		4-((2-[(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-咪唑-6-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	457.5
210		4-[(2-([4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.4
211		4-((2-(环庚基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	394.5
212		4-((2-[(3-乙酰基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5
213		4-((2-(双环[2.2.1]庚-2-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	392.5
214		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	472.4
215		4-[(2-([4-(1-羟基乙基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
216		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	395.5
217		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	425.5
218		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧]吡啶-2-羧酰胺	423.5
219		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧]吡啶-2-羧酰胺	409.5
220		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	411.5
221		4-[(2-[[2,4-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	434.5
222		1,1-二甲基乙基 3-[[1-甲基-5-((2-[(甲基氨基)羰基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]苯甲酸酯	474.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
223		3-({[1-甲基-5-({2-[(甲基氨基)羰基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-基}氨基]苯甲酸	418.4
224		4-({2-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	393.4
225		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	455.5
226		N-甲基-4-[(1-甲基-2-({2-[(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧)]吡啶-2-羧酰胺	469.6
227		4-({2-[(4-氯-1H-吲唑-3-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	448.9
228		N-甲基-4-({1-甲基-2-({4-(甲氧基)苯基}甲基)氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	418.5
229		4-({2-[(2,3-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	410.4

实施例	结构	名称	MH+
230		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2-吗啉-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	459.5
231		4-((2-[(3-碘代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.3
232		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3,4,5-三(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧]吡啶-2-羧酰胺	464.5
233		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(噻吩-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	394.5
234		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	446.5
235		4-[[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.4
236		4-((2-[(2-碘代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.3

实施例	结构	名称	MH+
237		4-((2-[(2,6-二乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.5
238		4-[(2-([3-(1-羟基乙基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.5
239		4-[(2-([4-(1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440.5
240		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([2-(苯氧基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	466.5
241		4-[(2-([3,4-双(甲氧基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	434.5
242		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([2-(2,2,2-三氟甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	527.5
243		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(三环[3.3.1.1.1~3,7~]癸-1-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	446.6

实施例	结构	名称	MH+
244		4-((2-[1,1'-双(环己基)-2-基氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.6
245		4-([2-([[(1S,5S)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-基]甲基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	434.6
246		N-甲基-4-([1-甲基-2-(三环[3.3.1.1.1~3,7~]癸-1-基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	432.5
247		N-甲基-4-([1-甲基-2-[(3-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	388.4
248		4-([2-([5-氟-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	458.5
249		N-甲基-4-([1-甲基-2-[(5-苯基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	440.5
250		4-([2-([4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.6

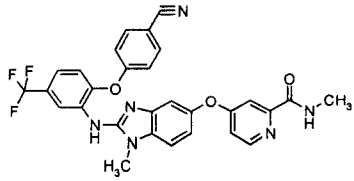
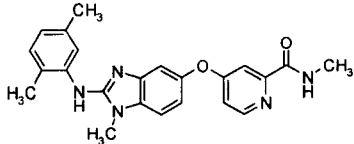
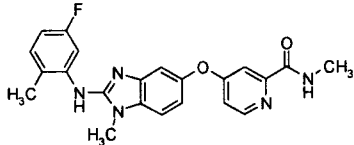
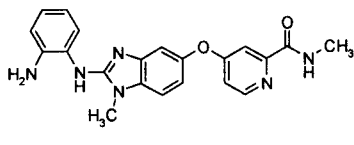
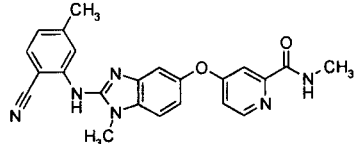
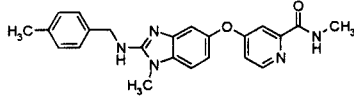
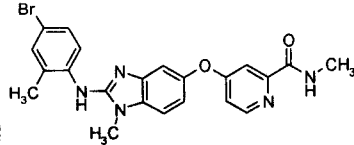
实施例	结构	名称	MH+
251		4-((2-[(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	443.4
252		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	429.4
253		4-((2-[(4-溴代苯基)(甲基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	467.3
254		N-甲基-4-[[1-甲基-2-(萘-2-基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	424.5
255		1-甲基-5-((2-[(甲基氨基)羰基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-基氨基甲酸乙酯	370.4
256		4-[(2-([3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.5
257		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	388.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
258		4-((2-[(2,6-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402.5
259		4-[[2-((2-[(二氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440.4
260		4-[(2-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.5
261		N-甲基-4-((1-甲基-2-[甲基(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	402.5
262		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(甲硫基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	420.5
263		4-[[2-((4-氰基-2-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.4
264		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-{1-[(苯甲基)氨基]乙基}苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	507.6

实施例	结构	名称	MH ⁺
265		4-([2-(1H-吲哚-5-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	413.5
266		N-甲基-4-([1-甲基-2-(苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	374.4
267		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([2-(苯基羰基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	478.5
268		4-([2-([4-溴-2-(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.3
269		4-([2-([2,4-二溴-6-氟苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	550.2
270		4-([2-(1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
271		4-([2-(异喹啉-1-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	425.5

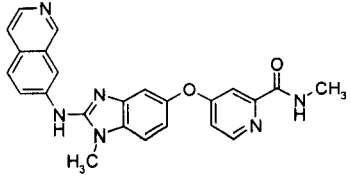
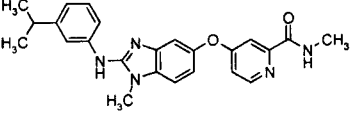
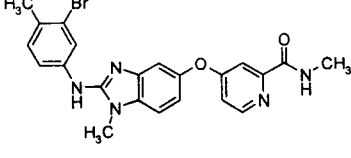
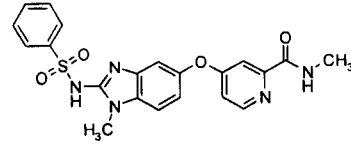
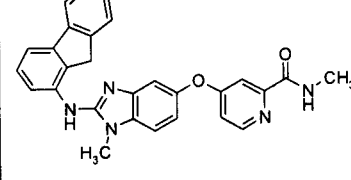
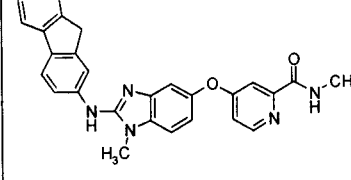
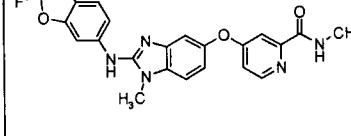
实施例	结构	名称	MH+
272		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[2-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	440.5
273		4-{[2-(1H-吲哚-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	413.5
274		4-{[1-甲基-5-({2-[(甲基羧基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}氨基)-3-[(三氟甲基)氧]苯甲酸甲酯	516.4
275		4-({2-[(2-氰基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	399.4
276		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[2-(苯硫基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	482.6
277		4-[(2-{[2-[(4-氯代苯基)氧]-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	569.0

实施例	结构	名称	MH+
278		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[2-[(4-甲基苯基)氧]-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	548.5
279		4-[(2-{[4-氯代苯基]氨基}-1,7-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
280		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.5
281		4-[(2-{[3-环己基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	456.6
282		4-[(2-{[2,5-二氯代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	443.3
283		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[2-{[2-(甲氧基)苯基]氧}-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	564.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
284		4-[(2-{[2-[(4-氰基苯基)氧]-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	559.5
285		4-[(2-{[2-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402.5
286		4-[(2-{[2-[(5-氟-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.4
287		4-[(2-{[2-[(2-氨基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	389.4
288		4-[(2-{[2-[(2-氰基-5-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	413.5
289		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-甲基苯基)甲基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧吡啶-2-羧酰胺	402.5
290		4-[(2-{[2-[(4-溴-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	467.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
291		4-((2-[(5-溴-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	467.3
292		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-甲基-1,1'-联苯-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	464.5
293		4-((2-[(5-氯-2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	426.8
294		4-[(2-[[5-环己基-2-(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	486.6
295		4-((2-[(4-溴-2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	471.3
296		4-((2-[(2-氨基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	403.5
297		N-甲基-4-([1-甲基-2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	428.5

实施例	结构	名称	MH+
298		N- 甲 基 -4-[(1- 甲 基 -2-[[4-(甲基磺酰基) 苯基] 氨基]-1H- 苯并咪唑-5-基) 氧]吡啶-2-羧酰胺	452.5
299		N- 甲 基 -4-{[1- 甲 基 -2-({3-[(三氟甲基) 硫] 苯 基} 氨基)-1H- 苯并咪唑-5- 基] 氧} 吡啶-2-羧酰胺	474.5
300		N- 甲 基 -4-{[1- 甲 基 -2-({4-[(三氟甲基) 硫] 苯 基} 氨基)-1H- 苯并咪唑-5- 基] 氧} 吡啶-2-羧酰胺	474.5
301		4-{{2-(1,1'- 联 苯 -3- 基 氨 基)-1- 甲 基-1H- 苯并咪唑 -5-基] 氧}-N- 甲 基吡啶-2- 羧酰胺	450.5
302		4-({2-[(2-氯-4- 甲 基 苯 基) 氨基]-1- 甲 基-1H- 苯并咪唑 -5-基} 氧)-N- 甲 基吡啶-2- 羧酰胺	422.9
303		4-[(2-{{2- 溴 -4-(1- 甲 基 乙 基) 苯 基} 氨基}-1- 甲 基-1H- 苯并咪唑-5-基) 氧]-N- 甲 基 吡啶-2-羧酰胺	495.4
304		4-({2-[(3- 乙 炔 基 苯 基) 氨 基]-1- 甲 基-1H- 苯并咪唑 -5-基} 氧)-N- 甲 基吡啶-2- 羧酰胺	398.4

实施例	结构	名称	MH+
305		4-([2-(异喹啉-7-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	425.5
306		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	416.5
307		4-([2-[(3-溴-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	467.3
308		N-甲基-4-([1-甲基-2-[(苯基磺酰基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	438.5
309		4-([2-(9H-芴-1-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.5
310		4-([2-(9H-芴-2-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.5
311		4-([2-[(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.4

实施例	结构	名称	MH+
312		N-甲基-4-([1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	458.4
313		N-甲基-4-([1-甲基-2-[(1-甲基-2-甲基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	340.4
314		N-甲基-4-([1-甲基-2-[(2-苯乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	402.5
315		4-({2-[(3-环庚基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	470.6
316		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(苯甲基)磺酰基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	452.5
317		4-({2-[(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	415.5
318		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([1-(3-吡啶-4-基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	548.6

实施例	结构	名称	MH+
319		4-((2-[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
320		4-[[2-(环戊基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	366.4
321(合成如实施例1)		4-[(2-[[4-(二乙基氨基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	445.5
322		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(4-甲基苯基)乙基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	416.5
323		4-[(2-[[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	521.3
324		4-((2-[(4-氯-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
325		4-[(2-[[3-(二乙基氨基)丙基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	411.5

实施例	结构	名称	MH+
326		4-((2-[(4-溴-2-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	487.8
327		4-((2-[(3,5-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	402.5
328		4-((2-[(环丙基甲基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	352.4
329		4-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	432.4
330		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[4-(苯氧基)吡啶-3-基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	467.5
331		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-吡啶-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	451.5
332		4-((2-[(2-氯-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	426.8

实施例	结构	名称	MH ⁺
333		4-((2-[(4-氟-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.4
334		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2,4,5-三甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	416.5
335		4-[(2-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	476.9
336		4-((2-[(5-氯-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
337		4-((2-[(4-氯-2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	426.8
338		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基丙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	430.5
339		4-((2-[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.4

实施例	结构	名称	MH+
340		4-((2-[(4-氯-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	422.9
341		4-([2-((3-溴-4-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.3
342		4-([2-((3-氯-4-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	492.9
343		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-吡啶-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	451.5
344		4-([2-((3-氯-4-((三氟甲基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	476.9
345		4-((2-[(4-氯-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	426.8
346		4-((2-[(2-溴-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	467.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
347		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2,3,5-三氟代苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	428.4
348		4-((2-[(2,4-二溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	532.2
349		4-((2-[(2-氯-5-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	426.8
350		4-[[2-((3-氯-4-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	508.9
351		4-((2-[(3-氯-1H-吲哚-6-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	447.9
352		4-[(2-([3,5-双(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	486.6
353		4-[(2-([5-(1,1-二甲基乙基)-2-(甲氧基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.5

实施例	结构	名称	MH+
354		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)-5-(1-甲基-1-苯基乙基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	522.6
355		4-[(2-[[4-氯-2,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	468.9
356		4-[[2-((4-氟-2-[(1-甲基乙基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	450.5
357		N-甲基-4-[[1-甲基-2-((3-[(1-甲基乙基)氧]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	432.5
358(合成如实施例769)		4-((2-[(3-呋喃-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	440.5
359		4-[(2-[[4-氯-5-甲氧基]苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	452.9
360		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)-5-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	430.5

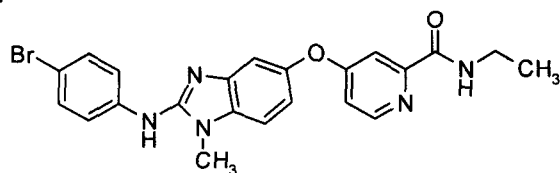
实施例	结构	名称	MH ⁺
361		4-[(2-{[2,5-双(1,1-二甲乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	486.6
362		4-[(2-{[5-氯-2-[(二氟甲基)氧]苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	474.9
363		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-[(苯甲基)氧]苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	480.5
364		4-[(2-{[2-[(环己基(甲基)氨基]甲基]苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.6
365		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	444.5
366		4-[(2-{[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.4
367		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	395.4

实施例	结构	名称	MH+
368		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-甲基环己基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	394.4
369		4-((2-[(环庚基甲基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.5
370		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3,3,5-三甲基环己基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	422.5
371		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(2-甲基环己基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	394.4

实施例 372

合成 4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺

化合物 4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺的合成如下:



步骤 1. 合成 4-氯代吡啶-2-羧酸叔丁酯:

将 4-氯代吡啶-2-碳酰氯(1 当量)悬浮于无水四氢呋喃中。然后,在氮气下搅拌该反应时,将 2 当量 1M 叔丁醇钾溶液缓慢地逐滴加入反应。3-4 小时后,或直到经 HPLC 测定该反应进行完全时,减压蒸发该反应,用乙酸乙酯稀释。用水然后是盐水

洗涤有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸发有机抽提物，产生黄色油状叔丁酯。MS：MH⁺=214.0。

步骤 2. 合成 4-(4-氨基-3-硝基苯氧基)吡啶-2-羧酸叔丁酯：

将无水白色固体粉末状 KHMDs (2 当量) 悬浮于二甲基甲酰胺溶液中。在惰性气氛下将红色晶体 4-氨基-3-硝基酚 (1 当量) 加入快速搅拌的溶液中，将该非均匀溶液搅拌 2 小时。然后逐滴加入 4-氯代吡啶-2-羧酸叔丁酯 (1 当量) 的二甲基甲酰胺溶液。将无水粉末状碳酸钾 (1.2 当量) 加入该反应作为除酸剂。将该紫色粘性混合物加热到 80°C 12-15 小时，直到经 HPLC 测定反应已进行完全。减压蒸发该反应，用过量乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层，用水然后是盐水洗涤 4 次。无水硫酸钠干燥有机层，减压蒸发。用快速硅胶层析纯化粗产物，所用洗脱剂是己烷与乙酸乙酯 1:1 混合物，得到所需产物。MS：MH⁺=332。

步骤 3. 合成 4-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯：

在氮气下，将三氟乙酸酐 (1 当量) 缓慢地逐滴加入上述胺的无水二氯甲烷溶液中。10-15 分钟后或直到经 HPLC 测定该反应进行完全时，用过量的饱和碳酸氢钠水溶液终止反应。用二氯甲烷从水层中萃取产物，用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥萃取物，减压蒸发，产生黄色固体的标题产物。MS：MH⁺=428。

步骤 4. 合成 4-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯：

在氮气下，在 20°C 下搅拌 4-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯 (1 当量) 和碳酸钠 (4 当量) 的二甲基甲酰胺溶液 30 分钟，然后将 2 当量碘代甲烷 (2 当量) 缓慢地逐滴加入该反应。2-3 小时后或直到经 HPLC 测定该反应进行完全时，减压蒸发该反应。用乙酸乙酯稀释该粗混合物，用水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层，减压蒸发，产生橙色固体的标题产物。MS：MH⁺=442。

步骤 5. 合成 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯：

室温下搅拌 4-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯的乙醇溶液。将 1N 氢氧化钠缓慢地滴入该反应，直到经 HPLC 测定该转化已进行完全。在降低的条件下蒸发该反应，然后用乙酸乙酯萃取，用氯化铵饱和水溶液洗涤，然后用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥该有机萃取物，减压蒸发，产生橙色固体产物。MS：MH⁺=346。

步骤 6. 合成 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯：

室温下搅拌 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)和 10%钨碳(0.1 当量)的甲醇溶液,用氮气吹洗。将氢气吹入反应 1-2 小时或直到经 HPLC 测定该反应进行完全时。将氮气吹入该反应 15 分钟,然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量甲醇洗涤硅藻土垫,然后减压浓缩,产生淡黄色固体产物。MS: $MH^+=316$ 。

步骤 7. 合成 4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸叔丁酯:

在氮气下,在 20℃下搅拌步骤 6 的二胺(1 当量)和 4-溴代苯基异硫氰酸酯(1 当量)的无水四氢呋喃溶液 2-3 小时或当 HPLC 测定反应进行完全时。用 3 当量 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐处理该溶液。在氮气下,将搅拌的溶液加热到 50℃ 2-3 小时或直到经 HPLC 测定该反应进行完全。减压蒸发该反应,然后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取水层。用水和盐水洗涤合并有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,然后减压蒸发。用反相高压液相色谱纯化粗产物,冻干后产生褐色粉末状产物。MS: $MH^+=495$ 。

步骤 8. 合成 4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

在室温下,用两滴水处理步骤 7 的产物的三氟乙酸溶液 3-4 小时或直到经 HPLC 测定该反应进行完全。减压蒸发该反应,以定量产率产生红橙色油状产物。MS: $MH^+=439$ 。

步骤 9. 合成 4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺:

用 *O*-苯并三唑-1-基 *N,N,N',N'*-四甲基六氟磷酸脲(2 当量)、过量的二异丙基乙胺和乙胺(1 当量)处理上述产物(1 当量)的无水四氢呋喃溶液(0.5 毫升)。在氮气下搅拌该反应 12-15 小时。减压蒸发该反应,用乙酸乙酯稀释。用水洗涤乙酸乙酯层一次,然后减压蒸发。用反相高压液相色谱纯化粗产物,冻干后作为 TFA 盐回收。MS: $MH^+=466$ 。

实施例 373-447

通过实施例 372 所述的方法制备下表 4 中所示的化合物(实施例 373-447)。

表 4

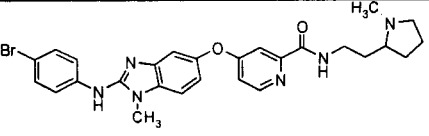
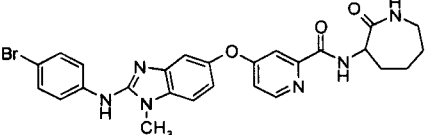
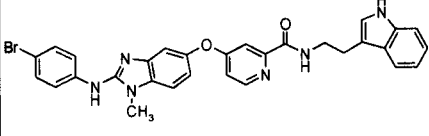
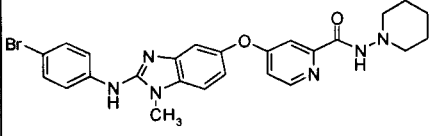
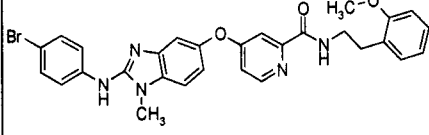
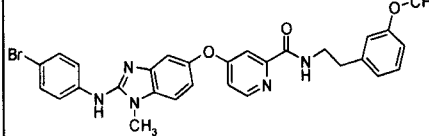
实施例	结构	名称	MH+
373		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	482
374		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	466
375		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-羧酰胺	521
376		N-(4-溴代苯基)-1-甲基-5-[[2-(吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基]氧}-1H-苯并咪唑-2-胺	492
377		(3R)-3-(甲氧基)-4-[(4-[(2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-基)羰基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯	599
378		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	509

实施例	结构	名称	MH+
379		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)吡啶-2-羧酰胺	522
380		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	551
381		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(哌啶-4-基甲基)吡啶-2-羧酰胺	535
382		5-((2-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-4-基}氧)-N-(4-溴代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	507
383		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[1-(二苯基甲基)吡咯丁-3-基]吡啶-2-羧酰胺	659
384		N-((3S) 吡咯烷-3-基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	507.0
385		N-(2-氨基乙基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	481.0

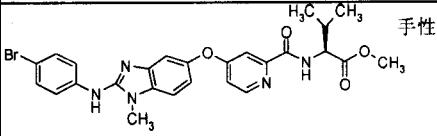
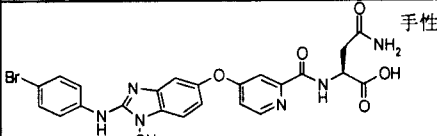
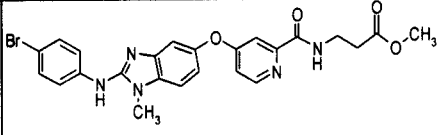
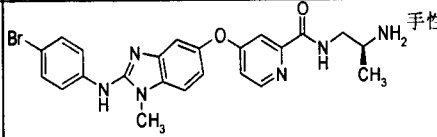
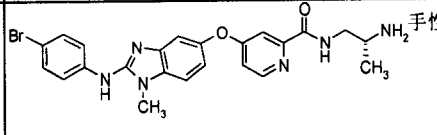
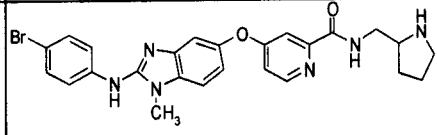
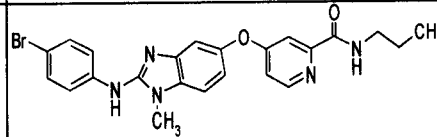
实施例	结构	名称	MH ⁺
386		N-((3R) 吡咯烷-3-基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	507.0
387		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺	549.1
388		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(氧戊环-2-基甲基)羧酰胺	522.0
389		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺	535.1
390		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(1,3-噻唑-2-基)羧酰胺	521.0
391		3-氨基吡咯烷基 4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基)酮	507.0
392		N-[(3R,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基](4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	551.1

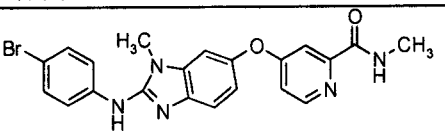
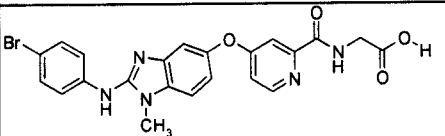
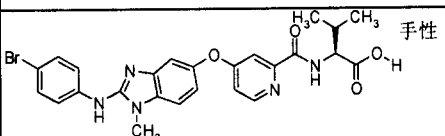
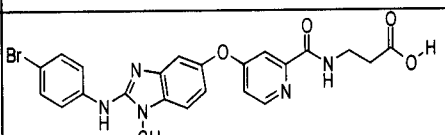
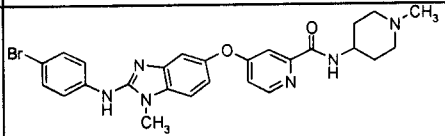
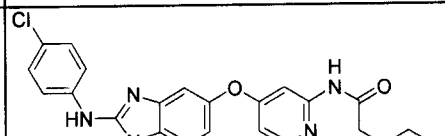
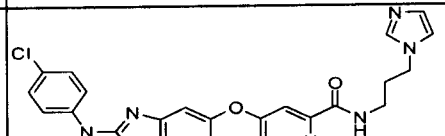
实施例	结构	名称	MH+
393		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]羧酰胺	549.2
394		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(3-哌啶基)羧酰胺	521.0
395		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(3-咪唑基丙基)羧酰胺	546.4
396		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[3-(2-氧代吡咯烷基)丙基]羧酰胺	563.4
397		4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酰胺	438.1
398		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(甲基乙基)羧酰胺	480.3
399		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(4-羟基环己基)羧酰胺	536.4

实施例	结构	名称	MH+
400		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-甲氧基乙基)羧酰胺	496.3
401		N-(2 h-苯并[d]1,3-间二氧杂环戊烯-5-基甲基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	572.4
402		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(4-吡啶基甲基)羧酰胺	529.3
403		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-(4-吡啶基)乙基)羧酰胺	543.4
404		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[3-(4-甲基哌嗪基)丙基]羧酰胺	578.5
405		4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基)4-(2-氧乙基)哌嗪基酮	551.4
406		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-咪唑-4-基乙基)羧酰胺	532.4

实施例	结构	名称	MH+
407		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]羧酰胺	549.1
408		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-氧代氮杂全氢莨-3-基)羧酰胺 ((4-{2-[(4-bromophenyl)amino]-1-methylbenzimidazol-5-yloxy}(2-pyridyl))-N-(2-oxoazaperhydro-epin-3-yl)carboxamide)	549.1
409		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吲哚-3-基乙基)羧酰胺	581.4
410		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-哌啶基羧酰胺	521.1
411		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]羧酰胺	572.1
412		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]羧酰胺	572.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
413		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]羧酰胺	572.4
414		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(4-甲基哌嗪基)羧酰胺	536.1
415		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-(4-哌啶基)乙基)羧酰胺	549.4
416		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(苯基氨基)乙基]羧酰胺	557.4
417		N-{2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羰基氨基]乙基}乙酰胺	523.4
418		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(2-氧代咪唑烷基)乙基]羧酰胺	550.4
419		2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羰基氨基]乙酸甲酯	510.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
420		(2S)-2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羰基氨基]-3-甲基丁酸甲酯	552.4
421		(2S)-2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羰基氨基]-3-氨基甲酰基丙酸	553.3
422		3-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羰基氨基]丙酸甲酯	524.3
423		N-((2S)-2-氨基丙基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	495.3
424		N-((2R)-2-氨基丙基)(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	495.3
425		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(吡咯烷-2-基甲基)羧酰胺	521.4
426		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-丙基羧酰胺	480.3

实施例	结构	名称	MH+
427		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	452.1
428		2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羧基氨基]乙酸	496.3 1
429		(2S)-2-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧基氨基]-3-甲基丁酸	538.1
430		3-[(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羧基氨基]丙酸	510.1
431		(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(1-甲基(4-哌啶基))羧酰胺	535.1
432		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(3-甲氧基丙基)羧酰胺	466.1
433		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(3-咪唑基丙基)羧酰胺	502.1

实施例	结构	名称	MH ⁺
434		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吗啉-4-基乙基)羧酰胺	507.2
435		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺	505.2
436		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(3-吗啉-4-基丙基)羧酰胺	521.2
437		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[3-(2-氧代吡咯烷基)丙基]羧酰胺	519.2
438		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]羧酰胺	505.2
439		N-((3R) 吡咯烷-3-基)(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	463.2
440		N-{2-[(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-2-吡啶基)羰基氨基]乙基}乙酰胺	479.2

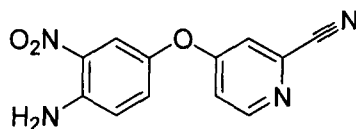
实施例	结构	名称	MH+
441		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-咪唑-4-基乙基)羧酰胺	488.2
442		(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]羧酰胺	505.2
443		N-[(3R,5R)-5-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基](4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	507.2
444		(2S)-2-[(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧基氨基]丙酸	466.1
445		N-(2,3-二羟丙基)(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	468.1
446		N-((3S)吡咯烷-3-基)(4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))羧酰胺	463.2
447(合成如实施例120a)		(4-{2-[(2-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺	404.1

实施例	结构	名称	MH ⁺
448(合成如实施例483)		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	595.7
448(合成如实施例483)		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	566.7

实施例 450

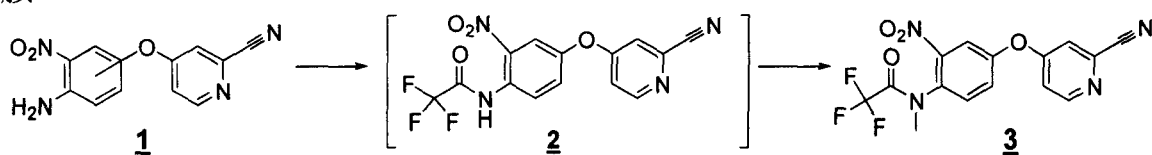
制备(4-氯-苯基)-{5-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-吡啶-4-基氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}-胺)

步骤 1. 合成 4-(4-氨基-3-硝基-苯氧基)=吡啶-2-腈:



真空下加热干燥碳酸钾(9.00 克), 在氮气下冷却到室温。加入 4-氨基-3-硝基酚(3.355 克)、4-氯-2-氰基吡啶(3.00 克)和 DMSO(30 毫升, 无水)。随着将该体系加热到 103℃, 在氮气下搅拌该体系, 保持此温度 1 小时。然后让该反应冷却到室温, 倾倒在冰/H₂O(500 毫升)上, 收集沉淀, 洗涤(H₂O), 溶解(EtOAc), 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 剥离出(strip)固体。将其悬浮于 Et₂O, 收集, 空气干燥得到 4.1015 克(73.5%), 收集第二产物(0.5467 克, 10%)。M/z=257(M+1)。

步骤 2. 合成 N-[4-(2-氰基-吡啶-4-基氧)-2-硝基-苯基]-2,2,2-三氟-N-甲基-乙酰胺:

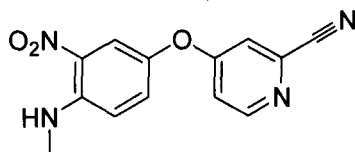


真空下加热干燥碳酸钾碳酸钾(1.6 克), 冷却到室温, 在氮气下悬浮于 4-(4-氨基-3-硝基-苯氧基)=吡啶-2-腈(2.005 克)的二氯甲烷溶液(30 毫升)中。将其冷却

到 0°C, 加入无水 TFAA (2.2 mL)。起始材料加入后迅速进入溶液。0°C 10 分钟后, 用二氯甲烷稀释该混合物, 洗涤 (H₂O, NaCl 水溶液), 干燥 (K₂CO₃), 过滤, 剥离出黄色泡沫。M/z=353 (M+1)。该产物不经纯化即可使用。

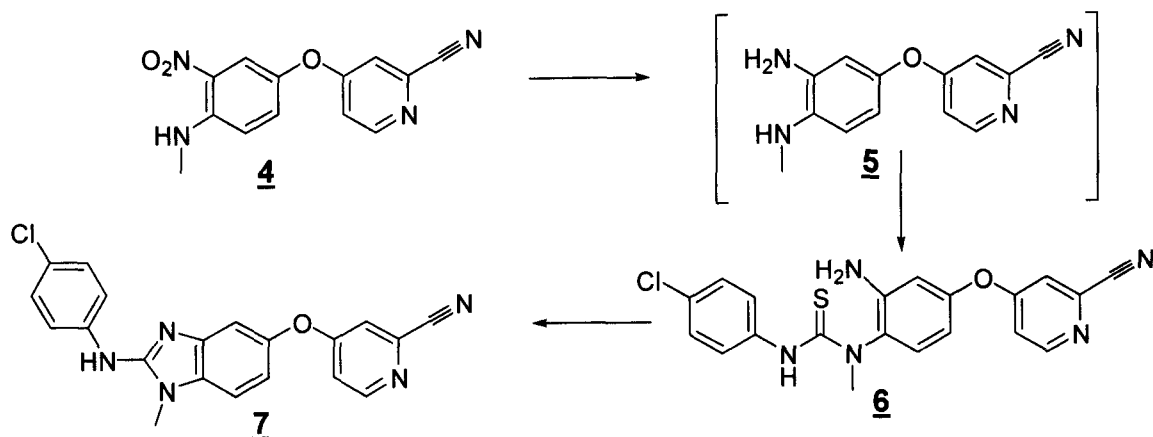
在氮气下, 将碘代甲烷 (0.53 毫升) 加入含有化合物 2 (~7.8 mmole) 的碳酸钾 (1.858 克) 的 DMF (30 毫升) 悬液中。在室温下搅拌该悬液过夜, 然后倾倒在 H₂O (300 毫升) 上, 萃取 (Et₂O, 3×150 mL), 洗涤合并萃取物 (H₂O, NaCl 水溶液), 干燥 (碳酸钾), 过滤, 剥离出橙色油状物 (7.4922 克)。M/z=367 (M+1)。

步骤 3. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-腈:



在室温下将 NaOH (1 mL, 1N 水溶液) 逐滴加入 N-[4-(2-氰基-吡啶-4-基氧)-2-硝基-苯基]-2,2,2-三氟-N-甲基-乙酰胺 (440 mg) 的乙醇溶液 (6 mL) 中。40 分钟后, 用 H₂O (20 毫升) 稀释该混合物, 冷却到 0°C。收集亮橙色晶体, 洗涤 (H₂O), 空气干燥得到 311.1 毫克 (94%)。M/z=271 (M+1)。

步骤 4. 合成 4-[2-(4-氯-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-腈:



在氮气下, 将钯碳 (46 毫克 10% 重量/重量) 悬浮于 MeOH (2 毫升)。在氮气下, 在室温下将得到的悬液加入 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-腈 (311 毫克) 的 MeOH (3 毫升) 悬液。将气氛交换为氢气, 在 1 个大气压的氢气下剧烈搅拌该体系 1 小时。然后将气氛交换为氮气, 过滤 (硅藻土) 该混合物, 不需进一步纯化就可将滤出液用于下一步反应。M/z=2421 (M+1)。

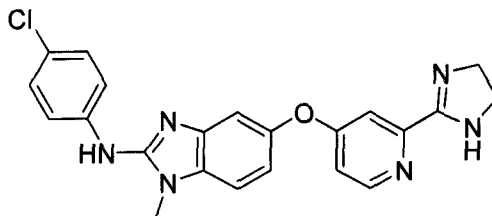
将 4-氯代苯基异硫氰酸酯 (200 毫克) 加入化合物 5 的 MeOH 溶液 (10 毫升) 中。将该溶液搅拌回流 2 小时。加入碘代甲烷 (71 微升), 继续在 67°C 搅拌过夜。然后将混

合物冷却到室温,蒸发干燥,色谱分离残留物(在硅胶上,0.5% NH_4OH , 5% MeOH , 94.5% 二氯甲烷),分离到 $R_f=0.29$ 的化合物(325 毫克)。用二氯甲烷/醚结晶产生 127 毫克。 $M/z=376(M+1)$ 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$)

9.40ppm	s (b)	(1H)
8.55ppm	d, d	$H=5.7, 0.6\text{Hz}$ (1H)
7.62ppm	m	(2h)
7.42 ppm	d, d	$J=2.5, 0.6\text{Hz}$ (1H)
7.43 ppm	d	(1H)
7.37 ppm	m	(2h)
7.21 ppm	d	$J=2.0\text{Hz}$ (1H)
7.15 ppm	d, d	$J=5.9, 2.5\text{Hz}$ (1H)
6.97 ppm	d, d	$J=8.4, 2.2\text{hz}$ (1H)
3.80 ppm	s	(3H)

步骤 5. 合成(4-氯-苯基)-{5-[2-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-吡啶-4-基氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}-胺:



小心地将 H_2SO_4 (454 毫克) 加入 4-[2-(4-氯-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-腈(60.0 毫克)的乙二胺(0.50 毫升)悬液中。在室温下振荡该体系 72 小时,然后倾倒在冰/ NaHCO_3 上。收集固体产物,洗涤(H_2O),空气干燥得到 59.8 毫克。 $M/z=419(M+1)$ 。

实施例 451

合成(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噁唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

步骤 1. 合成 2-氨基-4-甲氧基酚

用催化量 10%Pd/C 使含有 4-甲氧基-2-硝基酚的甲醇溶液的混合物氢化,直到黄色消失,产生 2-氨基-4-甲氧基酚。MS: $\text{MH}^+=140$ 。

步骤 2. 合成 5-甲氧基苯并噁唑-2-硫醇

将含有 2-氨基-4-甲氧基酚(1 当量)和 0-乙基黄原酸、钾盐(1.1 定量)的吡啶溶液回流 2 小时。将得到的混合物倾入含有盐酸的冰/水中,产生棕褐色固体 5-甲氧基苯并噁唑-2-硫醇。MS: $MH^+=182$ 。

步骤 3. 合成 2-氯-5-甲氧基苯并噁唑

在含有一滴 DMF 的亚硫酰二氯中加热含有 5-甲氧基苯并噁唑-2-硫醇的混合物。浓缩得到的混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,干燥并浓缩。在硅胶柱上纯化得到白色固体的 2-氯-5-甲氧基苯并噁唑。MS: $MH^+=184$ 。

步骤 4. 合成(4-溴代苯基)(5-甲氧基苯并噁唑-2-基)胺

使含有 2-氯-5-甲氧基苯并噁唑(1 当量)、4-溴苯胺(2 当量)和二异丙基乙胺的混合物在二甲基甲酰胺中回流。浓缩得到的混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,并干燥。在硅胶上纯化产生(4-溴代苯基)(5-甲氧基苯并噁唑-2-基)胺。MS: $MH^+=318$ 。

步骤 5. 合成 2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噁唑-5-醇

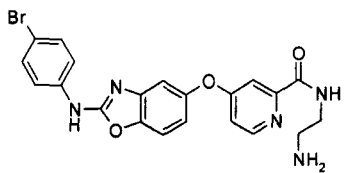
将(4-溴代苯基)(5-甲氧基苯并噁唑-2-基)胺和氢溴酸(48%)的混合物于 150℃ 进行微波处理 6 分钟,产生 2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噁唑-5-醇。MS: $MH^+=305$ 。

步骤 6. 合成(4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噁唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将含有 2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并噁唑-5-醇(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(4 当量)的混合物在二甲基甲酰胺中室温下搅拌 30 分钟。将(4-氯(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入该混合物,于 150℃ 下微波处理 6 分钟。然后浓缩反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩。在制备型 LC 上纯化产生所需产物。MS: $MH^+=439$ 。

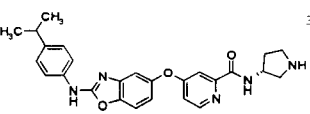
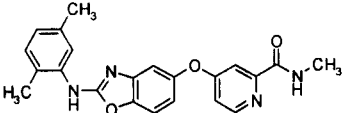
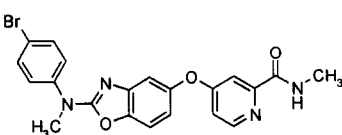
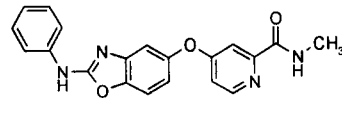
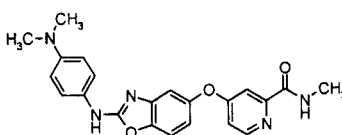
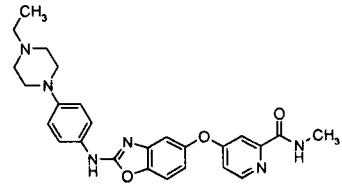
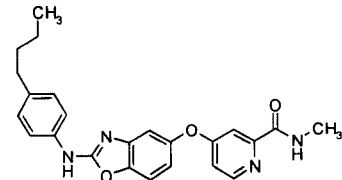
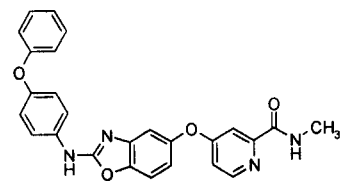
通过实施例 449-451 所述的方法合成下表 5 中所示的化合物(实施例 452-481):

表 5

实施例	结构	名称	MH^+
452		N-(2-氨基乙基)-4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	469.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
453		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	539.4
454		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	495.3
455		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-((3R,5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基)吡啶-2-羧酰胺	539.4
456		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	395.8
457		4-((2-[(3,5-二氟代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	397.4
458		N-甲基-4-[(2-[(2-(三氟甲基)苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	429.4
459		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	379.4
460		4-((2-[(2,6-二氟代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	397.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
461		N-甲基-4-[(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	429.4
462		4-[(2-{[2-氯代苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	395.8
463		4-[(2-{[2-乙基苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	389.4
464		N-甲基-4-[(2-{[4-(1-甲基乙基)苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	403.5
465		4-[(2-{[3-氯代苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	395.8
466		N-甲基-4-[(2-{[4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]氧}苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	445.4
467		N-甲基-4-[(2-{[2-(1-甲基乙基)苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	403.5
468		4-[(2-{[3,4-二氯代苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.3
469		4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	389.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
470	 手性	4-[(2-[(4-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	458.5
471		4-[(2-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	389.4
472		4-[(2-[(4-溴代苯基)(甲基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.3
473		N-甲基-4-[(2-(苯基氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	361.4
474		4-[(2-[(4-(二甲基氨基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	404.4
475		4-[(2-[(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	473.5
476		4-[(2-[(4-丁基苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	417.5
477		N-甲基-4-[(2-[(4-(苯氧基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	453.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
478		4-[(2-([4-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺-N-(2-吗啉-4-基乙基)	502.6
479		N-[1-(1-甲基乙基)吡啶-3-基]-4-[(2-([4-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	486.6
480		4-[(2-([4-(3-溴-4-氟代苯基)氨基]-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	458.3
481		4-[(2-([4-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-1,3-苯并噁唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]	501.6

实施例 482

合成[4-(2-([4-(二甲基氨基)苯基]氨基)-1-甲基

苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-(2-([4-(二甲基氨基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸

将 4-(二甲基氨基)苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应的硫脲的形成。然后浓缩混合物,将四氢呋喃和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2 当量)加入其中,在室温下搅拌 16 小时。反应混合物中产生(crash out)4-(2-([4-二甲基氨基]苯基)氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-([4-二甲基氨基]苯基氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸。
MS: MH⁺=403.

步骤 2. 合成[4-(2-{[4-(二甲基氨基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺]:

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-(二甲基氨基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液,室温下搅拌 16 小时。然后浓缩混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,制备型色谱分离产生[4-(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=498$ 。

实施例 483

合成[4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{2-[4-溴-3-甲基苯基]氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-溴-3-甲基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液,室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60°C 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=452$ 。

步骤 2. 合成[4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液,室温下搅拌 16 小时。然后浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,并用制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=549$ 。

实施例 484

合成[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{2-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 2-氟-5-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中, 室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应的硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中, 加热到 60°C 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸, 室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=446$ 。

步骤 2. 合成[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺:

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中, 室温下搅拌 16 小时。然后浓缩该混合物, 并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层, 制备型色谱分离得到[4-(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=542$ 。

实施例 485

合成[4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基-

苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{2-[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸

将 4-溴-3-氟苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中, 室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应的硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中, 加热到 60°C 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸, 室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=456$ 。

步骤 2. 合成[4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺:

将 2-哌啶基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四

氢呋喃溶液中，室温下搅拌 16 小时。然后浓缩该混合物，并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层，制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=567$ 。

实施例 486

合成 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基-1-甲基-

苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-甲基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中，室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应的硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中，加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸，室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=374$ 。

步骤 2. 合成 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中，室温下搅拌 16 小时。然后浓缩该混合物，并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层，制备型色谱分离得到 4-{1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=470$ 。

实施例 487

合成[4-(2-{[4-乙基苯基]氨基-1-甲基

苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-乙基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中，室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应的硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中，加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。将三氟乙酸加入它的二氯甲烷溶液中，室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-乙基苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=388$ 。

步骤 2. 合成[4-(2-{[4-乙基苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-乙基苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,室温下搅拌 16 小时。然后浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-乙基苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=484$ 。

实施例 488

合成[4-(2-{[3-(叔丁基)苯基]氨基-1-甲基- 苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺

步骤 1. 合成 4-{2-[3-(叔丁基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 3-(叔丁基)苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[3-(叔丁基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[3-(叔丁基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: $MH^+=416$ 。

步骤 2. 合成[4-(2-{[3-(叔丁基)苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺

将 2-哌啶基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[3-(叔丁基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,用制备型色谱分离得到[4-(2-{[3-(叔丁基)苯基]氨基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺。MS: $MH^+=512$ 。

实施例 489

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

步骤 1. 合成 4-{2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-氯-3-(三氟甲基)苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: MH+=462。

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

将 2-哌啶基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,用制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-氯-3-三氟甲基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基))-N-(2-哌啶基乙基)羧酰胺。MS: MH+=558。

用实施例 482-489 之一所述的方法(如右侧一列所示)合成下表 6 所列的各化合物 490-626。

表 6

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
490		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	514.6	482
491		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	516.6	482

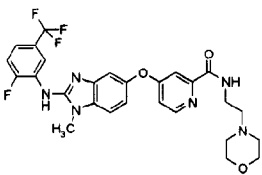
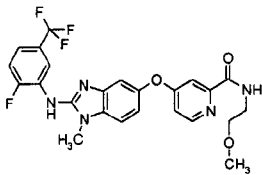
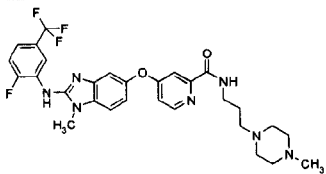
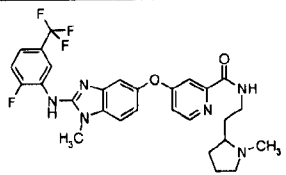
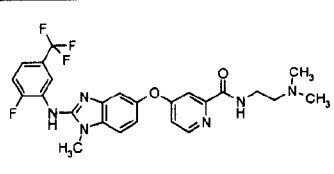
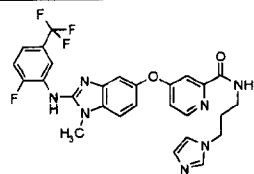
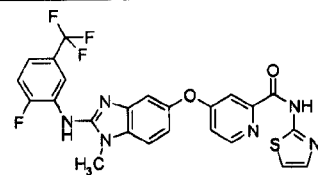
实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
492		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	543.7	482
493		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	486.6	482
494		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	514.6	482
495		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	500.6	482
496		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	511.6	482
497		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	461.5	482
498		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	447.5	482

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
499		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	514.6	482
500		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	528.7	482
501		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	514.6	482
502		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	508.6	482
503		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	445.5	482
504		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	515.6	482
505		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	475.6	482

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
506		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	431.5	482
507		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	488.6	482
508		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	515.6	482
509		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	472.6	482
510		4-[(2-{[4-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	528.6	482
511		4-[(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	578.5	483
512		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	538.4	483

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
513		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	481.4	483
514		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	566.5	483
515		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	511.4	483
516		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	593.5	483
517		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	522.4	483
518		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	564.5	483
519		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	561.5	483

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
520		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	536.4	483
521		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	495.4	483
522		4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	550.5	483
523		4-[(2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	490.4	484
524		4-[(2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	571.5	484
525		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	531.5	484
526		N-乙基-4-[(2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	474.4	484

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
527		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	559.5	484
528		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	504.5	484
529		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	586.6	484
530		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	557.6	484
531		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	517.5	484
532		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	554.5	484
533		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	529.5	484

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
534		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	551.5	484
535		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	488.5	484
536		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	543.5	484
537		4-[(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	568.5	485
538		4-[(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	568.5	485
539		4-[(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	515.4	485
540		4-[(2-{[4-溴-3-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	568.5	485

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
541		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	562.4	485
542		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	529.4	485
543		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	499.4	485
544		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	485.3	485
545		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	526.4	485
546		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	582.4	485
547		N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	485.6	486

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
518		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	487.6	486
549		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	514.6	486
550		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	457.5	486
551		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	485.6	486
552		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	471.6	486
553		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	445.5	486
554		N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	482.6	486

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
555		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	432.5	486
556		N-(2-羟基乙基)-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	418.5	486
557		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	485.6	486
558		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	499.6	486
559		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	499.6	486
560		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	485.6	486
561		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	479.6	486

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
562		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	486.6	486
563		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	446.5	486
564		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	416.5	486
565		N-乙基-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	402.5	486
566		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	459.5	486
567		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	486.5	486
568		4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	443.5	486

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
569		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	499.6	487
570		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	501.6	487
571		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	528.7	487
572		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	471.6	487
573		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	499.6	487
574		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	485.6	487
575		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	459.6	487

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
576		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基] 吡啶-2-羧酰胺	496.6	487
577		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶 -2-羧酰胺	446.5	487
578		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧 酰胺	432.5	487
579		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶 -2-羧酰胺	499.6	487
580		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶 -2-羧酰胺	513.7	487
581		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡 啶-2-羧酰胺	499.6	487
582		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1- 甲基-1H-苯并咪唑-5-基} 氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶 -2-羧酰胺	493.6	487

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
583		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	500.6	487
584		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	460.5	487
585		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	430.5	487
586		N-乙基-4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	416.5	487
587		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	473.5	487
588		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	500.6	487
589		4-[(2-{{3-(1,1-二甲基乙基)苯基}氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	527.7	488

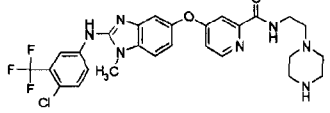
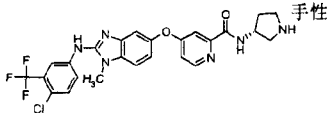
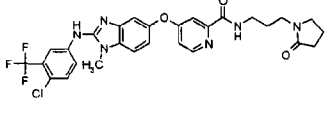
实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
590		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	529.7	488
591		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	556.7	488
592		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	499.6	488
593		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	527.7	488
594		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	513.7	488
595		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	524.6	488

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
596		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	474.6	488
597		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	460.5	488
598		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	527.7	488
599		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	541.7	488
600		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	541.7	488
601		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	527.7	488
602		4-[(2-{[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	521.6	488

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
603		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	528.7	488
604		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	488.6	488
605		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	458.6	488
606		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	444.5	488
607		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	501.6	488
608		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	528.6	488
609		4-[(2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	485.6	489

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
610		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	574.0	489
611		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	571.0	489
612		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	534.0	489
613		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	534.9	489
614		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	504.9	489
615		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	490.9	489
616		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	547.9	489

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
617		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	576.0	489
618		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	603.1	489
619		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	560.0	489
620		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	520.9	489
621		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	574.0	489
622		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	588.0	489
623		4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	568.0	489

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
624		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	575.0	489
625		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	531.9	489
626		4-[(2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	588.0	489

实施例 627

步骤 1. 合成 [4-(2-[[4-(氯甲基)苯基]羰基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺

在 0°C 下将硫氰酸钠 (1 当量) 的丙酮溶液缓慢加入 4-(氯甲基)苯甲酰氯 (1 当量) 的丙酮溶液中。然后将该混合物过滤到 {4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺 (1 当量) 的丙酮溶液中。用 LC/MS 跟踪 N-酰基硫脲的形成。浓缩该混合物，并将其溶解在四氢呋喃中，将 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (2 当量) 盐酸盐加入其中，在室温下搅拌 16 小时。浓缩该混合物，在乙酸乙酯和水之间分配。然后干燥和浓缩有机层，产生 [4-(2-[[4-(氯甲基)苯基]羰基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺。MS: MH+=449。

步骤 2. 合成 N-甲基 {4-[1-甲基-2-((4-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基)羰基氨基)苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基)} 羧酰胺:

将甲基哌嗪 (4 当量) 加入 [4-(2-[[4-(氯甲基)苯基]羰基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺 (1 当量) 的四氢呋喃溶液中，在室温下搅拌 16 小时。浓缩该反应混合物，用制备型色谱纯化产生 N-甲基 {4-[1-甲基-2-((4-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基)羰基氨基)苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基)} 羧酰胺。MS:

MH+=512。

实施例 628

步骤 1. 合成 N-甲基[4-(1-甲基-2-{2-[4-[(4-甲基哌嗪基)甲基苯基]-苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))}羧酰胺

将 4-(氯甲基)苯甲酰氯(1 当量)和三乙胺(2 当量)加入{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)的四氢呋喃溶液中。在 0.5 小时中完成 N-酰化。浓缩该反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,将甲基哌嗪(4 当量)和四氢呋喃加入粗产物,在室温下搅拌 16 小时。浓缩该反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,并将其溶解在乙酸中,加热到 60℃ 3 小时。制备型色谱分离产生 N-甲基[4-(1-甲基-2-{2-[4-[(4-甲基哌嗪基)甲基苯基]-苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))}羧酰胺。MS: MH+=470。

实施例 629

步骤 1. 合成 2-氯-4-(3-吡啶基)嘧啶

将氮气鼓入 2,4-二氯嘧啶(1 当量)的四氢呋喃和水(3:1)的溶液中 0.5 小时。加入双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)(0.05 当量),然后加入吡啶-3-硼酸(1 当量)和碳酸钠(3 当量),在氮气下将该混合物加热到 60℃ 16 小时。浓缩该反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,浓缩。在硅胶上纯化产生 2-氯-4-(3-吡啶基)嘧啶。MS: MH+=190。

步骤 2. 合成 2-硝基-4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯胺

将 4-氨基-3-硝基-酚(1 当量)和 2-氯-4-(3-吡啶基)嘧啶(1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液于 150℃ 微波处理 10 分钟。在乙酸乙酯和水之间分配该反应混合物。浓缩有机层,在硅胶上纯化产生 2-硝基-4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯胺。MS: MH+=309。

步骤 3. 合成 4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯-1,2-二胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 2-硝基-4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯胺的甲醇溶液混合物氢化,直到黄色消失,产生 4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯-1,2-二胺。MS: MH+=279。

步骤 3. 合成 {4-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}-N-[5-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯并咪唑-2-基]羧酰胺。

在 0℃ 下将硫氰酸钠(1 当量)的丙酮溶液缓慢加入 4-(氯甲基)苯甲酰氯(1 当量)的丙酮溶液中。然后将该混合物过滤到 4-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯-1,2-二胺

(1 当量)的丙酮溶液中。用 LC/MS 跟踪 N-酰基硫脲的形成。浓缩该混合物,并将其溶解在四氢呋喃中,将 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2 当量)加入其中,在室温下搅拌 16 小时。浓缩该混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。然后干燥和浓缩有机层,产生[4-(氯甲基)苯基]-N-[5-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯并咪唑-2-基]羧酰胺。将其溶解在四氢呋喃中,加入甲基哌嗪(4 当量),在室温下搅拌 16 小时。浓缩该反应混合物,用制备型色谱纯化产生{4-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}-N-[5-(4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基氧)苯并咪唑-2-基]羧酰胺。MS: MH⁺=520。

实施例 630

步骤 1. 合成 4-乙基-1-[(4-硝基苯基)甲基哌嗪]

将乙基哌嗪(3 当量)加入 4-(氯甲基)-1-硝基苯(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。浓缩并通过二氧化硅塞(plug of silica)后产生 4-乙基-1-[(4-硝基苯基)甲基哌嗪]。MS: MH⁺=249

步骤 2. 合成 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 4-乙基-1-[(硝基苯基)甲基哌嗪]的甲醇溶液混合物氢化,产生 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯胺。MS: MH⁺=219。

步骤 3. 合成 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二氯硫化碳(2 当量)加入 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯胺的丙酮溶液。使该混合物的温度升高到室温,浓缩,在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层,浓缩产生 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯异硫氰酸酯。MS: MH⁺=261。

步骤 4. 合成[4-[(2-{[4-乙基哌嗪基)甲基]苯基}氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入 4-[(4-乙基哌嗪基)甲基]苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液中,加热到 60℃ 16 小时。制备型色谱分离产生[4-[(2-{[4-乙基哌嗪基)甲基]苯基}氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: MH⁺=499。

实施例 631

步骤 1. 合成 4-乙基-1-(4-硝基苯基)哌嗪

将乙基哌嗪(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(2 当量)加入 4-氟-1-硝基苯(1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中,加热到 80℃ 16 小时。浓缩得到的混合物,在乙酸乙

酯和水之间分配。然后用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥并浓缩。使其通过二氧化硅塞，产生 4-乙基-1-(4-硝基苯基)哌嗪。MS: MH+=235。

步骤 2. 合成 4-(4-乙基哌嗪基)苯胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 4-乙基-1-(4-硝基苯基)哌嗪 的甲醇溶液混合物氢化，产生 4-(4-乙基哌嗪基)苯胺。MS: MH+=205。

步骤 3. 合成 4-(4-乙基哌嗪基)苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二氯硫化碳(2 当量)加入 4-(4-乙基哌嗪基)苯胺的丙酮溶液。使该混合物的温度升高到室温，浓缩，在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层，浓缩产生 4-(4-乙基哌嗪基)苯异硫氰酸酯。MS: MH+=247。

步骤 3. 合成[4-(2-{[4-乙基哌嗪基]苯基}氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入 4-(4-乙基哌嗪基)苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液中，加热到 60℃ 16 小时。制备型色谱纯化，产生[4-(2-{[4-乙基哌嗪基]苯基}氨基)-1-甲基苯并咪唑-5-基氧](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: MH+=485。

实施例 632

步骤 1. 合成 4-[2-(4-硝基苯基)乙基]吗啉

将吗啉(3 当量)加入 4-(2-溴乙基)-1-硝基苯(1 当量)的四氢呋喃溶液，在室温下搅拌 16 小时。浓缩并通过二氧化硅塞后产生 4-[2-(4-硝基苯基)乙基]吗啉。MS: MH+=236。

步骤 2. 合成 4-(2-吗啉-4-基乙基)苯胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 4-[2-(4-硝基苯基)乙基]吗啉的甲醇溶液混合物氢化，产生 4-(2-吗啉-4-基乙基)苯胺。MS: MH+=206。

步骤 3. 合成 4-(2-吗啉-4-基乙基)苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二氯硫化碳(2 当量)加入 4-(2-吗啉-4-基乙基)苯胺的丙酮溶液。使该混合物的温度升高到室温，浓缩，在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层，浓缩产生 4-(2-吗啉-4-基乙基)苯异硫氰酸酯。MS: MH+=252。

步骤 4. 合成 N-甲基[4-(1-甲基-2-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基}-苯并咪

唑-5-氧)(2-吡啶基)]羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入4(2-吗啉-4-基乙基)苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲形成。将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 3 小时。浓缩后,用制备型色谱分离产生 N-甲基[4-(1-甲基-2-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基}-苯并咪唑-5-氧)(2-吡啶基)]羧酰胺。MS: MH+=486。

实施例 633

步骤 1. 合成[(4-硝基苯基)乙基]苄胺

将三乙酰氧基硼氢化钠(1.2 当量)加入 1-(4-硝基苯基)乙-1-酮(1 当量)和苯基甲胺(1 当量)的甲醇溶液。在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。浓缩该混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,制备型色谱纯化产生[(4-硝基苯基)乙基]苄胺。MS: MH+=256。

步骤 2. 合成[(4-氨基苯基)乙基]苄胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有[(4-硝基苯基)乙基]苄胺的甲醇溶液混合物氢化,直到黄色消失,产生[(4-氨基苯基)乙基]苄胺。MS: MH+=226。

步骤 3. 合成 4-{[苄基氨基]乙基}苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二氯硫化碳(2 当量)加入[(4-硝基苯基)乙基]苄胺的丙酮溶液。使该混合物的温度升高到室温,浓缩,在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层,浓缩产生 4-{[苄基氨基]乙基}苯异硫氰酸酯。MS: MH+=268。

步骤 4. 合成 N-甲基(4-{1-甲基-2-2[(4-{[苄基氨基]乙基}苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))羧酰胺

将 4-{[苄基氨基]乙基}苯异硫氰酸酯(1 当量)加入[4-(3,4-二氨基苯氧基)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺(1 当量)的甲醇溶液中,加热到 60℃ 3 小时。用制备型色谱分离产生 N-甲基(4-{1-甲基-2-2-[(4-{[苄基氨基]乙基}苯基)氨基]苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))羧酰胺。MS: MH+=506。

实施例 634

步骤 1. 合成(5-氟-2-硝基苯基)甲胺

用三氟乙酸酐(1 当量)处理 5-氟-2-硝基苯胺(1 当量)的二氯甲烷溶液,0℃下

搅拌 10 分钟。用碳酸氢钠饱和溶液终止混合物的反应。分离有机层，用水、盐水洗涤，干燥并蒸发。将苄基三甲基氯化铵(1 当量)和硫酸二甲酯(1.2 当量)加入含有三氟乙酰胺(1 当量)的甲苯、乙腈和氢氧化钠溶液(50%)的混合溶液中。将此两相混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将该混合物溶解在乙酸乙酯中，用水、盐水洗涤，干燥并蒸发。通过柱层析纯化粗产物，具体是用己烷与乙酸乙酯 1:1 洗脱，产生(5-氟-2-硝基苯基)甲胺。MS: $MH^+=170$ 。

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

在室温下，在二甲基甲酰胺中搅拌含有 5-氟-2-硝基苯胺(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)的混合物 2 小时。将(3-羟基苯基)-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入此混合物中，在 90℃下搅拌 16 小时。然后，浓缩该反应混合物，在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，用盐水洗涤，干燥，过滤，真空下干燥，产生褐色固体。在硅胶上纯化产生 N-甲基 {4-[3-(甲基氨基)-4-硝基苯氧基](2-吡啶基)} 羧酰胺。将其溶解在甲醇溶液中，用催化量的 10%Pd/C 氢化，产生 {4-[4-氨基-3-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺。MS: $MH^+=272$ 。

步骤 3. 合成 (4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-6-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

用 4-溴代苯基异硫氰酸酯(1 当量)处理 {4-[4-氨基-3-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)的甲醇溶液，在 60℃下搅拌 2 小时。让该反应混合物冷却到室温，加入碘代甲烷(1 当量)，在 60℃下搅拌过夜。浓缩该反应，用制备型色谱产生 (4-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-6-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: $MH^+=452$ 。

实施例 635

步骤 1. 合成 ((5-氨基苯并咪唑-2-基)(4-溴代苯胺))

用 4-溴代苯基异硫氰酸酯(1 当量)处理 4-硝基苯-1,2-二胺的甲醇溶液，在 60℃下搅拌 2 小时。让该反应混合物冷却到室温，加入碘代甲烷(1 当量)，在 60℃下搅拌过夜。浓缩该反应，在硅胶上纯化产生 (4-溴代苯基)(5-硝基苯并咪唑-2-基)胺。将该产物收集在甲醇溶液中，用催化量的 10%Pd/C 氢化产生 ((5-氨基苯并咪唑-2-基)(4-溴代苯胺))。MS: $MH^+=302$ 。

步骤 2. 合成 [4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基}氨基)(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺]

将氢化钠(2 当量)加入((5-氨基苯并咪唑-2-基)(4-溴代苯胺(1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中,将该混合物于 220℃微波处理 8 分钟。在乙酸乙酯和水之间分配该反应混合物,用硫酸钠干燥有机层并浓缩。用制备型色谱分离产生[4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]苯并咪唑-5-基}氨基)(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺。MS: MH+=437。

实施例 636

步骤 1. 合成(4-{2-[(4-溴代苯基)甲基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

在 0℃下将草酰氯(1.2 当量)加入含有一滴 N,N-二甲基甲酰胺的 4-溴代苯基乙酸(1 当量)的二氯甲烷溶液中。然后使得到的混合物的温度升高到室温,搅拌 2 小时。浓缩该混合物,将四氢呋喃和[4-(3,4-二氨基苯氧基)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺(1 当量)和三乙胺(1 当量)加入其中,搅拌 2 小时。用 LC/MS 跟踪 N-酰化产物的形成。浓缩该混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。用硫酸钠干燥有机层,浓缩,并溶解在乙酸中,加热到 60℃ 2 小时。用制备型色谱产生(4-{2-[(4-溴代苯基)甲基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: MH+=451。

实施例 637

步骤 1. 合成 4-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))}苯并咪唑-2-基}氨基)苯甲酸

将 4-异硫氰基苯甲酸(1 当量)加入{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)的甲醇溶液中,在 60℃下搅拌 3 小时。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 3 小时,浓缩溶剂,在硅胶上纯化产生 4-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))}苯并咪唑-2-基}氨基)苯甲酸。MS: MH+=417。

步骤 2. 合成 N-甲基[4-(1-甲基-2-{{4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基}氨基-苯并咪唑-5-氧}(2-吡啶基))羧酰胺 CHIR-164277

将吗啉(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)和 HBTU(2 当量)加入 4-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧))}苯并咪唑-2-基}氨基)苯甲酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,并用硫酸钠干燥。用制备型色谱分离产生 N-甲基[4-(1-甲基-2-{{4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基}氨基-苯并咪唑-5-氧}(2-吡啶基))羧

酰胺。MS: $MH^+=529$ 。

实施例 638

步骤 1. 合成 3-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)]}苯并咪唑-2-基)氨基)苯甲酸

将 3-异硫氰基苯甲酸(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)的甲醇溶液中,在 60℃下搅拌 3 小时。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 3 小时,浓缩溶剂,在硅胶上纯化产生 3-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)]}苯并咪唑-2-基)氨基)苯甲酸。MS: $MH^+=417$ 。

步骤 2. 合成 N-甲基[3-(1-甲基-2-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基-苯并咪唑-5-氧}(2-吡啶基))羧酰胺

将吗啉(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)、EDCI(2 当量)、HOAT(1.2 当量)加入 3-({1-甲基-5-[2-(N-甲基氨基甲酰基)(4-吡啶基氧)]}苯并咪唑-2-基)氨基)苯甲酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层,并用硫酸钠干燥。用制备型色谱产生 N-甲基[3-(1-甲基-2-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基-苯并咪唑-5-氧}(2-吡啶基))羧酰胺。MS: $MH^+=529$ 。

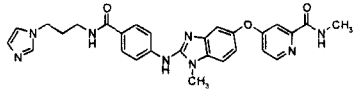
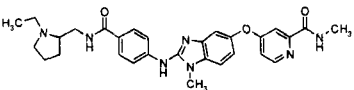
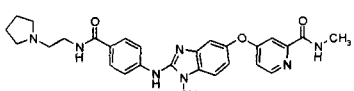
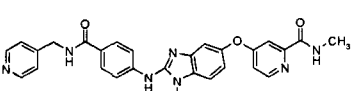
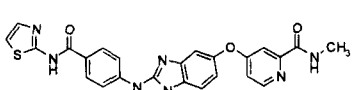
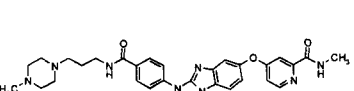
用实施例 627-638 之一所述的方法(如右侧一列所示)或其它方法合成表 7 所列的各化合物 639-698。

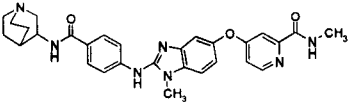
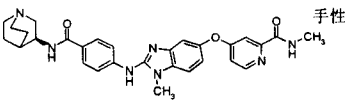
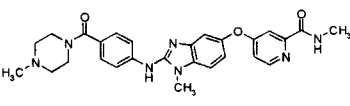
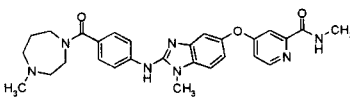
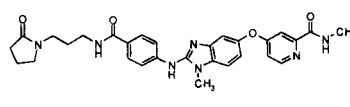
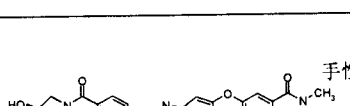
表 7

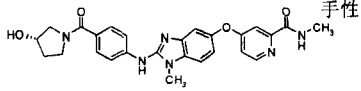
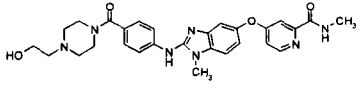
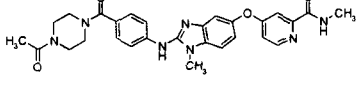
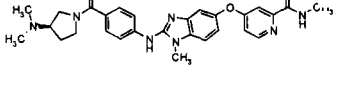
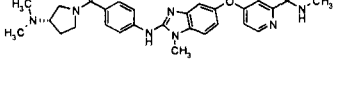
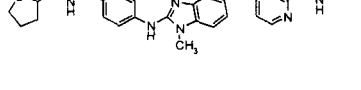
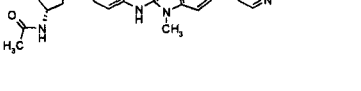
实施例	结构	名称	MH^+	合成如 实施例:
639		4-({2-[(4-溴代苯基)甲基]-1-甲基-5-[(2-甲基氨基)吡啶-2-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	452.3	636
640		4-({2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-5-[(2-甲基氨基)吡啶-2-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	438.3	635

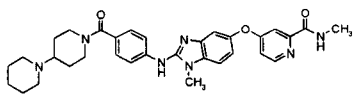
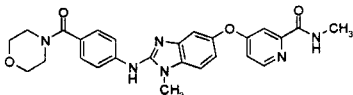
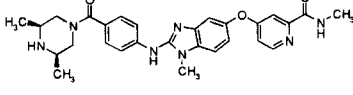
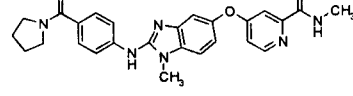
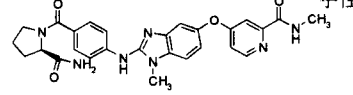
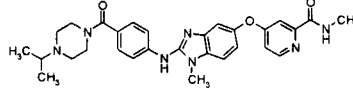
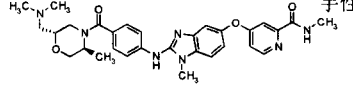
实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
641		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	453.3	634
642		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-((1-[(苯甲基)氨基]乙基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	507.6	633
643		4-((2-[(4-([2-(二甲基氨基)乙基]氧)苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	461.5	631
644		N-甲基-4-((1-甲基-2-((4-[(甲基氨基)羰基]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	431.5	637
645		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-((2-吗啉-4-基乙基)氨基)羰基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	530.6	637
646		4-((2-((4-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
647		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-((2-吡啶-4-基乙基)氨基)羰基)苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	522.6	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
648		4-[(2-{{[4-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}羰基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	488.6	637
649		4-({2-[(4-{{[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
650		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-{{[(1-甲基乙基)氨基]羰基}苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	459.5	637
651		4-[(2-{{[4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	487.6	120a
652		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-哌啶-1-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	457.5	120a
653		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{{[4-({[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	528.6	637
654		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-{{[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]羰基}苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	528.6	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
655		4-[(2-{[4-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}羰基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	525.6	637
656		4-[(2-{[4-({[1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基}羰基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	528.6	637
657		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-{{(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基}羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
658		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-{{(吡啶-4-基甲基)氨基}羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	508.6	637
659		N-甲基-4-([1-甲基-2-((4-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	500.6	637
660		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{{[4-({[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	557.7	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
661		4-{[2-({4-[(1-氮杂双环 [2.2.2]辛-3-基氨基)羰基]苯基} 氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5- 基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	526.6	637
662		4-({2-[(4-[(3S)-1-氮杂双环 [2.2.2]辛-3-基氨基]羰基)苯基] 氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5- 基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	526.6	637
663		N-甲基-4-{[1-甲基-2-({4-[(4- 甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨 基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶 -2-羧酰胺	500.6	637
664		N-甲基-4-{[1-甲基-2-({4-[(4- 甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰 基]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5- 基]氧}吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
665		N-甲基-4-[(1-甲基 -2-{[4-({[3-(2-氧代吡咯烷-1- 基)丙基]氨基}羰基)苯基]氨 基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶 -2-羧酰胺	542.6	637
666		4-({2-[(4-[(3R)-3-羟基吡咯烷 -1-基]羰基)苯基]氨基]-1-甲基 -1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基 吡啶-2-羧酰胺	487.5	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
667		4-((2-((4-((3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	487.5	637
668		4-((2-((4-((4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	530.6	637
669		4-((2-((4-((4-乙酰基哌嗪-1-基]羰基}苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	528.6	637
670		4-((2-((4-((3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
671		4-((2-((4-((3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
672		N-甲基-4-((1-甲基-2-((4-((4-氢呋喃-2-基甲基)氨基]羰基}苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	501.6	637
673		4-((2-((4-((3R)-3-(乙酰基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	528.6	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
674		4-[(2-{[4-(1,4'-联哌嗪-1'-基羰基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	568.7	637
675		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	487.5	637
676		4-[(2-{[4-{[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
677		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	471.5	637
678		4-[(2-{[4-{[(2R)-2-(氨基羰基)吡咯烷-1-基]羰基}苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
679		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	528.6	637
680		4-[(2-{[4-[(2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基]羰基}苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	558.7	637

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
681		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]羰基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	514.6	637
682		4-[(2-[(4-((2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基)羰基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	544.6	637
683		4-[[2-((4-[(4-乙基哌啶-1-基)甲基]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.6	630
684		N-甲基-4-[[1-甲基-2-((4-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	486.6	631
685		4-[[2-((4-[[2-((二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	474.6	631
686		4-[(2-[(4-[(4-乙基哌啶-1-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	486.6	631

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
687		4-([2-((4-(2-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.6	632
688		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([4-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	487.6	632
689		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([4-(2-哌啶-1-基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	485.6	632
690		N-甲基-4-[(1-甲基-2-([4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	471.6	628
691		N-甲基-4-([1-甲基-2-([4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	514.6	627
692		N-甲基-4-([1-甲基-2-([4-(吗啉-4-基甲基)苯基]羰基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	501.6	627
693		N-甲基-4-([1-甲基-2-([4-(哌啶-1-基甲基)苯基]羰基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	499.6	627

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
694		N-甲基-4-({1-甲基-2-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	458.5	628
695		N-甲基-4-({1-甲基-2-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	456.6	628
696		4-({2-[4-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)苯基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	459.6	628
697		4-({2-[4-({[2-(二甲基氨基)乙基]二甲基氨基}甲基)苯基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	473.6	628
698		4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰胺	521.6	629

实施例 699

步骤 1. 合成 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺

在 0-10℃ 下, 用 0.5 小时将 2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷(1 当量)加入搅拌的浓硝酸(22 当量)溶液中, 再搅拌 0.5 小时。然后在 0-10℃ 下, 用 0.5 小时将浓硫酸(0.06 当量)逐滴加入该反应混合物中, 在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。然后将其倾倒在碎冰上, 过滤分离的固体, 用水洗涤, 干燥, 产生 5,6-二硝基-2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷。

MS:MH⁺ 212。

步骤 2. 合成甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基)胺

将 5,6-二硝基-2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷(5,6-dinitro-2h-benzo[d]1,3-dioxalane)加入搅拌的甲胺的醚和乙醇(1.5:1)溶液中,在室温下搅拌 24 小时。真空蒸发溶剂,用水洗涤固体,干燥产生甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基))胺。MS: MH⁺ 196。

步骤 3. 合成 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚

在室温下,将金属钠(4.8 当量)缓慢加入搅拌的甲醇溶液中,然后加入甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基))胺(1 当量),搅拌 2 小时。然后让该混合物回流 0.5 小时,用水稀释。将其冷却到室温后,过滤分离的固体,干燥产生红色固体的 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚。MS:MH⁺ 198。

步骤 4. 合成 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺

将叔丁醇钾(1.2 当量)加入搅拌的 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚(1 当量)的 N,N-二甲基乙酰胺溶液中,继续在室温下搅拌,直到它固化。然后将(3-氯代苯基)-N-甲基羧酰胺(1 当量)和无水碳酸钾(1 当量)加入其中,将得到的混合物加热到 50℃ 使固体液化。然后将它加热到 110℃ 12 小时。冷却到室温后,蒸馏掉溶剂,在索氏萃取器(soxhlet apparatus)中用乙酸乙酯萃取得到的固体 48 小时。将有机层冷却到 0℃,从乙酸乙酯中结晶出产物,得到 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺。MS:MH⁺ 332。

步骤 5. 合成 4-{2-[(4-氯代苯基)氨基]-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-氯代苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-6-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲的形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-氯代苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-氯代苯基氨基]-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: MH⁺=424。

步骤 6. 合成 [4-(2-{[4-氯代苯基]氨基-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-氯代苯基氨基]-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,用制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-氯代苯基]氨基-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: MH+=522。

实施例 700

步骤 1. 合成 4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸

将 4-溴-3-甲基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-6-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)吡啶-2-羧酸叔丁酯的形成。向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸,在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基氨基]-6-甲氧基--1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸。MS: MH+=482。

步骤 2. 合成[4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、HBTU(2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基氨基]-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后,浓缩该混合物,并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层,用制备型色谱分离得到[4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基]氨基-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}(2-吡啶基))-N-(2-吡咯烷基乙基)羧酰胺。MS: MH+=579。

实施例 701

步骤 1. 合成 4-{3-[3-(3-异丙基-苯基)-硫脲基]-4-甲基氨基-苯氧基}-吡啶-2-羧酸

将 3-异丙基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲形成。然后将碘代甲烷(1 当量)加入其中,加热到 60℃ 2 小时。用 LC/MS 跟踪 4-{3-[3-(3-异丙基-苯基)-硫脲基]-4-甲基氨基-苯氧基}-吡啶-2-羧酸酯的形成。

向它的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸，在室温下搅拌过夜。用制备型色谱纯化得到的 4-(2-{[4-溴-3-甲基苯基氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-2-羧酸)MS: $MH^+=437$ 。

步骤 2. 合成 4-[2-(3-异丙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸)2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺

将 2-吡咯烷基乙胺(2 当量)、EDCI(2 当量)、HOAT(1.2 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(4 当量)加入 4-{3-[3-(3-异丙基-苯基)-硫脲基]-4-甲基氨基-苯氧基}-吡啶-2-羧酸(1 当量)的四氢呋喃溶液中，在室温下搅拌 16 小时。然后，浓缩该混合物，并在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩有机层，用制备型色谱分离得到 4-[2-(3-异丙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸)2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺。MS: $MH^+=499$ 。

实施例 702

步骤 1. 合成 3-氯-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶

将氮气鼓入 2-溴-1-甲基-4-硝基苯(1 当量)的二甲氧基乙烷和水(3:1)的溶液中 0.5 小时。加入双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)(0.05 当量)，然后加入水合 3-氯-4-吡啶硼酸(1 当量)和碳酸钠(3 当量)，在氮气下将该混合物加热到 90℃ 16 小时。浓缩该反应混合物，并在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，浓缩。在硅胶上纯化产生 3-氯-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶。MS: $MH^+=248$ 。

注：可将相同方法用于卤代吡啶和硝基苯基硼酸之间的 Suzuki 反应。

如果不能购得硼酸，则采用以下方法合成。

步骤 1a. 合成 2-氟代吡啶硼酸

将甲苯和四氢呋喃(4:1)装入火焰干燥(flame-dried)的烧瓶中，然后装入 4-溴-2-氟代吡啶(1 当量)和三异丙基硼酸(1.2 当量)，将该烧瓶冷却到-70℃。然后用 0.5 小时逐滴加入正丁基锂(1.2 当量)，在-70℃下搅拌该混合物 0.5 小时。然后让该反应混合物的温度升高到-20℃，将 2N 盐酸加入其中。在将该混合物升温到室温后，通过 LC/MS 来检查 2-氟代吡啶硼酸的形成。在乙酸乙酯和水之间分配该混合物。用硫酸钠干燥有机层，浓缩产生 2-氟代吡啶硼酸。MS: $MH^+=141$ 。

步骤 2. 合成 3-(3-氯(4-吡啶基)-4-甲基苯胺

将铁锈(5 当量)加入含有 3-氯-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶的乙酸溶液混合物中，在室温下搅拌得到的混合物 6 小时。然后将饱和的碳酸钠加入其中，使其 pH 呈中性，用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，浓缩并通过二氧化硅

塞, 产生 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯胺。MS: MH⁺=218。

步骤 3. 合成 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯异硫氰酸酯

在 0°C 下将碳酸氢钠(2 当量)和二氯硫化碳(2 当量)加入 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯胺的丙酮溶液中。使该混合物的温度升高到室温, 浓缩, 在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层, 浓缩产生 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯异硫氰酸酯。MS: MH⁺=260。

步骤 4. 合成 {4-(2-{[3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将 {4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液中, 在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后将无水氯化铁(1.5 当量)加入它的甲醇溶液中, 搅拌 3 小时。然后将反应混合物的体积浓缩到一半, 用 1N 的氢氧化钠使其 pH 呈中性。然后用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机层, 并用硫酸钠干燥。然后用热甲醇研磨粗产物, 产生 {4-(2-{[3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: MH⁺=498。

实施例 703

1. 合成 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基]}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

在 0-10°C 下用 0.5 小时将 2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷(1 当量)加入搅拌的浓硝酸(22 当量)溶液中, 再搅拌 0.5 小时。在 0-10°C 下用 0.5 小时然后将浓硫酸(0.06 当量)逐滴加入此反应混合物中, 在 20°C 下搅拌 0.5 小时。然后将其倾倒在碎冰上, 过滤分离的固体, 用水洗涤, 干燥产生 5,6-二硝基-2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷。MS: MH⁺ 212。

步骤 2. 合成甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基))胺

将 5,6-二硝基-2h-苯并[d]1,3-二氧戊环烷加入搅拌的甲胺的醚和乙醇(1.5:1)溶液中, 在室温下搅拌 24 小时。真空蒸发溶剂, 用水洗涤固体, 干燥产生甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基))胺。MS: MH⁺ 196。

步骤 3. 合成 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚

在室温下, 将金属钠(4.8 当量)缓慢加入搅拌的甲醇溶液中, 然后加入甲基(6-硝基(2h-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基))胺(1 当量), 搅拌 2 小时。然后让该混合物回流 0.5 小时, 用水稀释。将其冷却到室温后, 过滤分离的固体, 干燥产生红

色固体的 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚。MS:MH⁺ 198。

步骤 4. 合成 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺

将叔丁醇钾(1.2 当量)加入搅拌的 2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基酚(1 当量)的 N,N-二甲基乙酰胺溶液中, 继续在室温下搅拌, 直到它固化。然后将(3-氯代苯基)-N-甲基羧酰胺(1 当量)和无水碳酸钾(1 当量)加入其中, 将得到的混合物加热到 50℃ 使固体液化。然后将它加热到 110℃ 12 小时。冷却到室温后, 蒸馏掉溶剂, 在索氏萃取器中用乙酸乙酯萃取得到的固体 48 小时。将有机层冷却到 0℃, 从乙酸乙酯中结晶出产物, 得到 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺。MS:MH⁺ 332。

步骤 5. 合成 {4-[3-氨基-6-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺

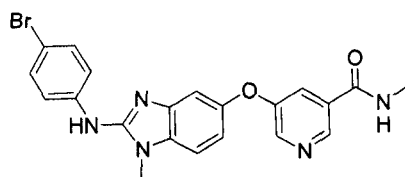
用 10%Pd/C 使 {4-[2-甲氧基-4-(甲基氨基)-5-硝基苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺的甲醇溶液氢化。滤除催化剂, 浓缩溶剂产生 {4-[3-氨基-6-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺。MS:MH⁺: 302。

步骤 6. 合成 (4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]}-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将 4-溴-3-甲基苯异硫氰酸酯(1 当量)加入 {4-[3-氨基-6-甲氧基-4-(甲基氨基)苯氧基] (2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)的甲醇溶液中, 在 60℃ 下搅拌 2 小时。用 LC/MS 跟踪硫脲的形成。将碘代甲烷(1 当量)加入其中, 加热到 60℃ 3 小时。浓缩该混合物, 在制备型色谱上纯化, 产生 (4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]}-6-甲氧基-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS:MH⁺ 496。

实施例 704

合成 (5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(3-吡啶基))-N-甲基羧酰胺



步骤 1. 合成 5-(4-硝基苯氧基)吡啶-3-羧酸甲酯

在室温下, 将含有 5-羟基吡啶-3-羧酸甲酯(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺

钾(1.2 当量)的混合物在 N,N-二甲基甲酰胺中搅拌 2 小时。将 1-氟-4-硝基苯(1.1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入该混合物中,在 80℃下搅拌 16 小时。然后浓缩该反应混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,干燥,过滤,真空浓缩,产生褐色固体。在硅胶上纯化得到 5-(4-硝基苯氧基)吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=274。

步骤 2. 合成 5-[4-氨基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯

用催化量的 10%Pd/C 使含有 5-(4-硝基苯氧基)吡啶-3-羧酸甲酯的甲醇溶液混合物氢化,产生 5-[4-氨基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=244。

步骤 3. 合成 5-[4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯

用三氟乙酸酐(1 当量)处理 5-[4-氨基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯(1 当量)的二氯甲烷溶液,在 0℃下搅拌 10 分钟。用碳酸氢钠饱和溶液终止混合物的反应。分离有机层,用水、盐水洗涤,干燥,蒸发,产生 5-[4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=340。

步骤 4. 合成 5-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯

在 0℃下将硝酸然后是硫酸加入 5-[4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯的乙酸和乙酸酐(1:1)溶液中。用 LC 跟踪反应,反应一旦完成后,在乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,浓缩产生 5-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=385。

步骤 5. 合成 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯

将苄基三甲基氯化铵(1 当量)和硫酸二甲酯(1.2 当量)加入 5-[3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯(1 当量)的甲苯、乙腈和氢氧化钠溶液(50%)的混合溶液中。将此两相混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。将该混合物溶解在乙酸乙酯中,用水、盐水洗涤,干燥并蒸发。通过柱层析纯化粗产物,产生 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=303。

步骤 6. 合成 5-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯

用 10%Pd/C 使含有 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯的混合物氢化,产生 5-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。MS: MH+=273。

步骤 7. 合成 5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-3-羧酸甲酯

用 4-溴代苯基异硫氰酸酯(1 当量)处理 5-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-3-羧酸甲酯(1 当量)的甲醇溶液(8 毫升),在 60℃-65℃下搅拌 2 小时。将反应混合

物冷却到室温, 加入碘代甲烷(1 当量), 在 60℃下搅拌过夜。让反应冷却到室温, 蒸发, 溶解在乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 干燥, 减压蒸发。用柱层析分离产生 5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-3-羧酸甲酯。MS: $MH^+=452$ 。

步骤 8. 合成 5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(3-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将甲胺加入 5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}吡啶-3-羧酸甲酯溶液中, 在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。然后, 浓缩该混合物, 用制备型色谱纯化, 产生 5-{2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(3-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。MS: $MH^+=452$ 。

用实施例 699 或 700 所述的方法(如右侧一列所示)合成表 8 所列的各化合物 705-746。

表 8

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
705		4-{[2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	594.5	700
706		4-{[2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	596.5	700
707		4-{[2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	623.6	700
708		4-{[2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	566.5	700

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
709		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)吡啶-2-羧酰胺	594.5	700
710		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	580.5	700
711		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)吡啶-2-羧酰胺	591.5	700
712		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-(甲氧基)乙基)吡啶-2-羧酰胺	541.4	700
713		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	527.4	700
714		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	594.5	700
715		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	608.5	700

实施例	分子结构	名称	MH+	合成如 实施例:
716		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	623.6	700
717		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	588.5	700
718		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	595.5	700
719		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	555.4	700
720		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	525.4	700
721		4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	511.4	700
722		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	568.4	700

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
723		4-{{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	595.5	700
724		4-{{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-[3-(2-氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	608.5	700
725		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]吡啶-2-羧酰胺	536.0	699
726		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	538.0	699
727		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	565.1	699
728		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	508.0	699
729		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	536.0	699

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
730		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	522.0	699
731		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	496.0	699
732		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	533.0	699
733		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	482.9	699
734		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	468.9	699
735		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	536.0	699
736		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	550.1	699

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
737		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	536.0	699
738		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	530.0	699
739		4-([2-((4-氯代苯基))]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	537.0	699
740		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	497.0	699
741		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	466.9	699
742		4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-乙基吡啶-2-羧酰胺	452.9	699
743		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-([2-((4-氯代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	510.0	699

实施例	分子结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
744		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	537.0	699
745		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺	494.0	699
746		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	550.0	699

除非另有说明,用实施例 702 或 703 所述的方法(如右侧一列所示)合成下表所列的各化合物 747-782。

表 9

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
747		4-{{2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	438.9	703
748		4-{{2-[(3-氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	438.9	703
749		4-{{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	497.4	703

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
750		N-甲基-4-({1-甲基-6-(甲氧基)-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	418.5	703
751		4-{[2-(2,3-二氢-1H-茛-5-基氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	444.5	703
752		N-甲基-4-({[1-甲基-6-(甲氧基)-2-(吡啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	405.4	703
753		4-{[2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基}-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.5	703
754		4-{[2-[(2,5-二氯代苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	473.3	703
755		4-{[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	448.4	703
756		4-{[2-[(3-氯-2-甲基苯基)氨基]-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	452.9	703

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
757		4-([2-((4-乙基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	432.5	703
758		4-([2-((4-溴代苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.3	703
759		N-甲基-4-([1-甲基-6-(甲氧基)-2-((4-((三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	488.4	703
760		4-([2-((2,4-二甲基苯基)氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	432.5	703
761		N-甲基-4-(3-([1-甲基-5-((2-((甲基氨基)羰基]吡啶-4-基)氧)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基)苯基)吡啶-2-羧酰胺	508.6	703
762		4-([2-([3-(3-氯代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.0	702
763		4-([2-([3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.5	702

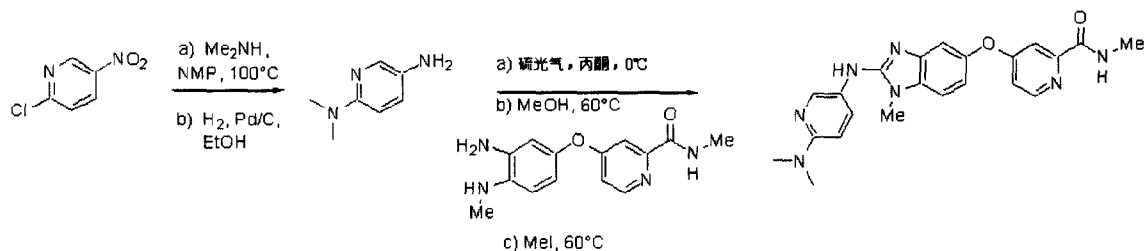
实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
764		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	471.6	702
765		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.5	702
766		N-甲基-4-[(1-甲基-2-({3-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	519.5	702
767		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	465.5	702
768		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	472.6	702
769		4-[(2-{[4-氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	507.0	702
770		4-[(2-{[3-(3-氯代吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	485.9	702
771		4-[(2-{[3-(二甲基氨基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	417.5	702

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
772		4-{{2-({3-(3-氯代吡啶-4-基)-4-甲基苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	569.9	702
773		N-甲基-4-[(1-甲基-6-(甲氧基)-2-{{3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基}氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	495.6	702
774		N-甲基-4-[[1-甲基-6-(甲氧基)-2-({3-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	549.5	702
775		4-{{2-{{3-(3-氯代吡啶-4-基)-4-甲基苯基}氨基}-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	530.0	702
776		4-{{2-{{3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基}氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.5	702
777		4-[(2-{{3-(二甲基氨基)-4-甲基苯基}氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	431.5	1
778		N-甲基-4-({1-甲基-2-[(3-噻吩-5-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	452.5	702

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
779		4-((2-((3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	553.5	702
780		4-((2-((3-(3-氟代吡啶-4-基)-4-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	553.5	702
781		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	456.5	702
782		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-喹啉-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	501.6	702

实施例 783

合成[4-(2-{{6-(二甲基氨基)(3-吡啶基)}氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺



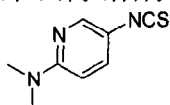
步骤 1. 合成 2-二甲基氨基-5-硝基吡啶:

将 2-氯-5-硝基吡啶 (1.0 当量) 和二甲胺 (2 M EtOH 溶液, 4.6 当量) 的 NMP 溶液加热到 100°C 2 小时。然后将该溶液缓慢地倾入 H₂O 中。过滤形成的滤出液, 干燥产生 2-(二甲基氨基)-5-硝基吡啶。

步骤 2. 合成 2-(二甲基氨基)-5-氨基吡啶:

室温下搅拌 2-(二甲基氨基)-5-硝基吡啶 (1 当量) 和 5% 钯碳 (0.3 当量) 的乙醇溶

液混合物, 通入氮气。抽空该反应容器, 用氢气吹扫三次。将该反应混合物在氢气气氛下静置过夜。将氮气通入该反应, 然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量乙醇洗涤该硅藻土垫, 然后通过减压蒸发来去除溶剂, 得到 2-(二甲基氨基)-5-氨基吡啶。



步骤 3. 合成 2-(二甲基氨基)-5-异硫氰酸酯基吡啶:

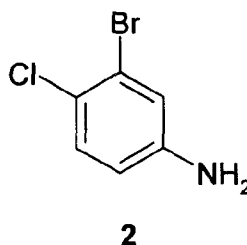
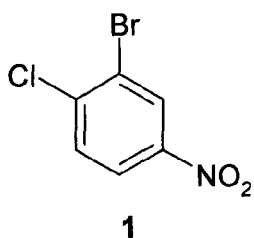
将 2-(二甲基氨基)-5-氨基吡啶 (1.0 当量) 溶解在丙酮中, 冷却到 0°C。逐滴加入二氯硫化碳 (1.6 当量), 在 0°C 下搅拌该反应 30 分钟, 然后通过减压蒸发去除过量二氯硫化碳和丙酮。

步骤 4. 合成 [4-(2-{[6-(二甲基氨基)(3-吡啶基)]氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)(2-吡啶基)]-N-甲基羧酰胺

用 2-(二甲基氨基)-5-异硫氰酸酯基吡啶 (1.0 当量) 处理 {4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺 (1.1 当量) 的甲醇溶液, 在 60°C 下搅拌 2 小时。加入碘代甲烷 (1 当量), 在 60°C 下搅拌过夜。将该反应冷却到室温, 蒸发, 用反相 HPLC 纯化。MS: $MH^+ = 418.3$ 。

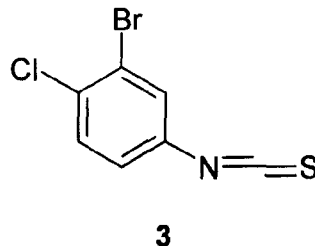
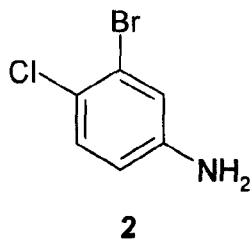
实施例 784

步骤 1



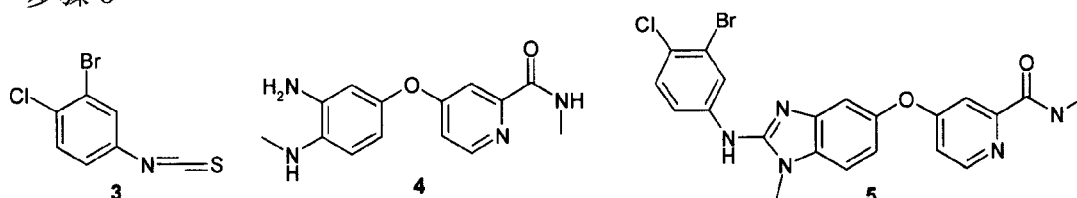
在室温下搅拌 1 (1 当量) 和 10% 钯碳 (0.1 当量) 的乙酸乙酯溶液, 通入氮气。将氢气通入该反应 2-3 小时, 直到经 HPLC 测定该反应进行完全。将氮气通入该反应 15 分钟, 然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤硅藻土垫, 然后通过减压蒸发去除混合的有机溶液, 得到固体产物 2。MS: $MH^+ = 207$ 。

步骤 2



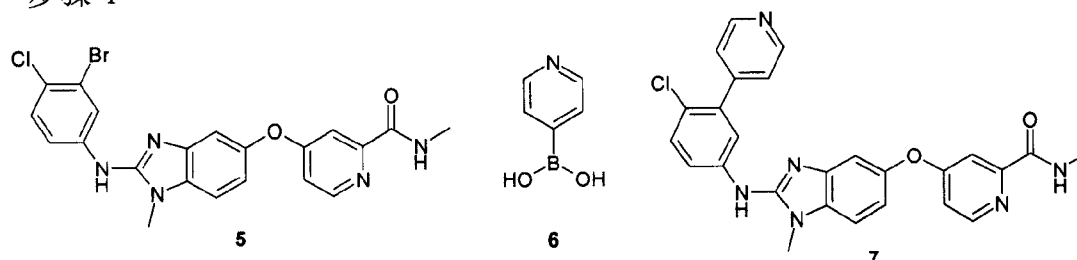
在冰浴、氮气下搅拌 2(1 当量)和碳酸钠(1.5 当量)的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二氯硫化碳(1.5 当量)。将该反应在冰浴中再搅拌 30 分钟,然后除去冰浴,使反应温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时后,真空下浓缩该反应溶液。将甲苯加入粗产物中,真空下去除甲苯,共沸去除任何剩余的二氯硫化碳,得到产物 3。MS: $MH^+=249$ 。

步骤 3



在室温下搅拌 3(1.0 当量)和 4(1.0 当量)的 MeOH 溶液过夜。加入氯化铁(1.2 当量),在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物,并过滤。分离层,用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相(pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),浓缩得到所需产物 5。MS: $MH^+=487$ 。

步骤 4



通过将氩气鼓入 5(1 当量)、6(1 当量)和碳酸钠(1.2 当量)的 DME/ H_2O (3:1)溶液 10 分钟使该溶液脱气。将 $Pd(II)(dppf)Cl_2 \cdot MeCl_2$ (0.1 当量)加入该反应溶液,密封该反应。将该反应加热到 $100^\circ C$ 过夜。将该反应冷却到室温,加入乙酸乙酯和水。将有机层与水层分离。用乙酸乙酯再洗涤一次水层。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),真空下浓缩,产生所需产物 7。MS: $MH^+=469$ 。

步骤 5



火焰干燥反应烧瓶,在氮气下冷却。将8(1.0当量)的THF溶液加入该反应烧瓶,然后加入硼酸三异丙酯(1.2当量)。将该反应溶液置入干冰/丙酮浴中,约在-72℃下搅拌。用40分钟逐滴加入正丁基锂(1.5当量,2.5M己烷溶液)。在干冰/丙酮浴中再搅拌该混合溶液30分钟。然后将该反应溶液转移到饱和的NaCl/干冰浴中,约在-25℃下搅拌,搅拌20分钟后,加入2N HCl(2.0当量)。然后将反应溶液从浴中取出,搅拌,使其温度升高到室温。分离有机层和水层。用乙酸乙酯洗涤水层一次。将有机层合并,干燥(Na_2SO_4),真空下浓缩产生所需产物9。MS: $\text{MH}^+=141$ 。

用实施例783或784之一所述的方法(如右侧一列所示)合成下表所列的各化合物785-802。

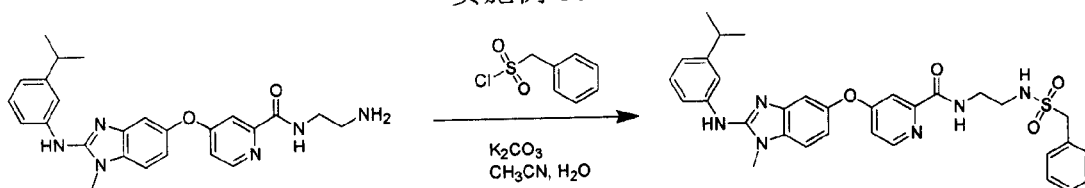
表 10

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
785		4-((2-[(4-氟-3-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.5	784
786		4-((2-[(4-氟-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.5	784
787		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	485.9	784
788		4-[(2-[[4-氯-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	503.9	784
789		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-2-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	485.9	784

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
790		4-((2-((4-氯-3-(4-吡啶-3-基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	485.9	784
791		4-((2-([4-氯-3-(3-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	503.9	784
792		4-((2-([4-氯-3-(6-氟代吡啶-3-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	503.9	784
793		4-((2-([4-氯-3-[6-(甲氧基)吡啶-3-基]苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	516	784
794		4-((2-([3-(6-氟代吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.5	784
795		4-((2-([3-(3-氟代吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.5	784
796		4-((2-([3-(2-氟代吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.5	784

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
797		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-[6-(甲氧基)吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	549.5	784
798		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-吡啶-2-基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	519.5	784
799		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-吡啶-3-基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	519.5	784
800		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-吡啶-4-基-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	519.5	784
801		4-[(2-[[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	418.5	783
802		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(6-吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	444.5	783

实施例 803



步骤 1. 4-[2-(3-异丙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(2-苯基甲烷磺酰基氨基-乙基)-酰胺

用注射器将 α -甲苯磺酰氯(1 当量)加入含有 4-[2-(3-异丙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(2-氨基-乙基)-酰胺(1 当量)(用上述实施例 3 的方法制备)、 K_2CO_3 (5 当量)的混合物(0.2M 的乙腈和水 5:1 的混合物溶液)中。在室温下搅拌得到的不均匀混合物 1 小时。然后用水稀释该混合物,用二氯甲烷萃取。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相,用硫酸钠干燥。真空下浓缩产生粘性油状物。色谱纯化产生 4-[2-(3-异丙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(2-苯基甲烷磺酰基氨基-乙基)-酰胺。MS: MH^+ 599。

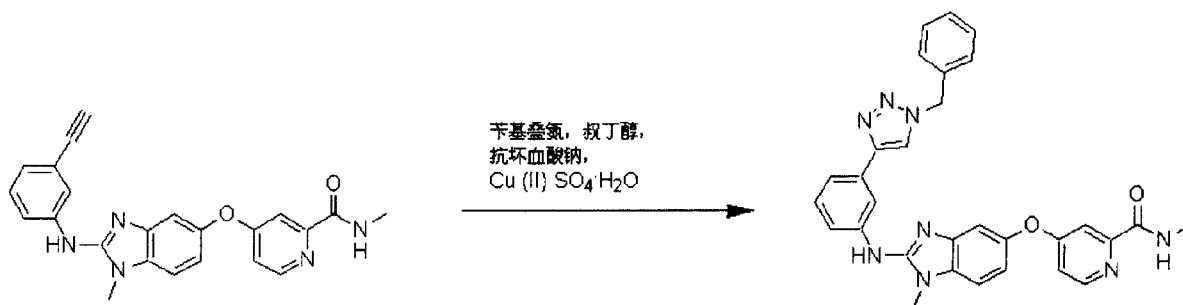
用实施例 803 所述的方法制备下表所列化合物(实施例 804-812)。

表 11

实施例	结构	名称	MH^+
804		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	523.6
805		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-[[[(苯甲基)磺酰基]氨基]乙基])吡啶-2-羧酰胺	599.7
806		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-[[[(三氟甲基)磺酰基]氨基]乙基])吡啶-2-羧酰胺	577.6
807		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(苯基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	585.7

实施例	结构	名称	MH ⁺
808		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(丙基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	551.7
809		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]乙基)吡啶-2-羧酰胺	599.7
810		4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	591.7
811		N-(2-[[[(1-甲基乙基)磺酰基]氨基]乙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	551.7
812		N-(2-[[[(5-氯代噻吩-2-基)磺酰基]氨基]乙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	626.2

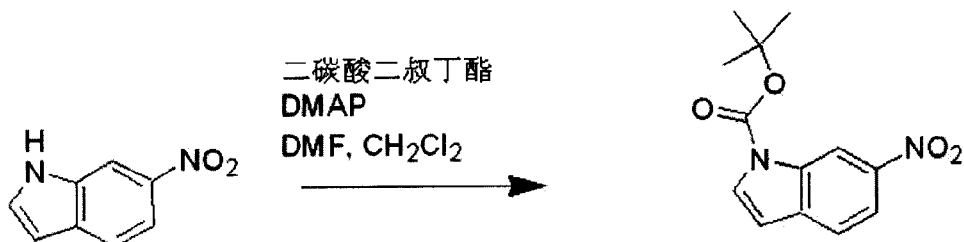
实施例 813



步骤 1. 4-{2-[3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苯基氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧}-吡啶-2-羧酸甲基酰胺

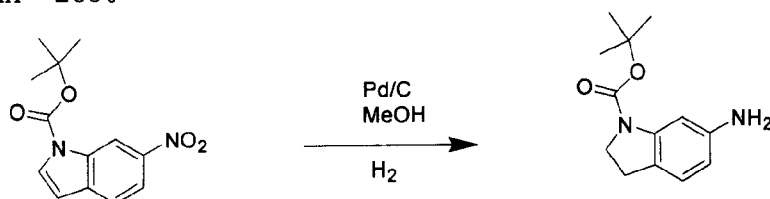
将抗坏血酸钠(0.05 当量)和五水合硫酸铜(II) (0.01 当量)加入 4-[2-(3-乙基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺(1 当量)(用上述实施例 2 的方法制备)、苄基叠氮(1 当量)的混合物的叔丁醇溶液(0.1M)中。在室温下搅拌得到的混合物 1 小时。然后用水稀释该混合物,通过吸滤收集固体。MS: MH+ 531。

实施例 814



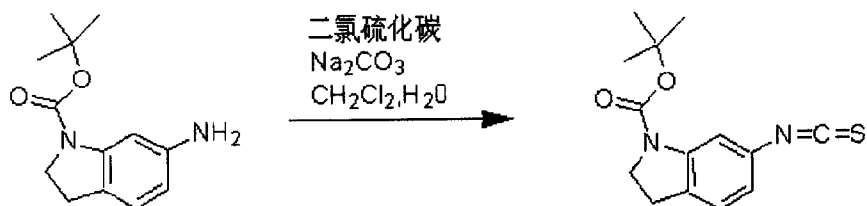
步骤 1. 合成 6-硝基-吲哚-1-羧酸叔丁酯

将二碳酸二叔丁酯(di-*t*-butyl dicarbonate) (2 当量)加入搅拌的 6-硝基吲哚(1 当量)的二氯甲烷(0.3M)和 DMF (3.1M)溶液中, 然后加入 4-(二甲基氨基)吡啶(1 当量)。在室温下搅拌得到的溶液过夜。然后, 在旋转蒸发仪(rotovap)上除去二氯甲烷, 用水稀释剩余溶液, 用乙酸乙酯萃取。用 10%柠檬酸溶液、氯化钠饱和溶液、碳酸氢钠饱和溶液、氯化钠饱和溶液洗涤有机相, 并用硫酸钠干燥。然后在真空下去除乙酸乙酯。然后加入乙醚, 通过吸滤收集褐色固体, 产生 6-硝基-吲哚-1-羧酸叔丁酯。MS: MH+ 263。



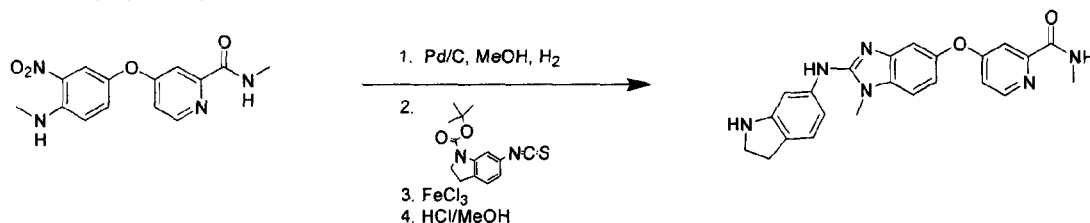
步骤 2. 合成 6-氨基-2,3-二氢-吲哚-1-羧酸叔丁酯

将 6-硝基-吲哚-1-羧酸叔丁酯(1 当量)溶解于甲醇(0.1M)中, 在氮气下将在甲醇中的钯碳(0.1 当量)加入此溶液中。然后插入氢气气氛, 在室温下搅拌得到的混合物 3 小时。然后通过硅藻土过滤该反应混合物, 在真空下去除溶剂, 得到白色固体 6-氨基-2,3-二氢-吲哚-1-羧酸叔丁酯。MS: MH+ 235。



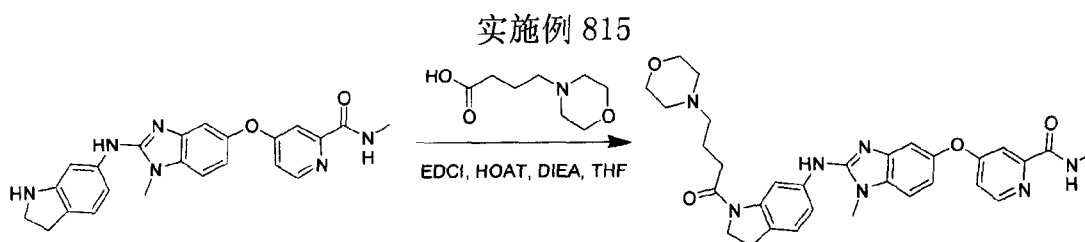
步骤 3. 合成 6-异硫氰酸酯-2,3-二氢-吲哚-1-羧酸叔丁酯

在 0℃ 下将二氯硫化碳(1.1 当量)加入搅拌的 6-氨基-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1 当量)、碳酸钠(10 当量)和二氯甲烷:水为 3:1(体积)的悬液中。在 0℃ 下搅拌得到的混合物 2 小时。用水稀释该混合物,分离有机相,用水、氯化钠饱和溶液洗涤,,用硫酸钠干燥,在真空下去除溶剂,得到橙色油状 6-异硫氰酸酯-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯。



步骤 4. 合成 4-[2-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。

在氮气下将钯碳(0.1 当量)加入 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸甲基酰胺(1 当量)的甲醇(0.1M)溶液中。将该气氛交换为氢气(1 个大气压),在室温下搅拌得到的悬液 2 小时。通过硅藻土过滤该混合物,加入 6-异硫氰酸酯-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1 当量)中。将得到的溶液搅拌过夜。加入氯化铁(III)(2 当量)的甲醇溶液,该溶液变为深红色。在室温下搅拌该溶液 3 小时。然后在真空下去除甲醇;用水稀释得到的油状物,用二氯甲烷萃取。用碳酸氢钠饱和溶液、水和氯化钠饱和溶液洗涤有机层,并用硫酸钠干燥。在真空下去除溶剂。将甲苯加入得到的油状物中,加热回流,将溶液冷却到室温,3 天后吸滤收集固体,得到 4-[2-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。
MS: MH⁺ 415。



步骤 1. 合成 4-{1-甲基-2-[1-(4-吗啉-4-基-丁酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基]-1H-苯并咪唑-5-基氧}-吡啶-2-羧酸甲基酰胺

将 THF 加入含有 4-[2-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺(1 当量)(之前用实施例 1 制备)、EDCI(2 当量)、HOAT(1.2 当量)、DIEA(4 当量)的混合物中。在氮气、室温下搅拌该混合物过夜。然

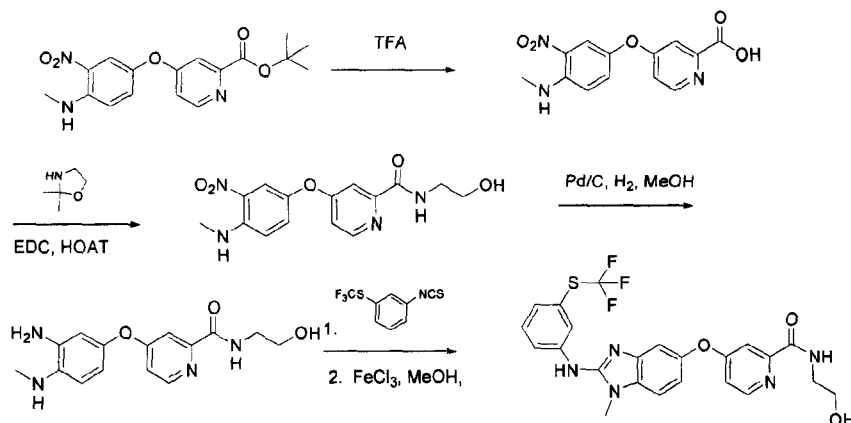
后用水稀释该混合物,用乙酸乙酯萃取。用水,然后是氯化钠饱和溶液洗涤有机相,用硫酸钠干燥,过滤,真空下去除溶剂。色谱纯化得到 4-{1-甲基-2-[1-(4-吗啉-4-基-丁酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基]-1H-苯并咪唑-5-基氧}-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。MS: MH⁺ 570。

用实施例 815 所述的方法制备下表所列化合物(实施例 816-819)。

表 12

实施例	结构	名称	MH ⁺
816		4-{[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	415.5
817		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[1-(3-吡啶-4-基丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	548.6
818		4-{[2-({1-[3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基]-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	537.6
819		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[1-(4-吗啉-4-基丁酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	570.7

实施例 820



步骤 1. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸:

在室温下, 用两滴水处理搅拌的 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸叔丁酯的三氟乙酸溶液 3-4 小时, 或直到经 HPLC 测定该反应完成时。减压蒸发该反应, 产生红橙色油状产物。加入乙醚, 超声处理, 过滤, 获得淡粉色固体产物。LCMS m/z 290.1 (MH⁺), t_R =1.71 分钟。

步骤 2. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺:

将 EDC-HCl (1.2 当量)、HOAT (1.2 当量) 和二异丙基乙胺 (3 当量) 加入 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸 (1 当量) 的无水 THF 悬液中。搅拌该悬液 10 分钟, 然后加入 2,2-二甲基-噁唑烷 (1.1 当量), 搅拌该溶液过夜。然后用乙酸乙酯稀释该混合物, 用水洗涤。用乙酸乙酯洗涤水层, 合并有机层, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。LCMS m/z 333.2 (MH⁺), t_R =2.1 分钟。

步骤 3. 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺:

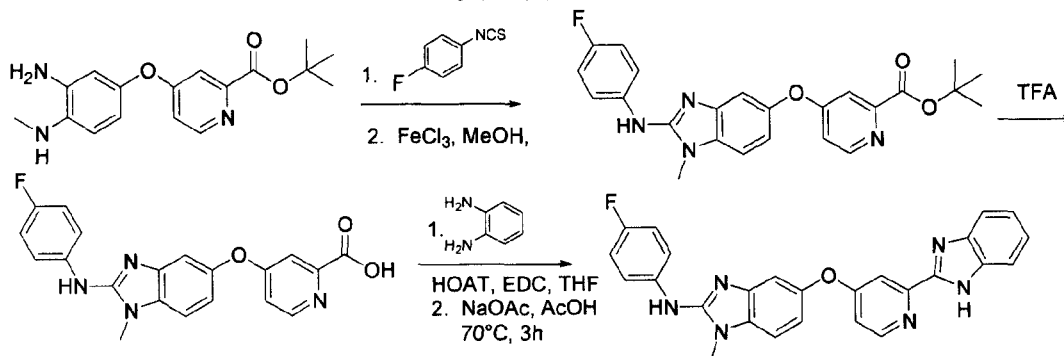
在室温下搅拌 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 (1 当量) 和 10% 钯碳 (0.1 当量) 的甲醇溶液, 通入氮气。将氢气通入该反应 1-2 小时, 或直到经 HPLC 测定该反应进行完全。将氮气通入该反应 15 分钟, 然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量甲醇洗涤硅藻土垫, 然后通过减压蒸发去除全部甲醇, 得到淡黄色固体产物。LCMS m/z 303.2 (MH⁺), t_R =1.5 分钟。

步骤 4. 4-[1-甲基-2-(3-三氟甲硫基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺:

将 3-(三氟甲硫基)苯基异硫氰酸酯 (1 当量)、4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 (1 当量) 和 MeOH 装入烧瓶。将该反应维持在室温过夜。加入氯化铁 (1.5 当量), 将得到的红色反应混合物搅拌过夜。用 EtOAc 和水分配

该反应,通过硅藻土过滤。分离层,用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相。用 EtOAc 萃取得到的水相,通过硅藻土过滤该混合物。分离这些相,再次萃取水相并过滤。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO_4),过滤,浓缩产生褐色固体。用反相 HPLC 纯化粗残留物。LCMS m/z 504.1(MH^+), $t_R=3.7$ 分钟。

实施例 821



步骤 1. 合成 4-[2-(4-氟-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸叔丁酯:

将 4-氟代苯基异硫氰酸酯(1 当量)、4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸叔丁酯(1 当量)和 MeOH 装入圆底烧瓶。在室温下搅拌该反应过夜。加入氯化铁(1.5 当量),将得到的混合物搅拌过夜。用 EtOAc 和水分配该反应,通过硅藻土过滤。分离层,用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相。用 EtOAc 萃取得到的水相,通过硅藻土过滤该混合物。分离这些相,再次萃取水相并过滤。用盐水洗涤合并的有机层, MgSO_4 干燥,过滤,浓缩产生褐色固体。通过在热甲苯中研磨来纯化粗残留物,得到所需产物。LCMS m/z 435.6(MH^+), $t_R=2.12$ 分钟。

步骤 2. 合成 4-[2-(4-氟-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸:

在室温下,用两滴水处理搅拌的 4-[2-(4-氟-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸叔丁酯的三氟乙酸溶液 3-4 小时,或直到经 HPLC 测定该反应完成时。减压蒸发该反应,然后将醚加入残留物,然后超声处理 30 分钟。过滤,用醚洗涤,以定量产率产生所需酸。LCMS m/z 379.4(MH^+), $t_R=1.74$ 分钟。

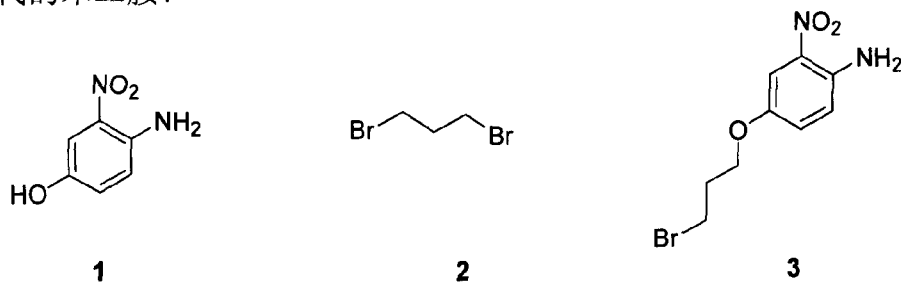
步骤 3. 合成 {5-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-吡啶-4-基氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}-(4-氟-苯基)-胺:

将 EDC-HCl(1.2 当量)、HOAT(1.2 当量)和二异丙基乙胺(3 当量)加入 4-[2-(4-氟-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(1 当量)的无水 THF 悬液

中。将该悬液搅拌 10 分钟, 然后加入苯二胺(1.1 当量), 将该溶液搅拌过夜。然后用乙酸乙酯稀释该混合物, 用水洗涤。用乙酸乙酯洗涤水层, 合并有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将乙酸加入残留物, 然后加入醋酸钠(1.1 当量)。将该混合物加热到 70°C 3 小时, 然后浓缩该溶液, 用反相 HPLC 纯化残留物, 产生所需产物。LCMS m/z 451.5 (MH^+), $t_R=1.92$ 分钟。

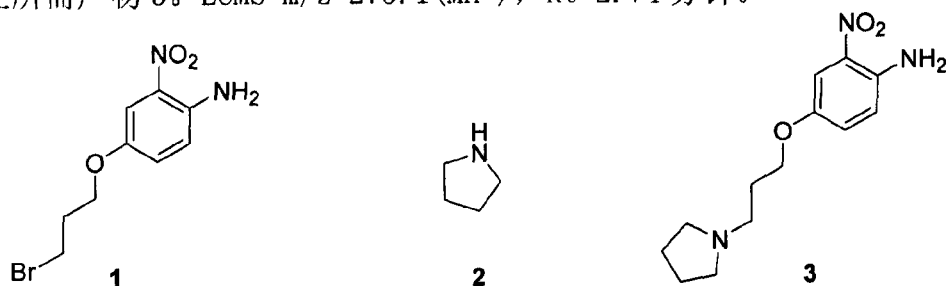
侧链的合成

醚取代的苯二胺:



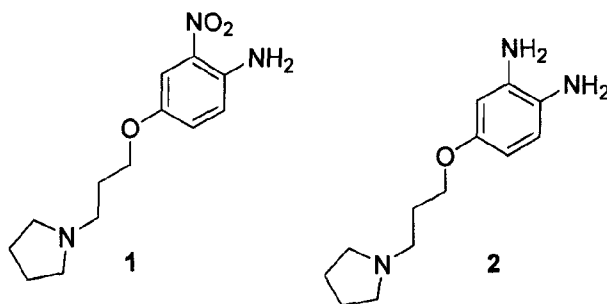
4-(3-溴代丙氧基)-2-硝基苯胺:

将 4-氨基-3-硝基酚 1(1 当量)、 K_2CO_3 (2 当量)和 2-丁酮装入烧瓶。加入 1,3-二溴丙烷 2(1.5 当量), 将该混合物加热到 80°C 18 小时。冷却后, 将该混合物过滤、浓缩, 加入水。然后用 CH_2Cl_2 萃取该溶液($\times 3$), 浓缩有机层, 用戊烷洗涤回收的固体, 产生所需产物 3。LCMS m/z 275.1 (MH^+), R_t 2.74 分钟。



2-硝基-4-(3-吡咯烷基丙氧基)苯胺:

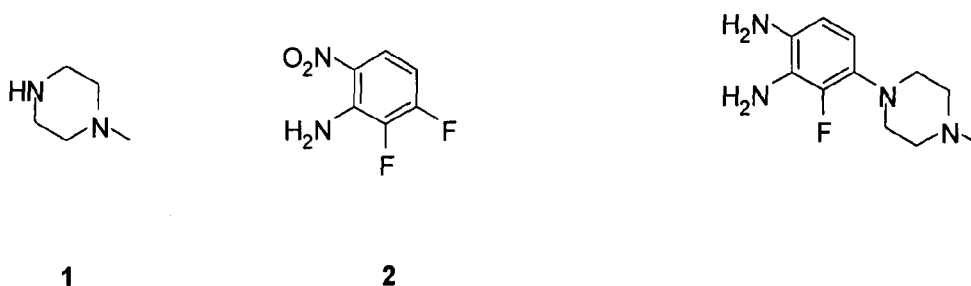
将含有吡咯烷 2(5 当量)、 Cs_2CO_3 (2 当量)和 Bu_4NI (0.1 当量)的 4-(3-溴代丙氧基)-2-硝基苯胺 1(1 当量)的 MeCN 溶液加热到 70°C 48 小时。将该反应混合物冷却、过滤和浓缩。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 , 用水洗涤。浓缩有机层, 产生所需产物 3。LCMS m/z 266.2 (MH^+), R_t 1.51 分钟。



4-(3-吡咯烷基丙氧基)苯-1,2-二胺:

将 Pd/C (0.1 当量) 加入 2-硝基-4-(3-吡咯烷基丙氧基)苯胺 1 的 EtOH 溶液中。用氮气重复吹扫该反应容器 (×3)，然后在氢气气氛下搅拌 18 小时。通过硅藻土塞过滤该产物，用 25 毫升 EtOH 清洗该塞，产生 2。LCMS 236.2 Rt 0.94 分钟。

3-氟-4-氨基取代的苯二胺:



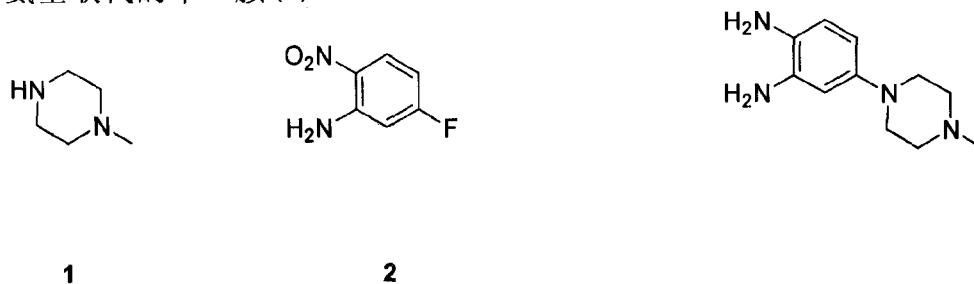
1. 合成 2-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-硝基-苯胺。

将 N-甲基哌嗪 (1.0 当量)、NMP、三乙胺 (3.0 当量) 和 5,6-二氟-2-硝基苯胺 (1.0 当量) 的溶液加热到 90°C 1 小时。将该反应冷却到室温，然后倾入水中，静置 1 小时。收集得到的固体并使其干燥，无需进一步纯化即可使用。MH⁺=255.3。

2. 合成 3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺。

将 Pd/C (0.1 当量) 加入 2-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-6-硝基-苯胺的 EtOH 溶液中。用氮气重复吹扫该反应容器 (×3)，然后在氢气气氛下搅拌 18 小时。通过硅藻土塞过滤该产物，用 25 毫升 EtOH 清洗该塞，产生所需二胺。LCMS 225.3 Rt 0.45 分钟。

4-氨基取代的苯二胺 (a):



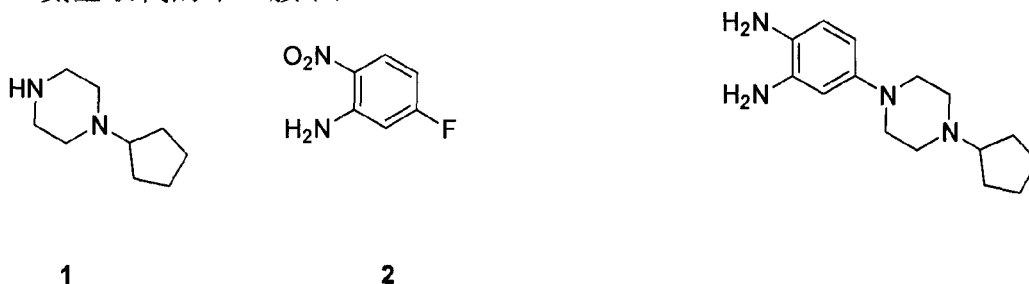
合成 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺

将 N-甲基哌嗪(1.0 当量)、NMP, 三乙胺(3.0 当量)和 5-氟-2-硝基苯胺(1.0 当量)的溶液加热到 90℃ 1 小时。将该反应冷却到室温, 然后倾入水中, 静置 12 小时。收集得到的固体并使其干燥, 无需进一步纯化即可使用。MH+=237.3。

合成 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺:

将 Pd/C(0.1 当量)加入 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺的 EtOH 溶液中。用氮气重复吹扫该反应容器(×3), 然后在氢气气氛下搅拌 18 小时。通过硅藻土塞过滤该产物, 用 25 毫升 EtOH 清洗该塞, 产生所需二胺。LCMS 207.3 Rt 0.25 分钟。

4-氨基取代的苯二胺(b):



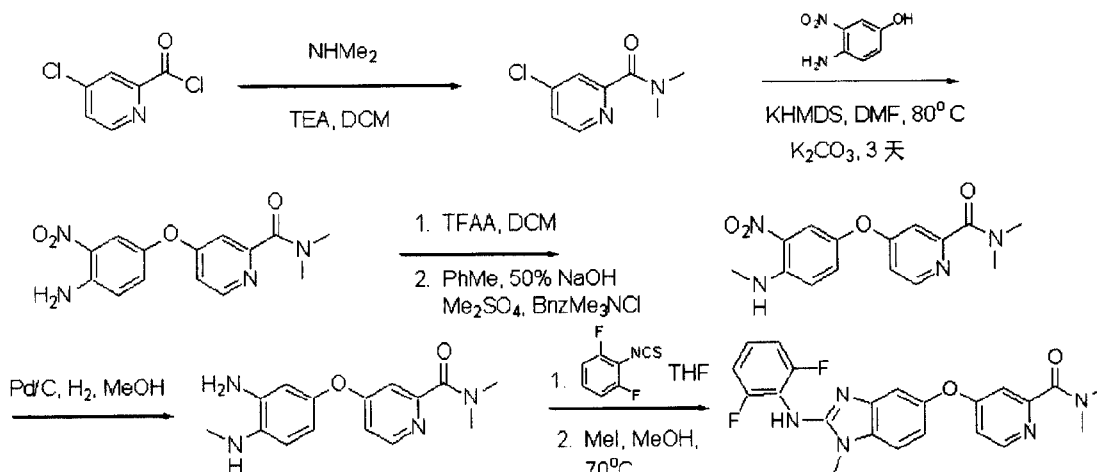
合成 5-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺

1. 将 N-环戊基哌嗪(1.0 当量)、NMP、三乙胺(3.0 当量)和 5-氟-2-硝基苯胺(1.0 当量)的溶液加热到 90℃ 1 小时。将该反应冷却到室温, 然后倾入水中, 静置 12 小时。收集得到的固体并使其干燥, 无需进一步纯化即可使用。MH+=291.4。

2. 合成 4-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺:

将 Pd/C(0.1 当量)加入 5-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺的 EtOH 溶液中。用氮气重复吹扫该反应容器(×3), 然后在氢气气氛下搅拌 18 小时。通过硅藻土塞过滤该产物, 用 25 毫升 EtOH 清洗该塞, 产生所需二胺。MH+=261.3。

实施例 822



步骤 1. 合成 4-氯-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺:

将 4-氯-吡啶-2-碳酰氯(1 当量)的二氯甲烷溶液冷却到 0℃, 然后加入三乙胺(2 当量), 然后加入二甲胺(2 当量, 2M THF 溶液)。将该溶液的温度升高到室温, 搅拌过夜。然后用 1M NaOH 洗涤。用 MgSO₄ 干燥分离的有机层, 过滤, 浓缩, 产生所需产物。HPLC, 1.82 分钟; MS: MH⁺=185.6

步骤 2. 合成 4-(4-氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺:

在室温下, 在二甲基甲酰胺中搅拌含有 4-氨基-3-硝基酚(1 当量)和双(三甲基硅烷基)酰胺钾(2 当量)的混合物 2 小时。将 4-氯-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)加入此混合物, 然后在 90℃ 搅拌 3 天。然后浓缩该反应混合物, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤, 真空下浓缩, 产生褐色固体。通过乙酸乙酯和己烷(1:1)快速层析来纯化, 产生黄色糖浆状所需产物。HPLC, 1.69 分钟; MS: MH⁺=303.1。

步骤 3. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺:

用三氟乙酸酐(1 当量)处理 4-(4-氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺(1 当量)的二氯甲烷溶液, 在 0℃ 下搅拌 10 分钟。用 NaHCO₃ 饱和溶液终止混合物反应。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥, 过滤并蒸发。MS: MH⁺=399.0。

将苄基三甲基氯化铵(1 当量)和硫酸二甲酯(1.2 当量)加入三氟乙酰胺(1 当量)的甲苯、乙腈和氢氧化钠溶液(50%)的混合物溶液。将此两相混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物溶解在乙酸乙酯中, 用水、盐水洗涤, 干燥并蒸发。通过快速层析纯化粗产物, 具体用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗涤, 得到所需产物。HPLC, 2.14 分钟; MS: MH⁺=317.3。

步骤 4. 合成 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺:

用 10% 钯碳处理 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺的甲

醇溶液, 在室温、氢气气氛下搅拌 3 小时。用氮气吹扫该混合物, 然后通过硅藻土过滤, 浓缩滤出液, 产生二胺。HPLC, 1.17 分钟; MS: $MH^+=287.1$ 。

步骤 5. 合成 4-[2-(2,6-二氟代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺:

用 2,6-二氟代苯基异硫氰酸酯(1 当量)处理 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺(1 当量)的甲醇溶液, 搅拌过夜。将碘代甲烷(1 当量)加入该反应混合物中, 在 60℃下搅拌过夜。将该反应冷却到室温, 蒸发, 用反相 HPLC 纯化残余物。HPLC, 1.66 分钟; MS: $MH^+=424.1$ 。

用实施例 815 所述的方法制备下表所列化合物(实施例 816-819)。

用本文所述方法(如右侧一列所示)合成下表所列的各化合物 823-984。

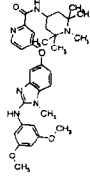
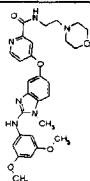
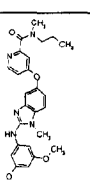
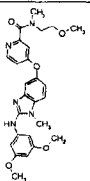
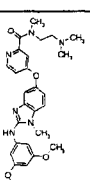
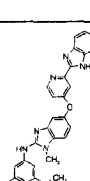
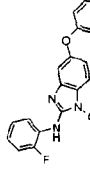
表 13

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
823		4-((2-[(2,6-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	424.1	822
824		N,N-二甲基-4-[(1-甲基-2-[(2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	456.4	822
825		4-((2-[(4-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5	822
826		4-((2-[(3,5-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	424.4	822
827		4-((2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5	822

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
828		N,N-二甲基-4-{{[1-甲基-2-((2-[(三氟甲基)氧]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	472.4	822
829		4-({2-[(2,5-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	424.4	822
830		4-({2-[(3-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5	822
831		4-[(2-{{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	490.9	822
832		4-[(2-{{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	474.4	822
833		N,N-二甲基-4-[(1-甲基-2-{{[2-(甲硫基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	434.5	822
834		4-({2-[(2,4-二氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	424.4	822
835		4-({2-[(2,3-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	416.5	822

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
836		4-[(2-{[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	490.9	822
837		4-[(2-{[3-氯-2-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	436.9	822
838		4-[(2-{[5-氯-2-(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	452.9	822
839		4-[(2-{[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	448.5	822
840		N,N-二甲基-4-[(1-甲基-2-{[5-甲氧基-2-(甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	432.5	822
841		N,N-二甲基-4-[(1-甲基-2-{[4-(甲氧基)-1,1'-联苯-3-基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	494.6	822
842		4-[(2-{[3,4-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	448.5	822
843		N,N-二甲基-4-[(1-甲基-2-{[2-(甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	418.5	822

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
844		4-[(2-({[5-氯-2,4-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N,N-二甲基吡啶-2-羧酰胺	482.9	822
845		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	531.6	372
846		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	491.6	372
847		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	492.5	372
848		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	478.5	372
849		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	560.7	372
850		4-[(2-({[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-吗啉-4-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	547.6	372

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
851		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	573.7	372
852		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	533.6	372
853		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	476.5	372
854		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	492.5	372
855		4-[(2-[[3,5-双(甲氧基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	505.6	372
856		5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧]-N-[3,5-双(甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	493.5	821
857		4-[(2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	472.5	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
858		N-[2-((2-二甲基氨基)乙基)-4-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-基]酰胺	449.5	372
859		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-基]酰胺	489.6	372
860		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]吡啶-2-基]酰胺	521.6	372
861		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-基]酰胺	450.5	372
862		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-基]酰胺	436.5	372
863		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-基]酰胺	483.5	372
864		4-((2-((2-((2-氟代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-基]酰胺	518.6	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
865		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(3-吗啉-4-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	505.6	372
866		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	497.5	372
867		N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	489.6	372
868		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	531.6	372
869		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	434.5	372
870		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	491.5	372
871		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	450.5	372

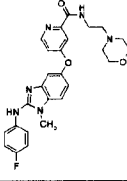
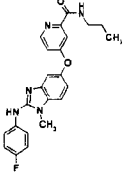
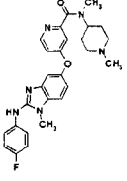
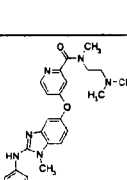
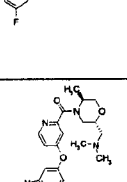
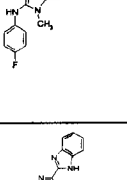
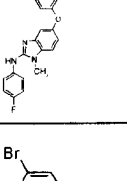
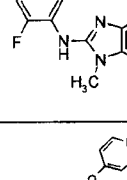
实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
872		4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	489.6	372
873		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-((2-[(2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	463.5	372
874		N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	484.5	372
875		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	461.5	372
876		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	501.6	372
877		N-[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	533.6	372
878		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	462.5	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
879		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	448.5	372
880		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	495.6	372
881		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	530.6	372
882		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-吗啉-4-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	517.6	372
883		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	509.6	372
884		N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	501.6	372
885		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	543.7	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
886		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	462.5	372
887		4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	503.6	372
888		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	446.5	372
889		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	501.6	372
890		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[2-(甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	475.6	372
891		5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧]-1-甲基-N-[2-(甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	463.5	372
892		5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧]-N-(2-氟代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	451.5	372

实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
893		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	472.5	372
894		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	489.6	372
895		N-[2-((二甲基氨基)乙基)-4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)]吡啶-2-羧酰胺	449.6	372
896		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	521.6	372
897		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	450.5	372
898		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	436.5	372
899		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	483.6	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
900		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	518.6	372
901		5-{[2-((2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)吡啶-4-基}氧}-N-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	519.6	372
902		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(3-吗啉-4-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	505.6	372
903		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	497.6	372
904		N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	489.6	372
905		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	531.7	372
906		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	450.6	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
907		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	491.6	372
908		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	434.6	372
909		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	489.6	372
910		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	463.6	372
911		5-({[2-((2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基)羰基]吡啶-4-基}氧)-N-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	519.6	372
912		5-({[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧)-N-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	451.5	821
913		4-((2-[(4-溴-2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	471.3	120a
914		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-苯基乙基)吡啶-2-羧酰胺	499.0	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
915		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-{2-[2-(甲氧基)苯基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	529.0	372
916		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	466.0	372
917		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-(4-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	500.0	372
918		N-(4-氯代苯基)-5-({[2-((2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基咪唑啉-4-基)羰基]吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	536.0	372
919		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-(2-(4-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	514.0	372
920		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	548.1	372
921		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	450.9	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
922		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	506.0	372
923		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	480.0	372
924		N-(4-氯代苯基)-5-([2-((2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基)羰基)吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	536.0	372
925		4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基-N-[2-(甲氧基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	466.9	372
926		N-(4-氟代苯基)-5-([2-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)吡啶-4-基}氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	452.5	821
927		N-(4-氟代苯基)-1-甲基-5-([2-(1H-萘并[2,3-d]咪唑-2-基)吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-胺	501.5	821
928		N-(4-氟代苯基)-1-甲基-5-([2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-胺	465.5	821

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
929		N-(4-氟代苯基)-1-甲基-5-((2-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-胺	549.6	821
930		N-(4-氟代苯基)-1-甲基-5-[[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧]-1H-苯并咪唑-2-胺	465.5	821
931		5-((2-[5-(1,1-二甲基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-N-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	507.6	821
932		N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	539.3	372
933		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	541.3	372
934		N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	568.4	372
935		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-1,3-噻唑-2-基吡啶-2-羧酰胺	511.2	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
936		N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	539.3	372
937		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	540.3	372
938		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	525.3	372
939		N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	536.3	372
940		N-[2-(甲氧基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	486.3	372
941		N-(2-羟基乙基)-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	472.2	372
942		4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	539.3	372

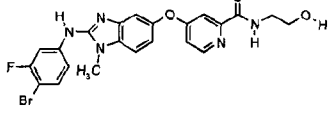
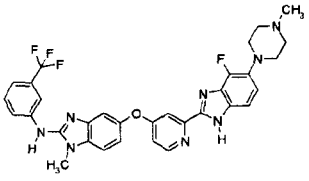
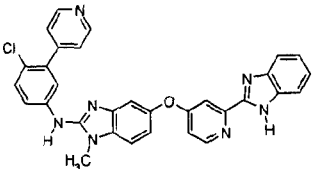
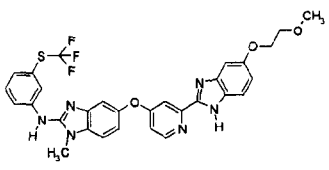
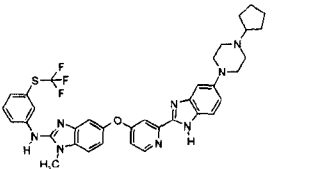
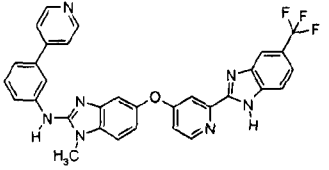
实施例	结构	名称	MH ⁺	合成如 实施例:
943		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-哌啶-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	553.3	372
944		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)吡啶-2-羧酰胺	539.3	372
945		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡啶-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	533.3	372
946		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌嗪-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	540.2	372
947		N-[3-(甲氧基)丙基]-4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	500.2	372
948		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	513.3	372
949		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-吡咯烷-3-基吡啶-2-羧酰胺	497.2	372

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
950		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	553.3	372
951		4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	470.3	372
952		N-乙基-4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	456.2	372
953		5-{[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	501.2	821
954		5-{[2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	abran	821
955		1-甲基-5-{[2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	515.2	821
956		1-甲基-5-{[2-(1H-蔡并[2,3-d]咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	551.3	821
957		1-甲基-5-{[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	515.2	821

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
958		(2-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)(苯基)甲酮	605.2	821
959		5-{[2-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	579.1	821
960		5-{[2-(5-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-2-基]吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	553.2	821
961		5-{[2-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	535.2	821
962		5-{[2-(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧}-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	519.4	821
963		1-甲基-5-({2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	569.2	821
964		2-{4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯	559.2	821

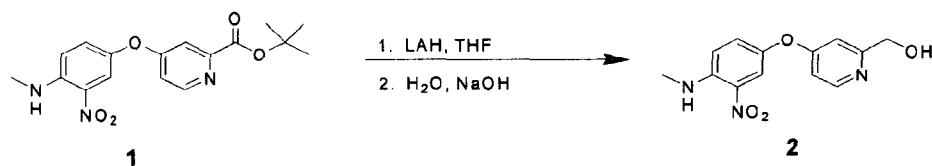
实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
965		5-([2-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧)-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	569.1	821
966		5-((2-[5-(1,1-二甲基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基)氧)-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	557.3	821
967		1-甲基-5-([2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基]氧)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	529.2	821
968		5-((2-[7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基)氧)-1-甲基-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	591.3	821
969		1-甲基-N-[3-(1-甲基乙基)苯基]-5-[(2-{5-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}吡啶-4-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-胺	602.7	821
970		N-(2-羟基乙基)-4-([1-甲基-2-((3-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	504.1	820
971		N-(2-羟基乙基)-4-([1-甲基-2-((4-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	504.1	820

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
972		4-((2-[(3-氟-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	436.2	820
973		4-((2-[(4-溴-3-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	516	820
974		4-((2-[(4-氯-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	452.2	820
975		4-((2-[(4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	422.2	820
976		4-((2-[(3-氯-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	456.2	820
977		N-(2-羟基乙基)-4-[(1-甲基-2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	486.2	820
978		4-((2-[(3-氯-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	452.2	820

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
979		4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	502.1	820
980		5-((2-[4-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	428.2	821
981		5-([2-(1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧)-N-(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺	545.0	821
982		1-甲基-5-([2-(5-([2-(甲氧基)乙基]氧)-1H-苯并咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧)-N-[3-(三氟甲基)硫]苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	607.2	821
983		5-((2-[5-(4-环戊基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-1-甲基-N-[3-(三氟甲基)硫]苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺	685.3	821
984		1-甲基-N-(3-吡啶-4-基苯基)-5-((2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]吡啶-4-基}氧)-1H-苯并咪唑-2-胺	578.3	821

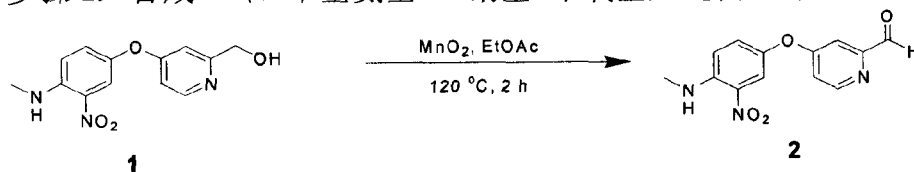
实施例 985: 合成脘系列化合物: 4-[2-(4-溴-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-脘

步骤 1. 合成[4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲醇



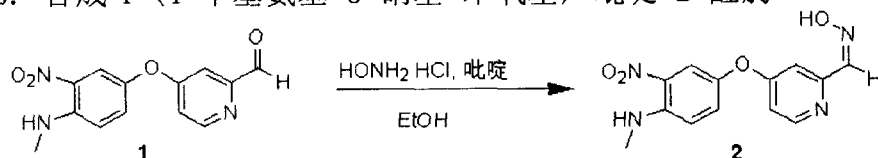
用 N_2 吹扫火焰干燥的 500 毫升三颈圆底烧瓶, 然后装入 LAH (2.32 克, 58.0 mmol) 和无水 THF (60 毫升)。将得到的悬液冷却到 0°C , 缓慢加入叔丁酯 1 (10.0 克, 29.0 mmol) 的无水 THF (60 毫升) 悬液, 将内部反应温度保持在 5°C 以下。在 0°C 下搅拌该反应 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。判断反应完成后, 通过相继逐滴加入水 (2.3 毫升), 10% NaOH (2.3 毫升) 和水 (7.2 毫升) 来处理混合物。通过硅藻土过滤得到的悬液, 用乙酸乙酯和甲醇洗涤, 收集浓缩的有机相。让粗产物吸附在硅胶上, 用快速层析纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3), 产生橙色固体 2: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

步骤 2. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-醛



将苯醇 1 (1.0 克, 3.6 mmol)、 MnO_2 (4.7 克, 54 mmol) 和 EtOAc (20 毫升) 装入 250 毫升反应试管中。密封反应试管, 加热到 120°C , 搅拌 2 小时。将该反应冷却到室温, 然后通过硅藻土过滤, 相继用 EtOAc、MeOH 和 EtOH 洗涤。浓缩合并的有机相, 产生 936 毫克 (3.4 mmol, 94%) 橙色固体 2: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=2.48$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=2.47, 5.5$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 3.08 (d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

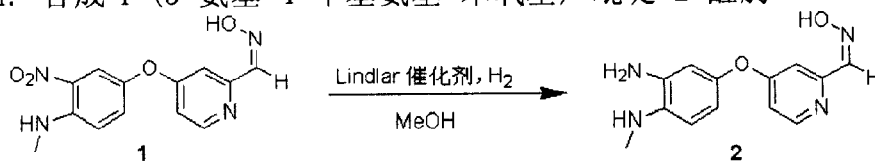
步骤 3. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-醛肟



将 1 (680 毫克, 2.5 mmol)、羟胺盐酸盐 (191 毫克, 2.75 mmol)、吡啶 (0.25 毫升, 3.0 mmol) 和乙醇 (10 毫升) 装入 50 毫升圆底烧瓶中。在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。浓缩粗产物, 让其吸附在硅胶上, 用快速层析纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3),

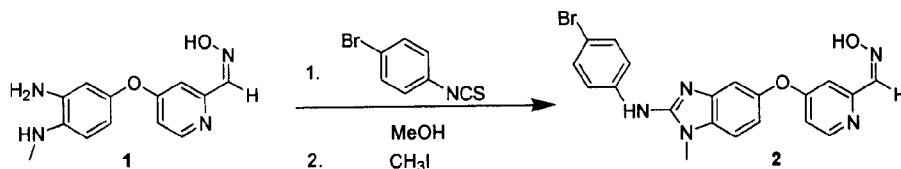
产生橙色固体 2。LCMS m/z 289.2 (MH⁺), t_R =2.06 分钟。

步骤 4. 合成 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-醛肟



将 1 (330 毫克, 1.15 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (245 毫克, 10 摩尔%) 的甲醇悬液 (5 毫升) 装入反应试管, 密封, 放置在帕尔摇床 (Parr shaker) 上。用 H₂ 对该反应加压 (60 psi) 并维持 1 小时。通过硅藻土过滤该反应, 用 MeOH 洗涤残留的固体。浓缩合并的有机相, 产生褐色半固体 2, 无需进一步纯化即可使用。

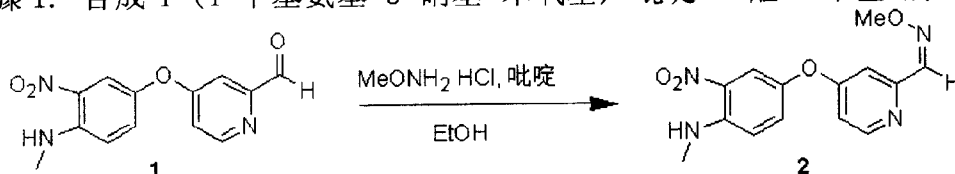
步骤 5. 合成 4-[2-(4-溴-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-醛肟



将 4-溴代苯基异硫氰酸酯 (54 毫克, 0.25 mmol), 二胺 1 (65 毫克, 0.25 mmol) 和 MeOH (1 毫升) 装入 5 毫升圆底烧瓶。将得到的反应保持在室温过夜。将碘代甲烷 (20 μ L, 0.33 mmol) 加入反应, 搅拌过夜。浓缩该反应, 用反相 HPLC 纯化得到的残留物。LCMS m/z 438.1 (MH⁺), t_R =1.87 分钟。

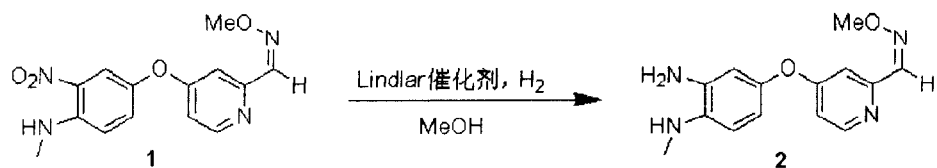
实施例 986: 合成 O-甲基-肟系列化合物: 4-[1-甲基-2-(4-三氟甲硫基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-醛 O-甲基-肟

步骤 1. 合成 4-(4-甲基氨基-3-硝基-苯氧基)-吡啶-2-醛 O-甲基-肟



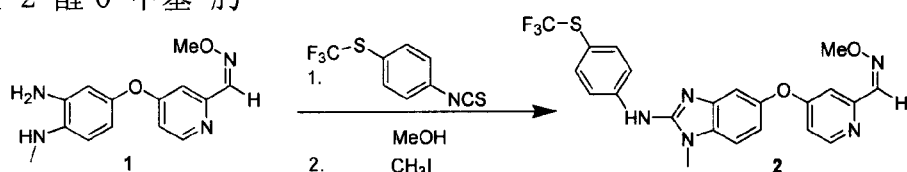
将 1 (600 毫克, 2.2 mmol)、甲氧基胺盐酸盐 (202 毫克, 2.42 mmol) 和吡啶 (0.22 毫升, 2.6 mmol) 的乙醇 (9 毫升) 悬液装入 25 毫升圆底烧瓶中。在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。浓缩粗产物, 将其吸附在硅胶上, 用快速层析纯化 (CH₂Cl₂/MeOH 97:3), 产生橙色固体 2。LCMS m/z 303.2 (MH⁺), t_R =2.40 分钟。

步骤 2. 合成 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-醛 O-甲基-肟



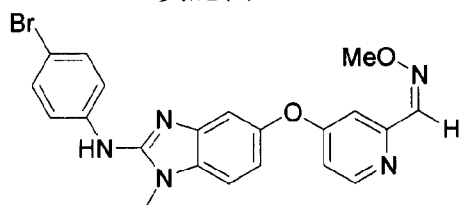
将 1 (270 毫克, 0.9 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (192 毫克, 10 摩尔%) 的甲醇 (5 毫升) 悬液装入反应试管中, 然后放置在帕尔摇床上。用 H₂ 对该反应加压 (60 psi) 并维持 1 小时。通过硅藻土过滤该反应, 用甲醇洗涤残留的固体。浓缩合并的有机相, 产生褐色半固体 2, 无需进一步纯化即可使用。LCMS m/z 273.3 (MH⁺), t_R=1.56 分钟。

步骤 3. 合成 4-[1-甲基-2-(4-三氟甲硫基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-醛 O-甲基-脞



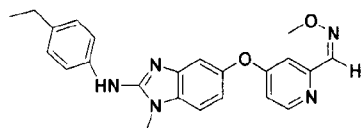
将 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯(24 毫克, 0.1 mmol)、二胺 1(27 毫克, 0.1 mmol) 和 MeOH(0.5 毫升)装入 5 毫升圆底烧瓶。使该反应保持室温过夜, 然后加入碘代甲烷(8 μ L, 0.13 mmol)。16 小时后, 浓缩该反应, 用反相 HPLC 纯化得到的残留物。LCMS m/z 474.3(MH⁺), t_R =2.42 分钟。

实施例 987



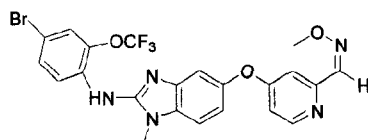
如实施例 986 步骤 3 所述用 4-溴代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 402.4 (MH⁺), t_R =2.15 分钟。

实施例 988



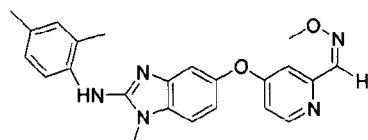
如实施例 986 步骤 3 所述用 4-乙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 402.4 (MH⁺), t_R =2.15 分钟。

实施例 989



如实施例 986 步骤 3 所述用 4-溴-2-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 536.2 (MH⁺), t_R =2.38 分钟。

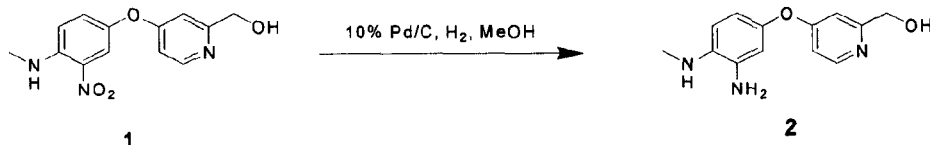
实施例 990



如实施例 986 步骤 3 所述用 2,4-二甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 402, (MH⁺), t_R =2.07 分钟。

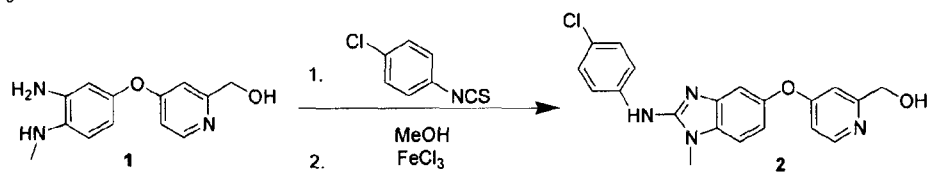
实施例 991: 合成苕醇系列化合物: {4-[2-(4-氯-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基}-甲醇

步骤 1. 合成 [4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-基]-甲醇



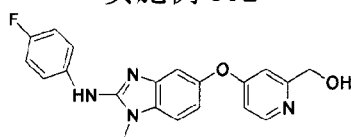
将 N₂ 鼓入硝基苯胺 1 (550 毫克, 2.0 mmol) 的甲醇悬液 20 分钟, 然后加入 10% Pd/C (106 毫克, 0.1 mmol)。将 H₂ 鼓入该反应, 在室温下维持 H₂ 气氛过夜。将 N₂ 鼓入该反应, 通过硅藻土过滤。用 EtOAc 洗涤收集的固体 (3×50 毫升), 使合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到 2, 无需进一步纯化即可使用。

步骤 2. 合成 {4-[2-(4-氯-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基}-甲醇。



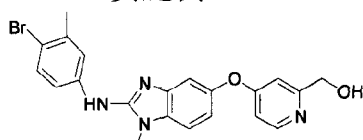
将 4-氯代苯基异硫氰酸酯 (34 克, 0.2 mmol)、二胺 1 (49 毫克, 0.2 mmol) 和 MeOH (1 毫升) 装入 5 毫升圆底烧瓶, 使得到的反应保持室温过夜。加入氯化铁 (16 毫克, 0.1 mmol), 将红色反应混合物搅拌过夜。用 EtOAc 和水分配该反应, 分离层, 用 Na₂CO₃ 饱和水溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 浓缩产生褐色固体。浓缩该反应, 在反相 HPLC 上纯化得到的残留物。LCMS m/z 381.3 (MH⁺), t_R =2.27 分钟。

实施例 992



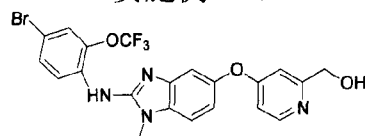
如实施例 1058 步骤 2 所述用 4-氟代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 365.4 (MH^+), $t_R=2.04$ 分钟。

实施例 993



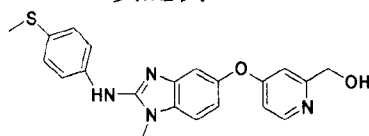
如实施例 991 步骤 2 所述用 4-溴-3-甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 439.3 (MH^+), $t_R=2.79$ 分钟。

实施例 994



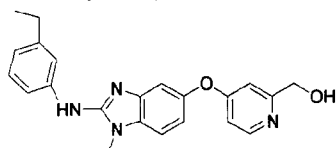
如实施例 991 步骤 2 所述用 4-溴-2-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 511.3 (MH^+), $t_R=3.08$ 分钟。

实施例 995



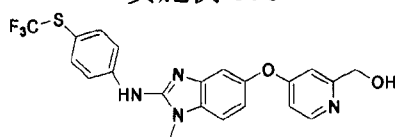
如实施例 991 步骤 2 所述用 4-甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 393.4 (MH^+), $t_R=2.46$ 分钟。

实施例 995



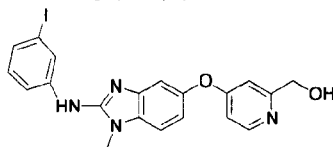
如实施例 991 步骤 2 所述用 3-乙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 375.4 (MH^+), $t_R=2.57$ 分钟。

实施例 996



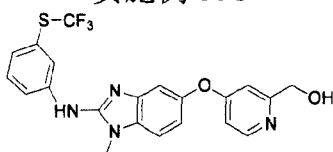
如实施例 991 步骤 2 所述用 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 447.3(MH⁺), t_R =3.21 分钟。

实施例 997



如实施例 991 步骤 2 所述用 3-碘代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 473.2(MH⁺), t_R =2.57 分钟。

实施例 998

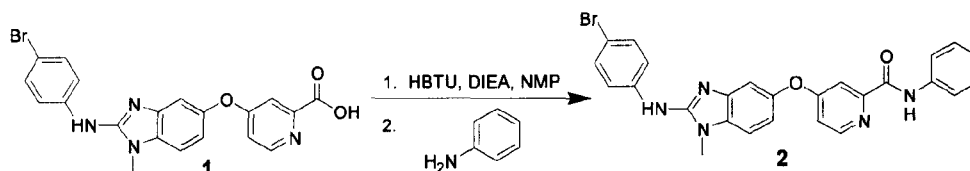


如实施例 991 步骤 2 所述用 3-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 447.3(MH⁺), t_R =3.08 分钟。

实施例 999: 4-[2-(4-溴-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸苯基酰胺

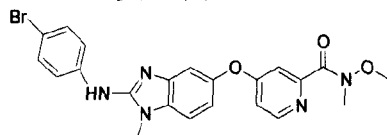
合成苯胺系列化合物(4-Br 和 3-iPr 西端(west-end))的方法

合成 4-[2-(4-溴-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸苯基酰胺。



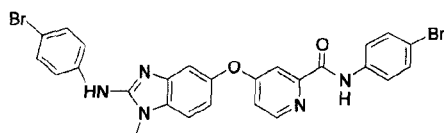
在室温下振荡 1(44 毫克, 0.1 mmol)、HBTU(46 毫克, 0.12 mmol)和 DIEA(43 μ L, 0.25 mmol)的 NMP(0.5 毫升)悬液 30 分钟。加入苯胺, 将该反应振荡过夜。在反相 HPLC 上纯化粗产物。LCMS m/z 515.2(MH⁺), t_R =2.75 分钟。

实施例 1000



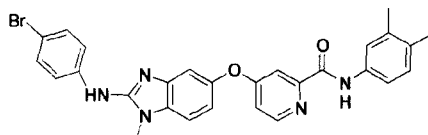
如实施例 999 所述用 N, O-二甲基羟胺盐酸盐合成。LCMS m/z 483.3(MH⁺), t_R =2.07 分钟。

实施例 1001



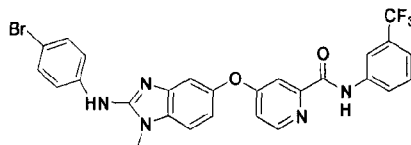
如实施例 999 所述用 4-溴苯胺合成。LCMS m/z 594.0 (MH^+), $t_R=5.39$ 分钟。

实施例 1002



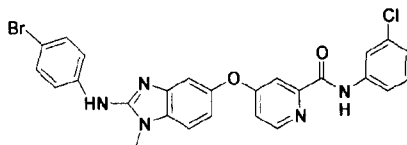
如实施例 999 所述用 3,4-二甲基苯胺合成。LCMS m/z 543.2 (MH^+), $t_R=5.39$ 分钟。

实施例 1003



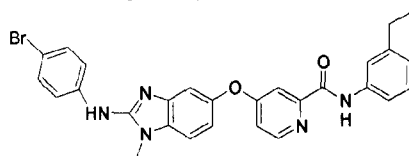
如实施例 999 所述用 3-三氟甲基苯胺合成。LCMS m/z 583.1 (MH^+), $t_R=3.12$ 分钟。

实施例 1004



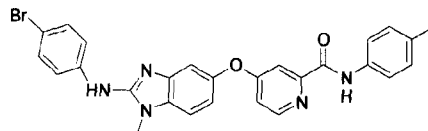
如实施例 999 所述用 3-氯代苯胺合成。LCMS m/z 550.1 (MH^+), $t_R=5.28$ 分钟。

实施例 1005



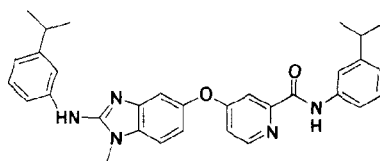
如实施例 999 所述用 3-乙基苯胺合成。LCMS m/z 543.2 (MH^+), $t_R=3.16$ 分钟。

实施例 1006



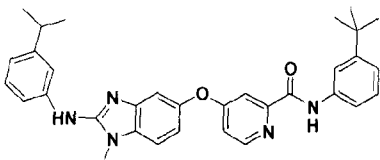
如实施例 1067 所述用 4-甲基苯胺合成。LCMS m/z 529.2 (MH^+), $t_R=5.15$ 分钟。

实施例 1007



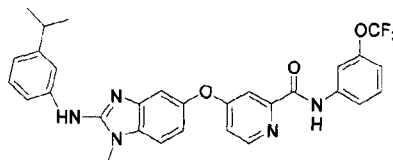
如实施例 999 所述用 3-异丙基苯胺合成。LCMS m/z 520.3 (MH^+), $t_R=5.98$ 分钟。

实施例 1008



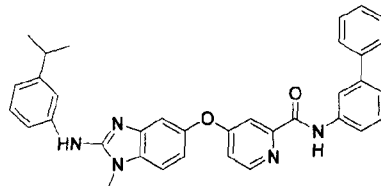
如实施例 999 所述用 3-叔丁基苯胺合成。LCMS m/z 534.3 (MH^+), $t_R=3.32$ 分钟。

实施例 1009



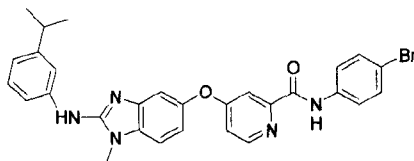
如实施例 999 所述用 3-三氟甲氧基苯胺合成。LCMS m/z 562.2 (MH^+), $t_R=3.15$ 分钟。

实施例 1010



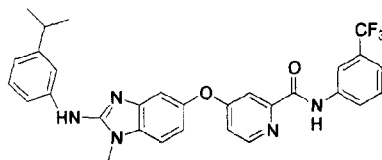
如实施例 999 所述用 3-联苯胺合成。LCMS m/z 554.3 (MH^+), $t_R=3.28$ 分钟。

实施例 1011



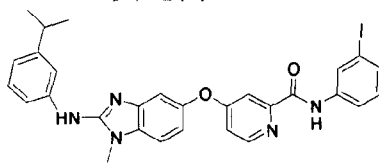
如实施例 999 所述用 4-溴苯胺合成。LCMS m/z 557.2 (MH^+), $t_R=5.65$ 分钟。

实施例 1012



如实施例 999 所述用 3-三氟甲基苯胺合成。LCMS m/z 546.3 (MH^+), $t_R=5.74$ 分钟。

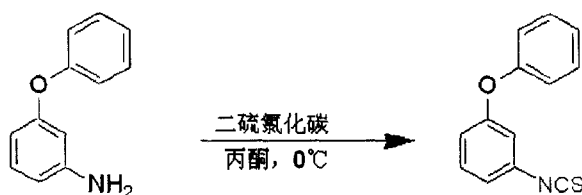
实施例 1013



如上述实施例 999 所述用 3-碘苯胺合成。LCMS m/z 604.2 (MH^+), $t_R=5.81$ 分钟。

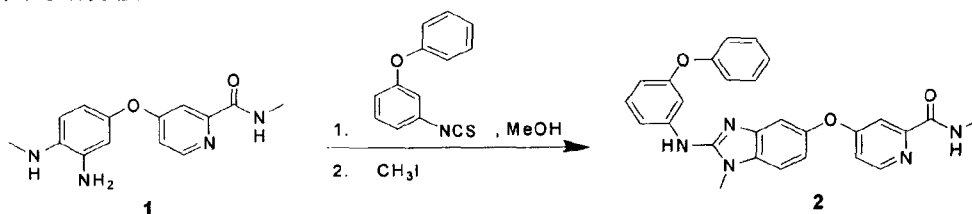
实施例 1014: 4-[1-甲基-2-(3-苯氧基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺

步骤 1. 合成 3-苯氧基苯基异硫氰酸酯



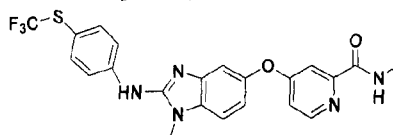
在 0°C 下将二硫化碳 (0.23 毫升, 3.0 mmol) 加入搅拌的 3-苯氧基苯胺 (185 毫克, 1.0 mmol) 的丙酮 (4.0 毫升) 溶液中, 将得到的反应维持 30 分钟。经 TLC (己烷/EtOAc 4:1) 测定该反应进行完。浓缩该反应, 与甲苯共沸, 无需进一步纯化即可使用。

步骤 2. 合成 4-[1-甲基-2-(3-苯氧基-苯基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺



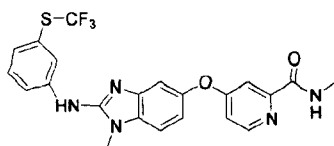
将 3-苯氧基苯基异硫氰酸酯 (23 毫克, 0.1 mmol)、二胺 1 (27 毫克, 0.1 mmol) 和 MeOH (0.5 毫升) 的溶液装入 1 打兰 (dram) 的管瓶中, 在室温下将该反应振荡过夜。加入碘代甲烷 (8 μ L, 0.13 mmol), 将该混合物振荡过夜。浓缩该反应, 在反相 HPLC 上纯化得到的残留物。LCMS m/z 466.3 (MH^+), $t_R=2.40$ 分钟。

实施例 1015



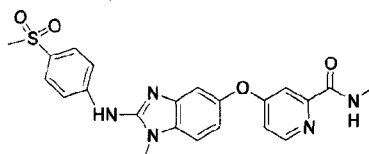
如实施例 1014 步骤 2 所述用 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯。LCMS m/z 474.5 (MH^+), $t_R=3.76$ 分钟。

实施例 1016



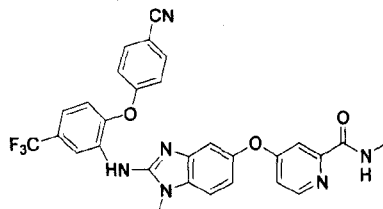
如实施例 1014 步骤 2 所述用 3-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 474.5 (MH^+), $t_R=3.65$ 分钟。

实施例 1017



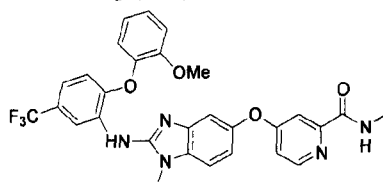
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 4-1-异氰硫基-4-甲烷磺酰基-苯合成。LCMS m/z 452.5 (MH^+), $t_R=2.86$ 分钟。

实施例 1018



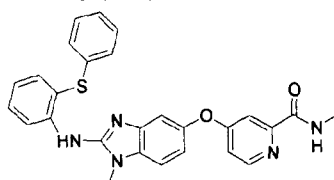
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 4-(2-异氰硫基-4-三氟甲基-苯氧基)-苄腈合成。LCMS m/z 559.6 (MH^+), $t_R=4.22$ 分钟。

实施例 1019



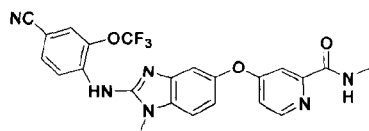
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 564.6 (MH^+), $t_R=4.42$ 分钟。

实施例 1020.



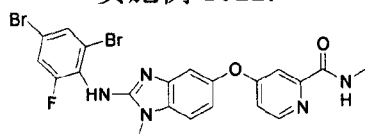
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 2-苯硫基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 482.5 (MH^+), $t_R=3.85$ 分钟。

实施例 1021.



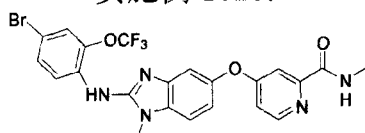
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 4-异氰硫基-3-三氟甲氧基-苄腈合成。LCMS m/z 483.4 (MH^+), $t_R=2.35$ 分钟。

实施例 1022.



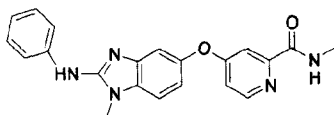
如实施例 1014 步骤 2 所述用 2,4-二溴-6-氟代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 550.3 (MH^+), $t_R=3.50$ 分钟。

实施例 1023.



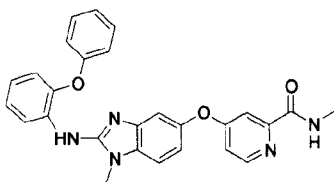
如实施例 1014 步骤 2 所述用 4-溴-2-三氟甲氧基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 537.3 (MH^+), $t_R=3.89$ 分钟。

实施例 1024.



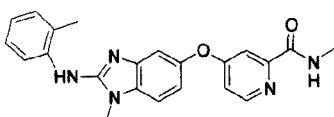
如实施例 1014 步骤 2 所述用苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 374.5 (MH^+), $t_R=2.84$ 分钟。

实施例 1025.



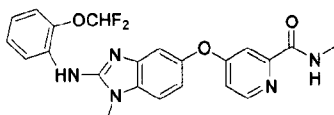
如实施例 1014 步骤 2 所述用步骤 1 中制备的 2-苯氧基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 466.5 (MH^+), $t_R=2.37$ 分钟。

实施例 1026.



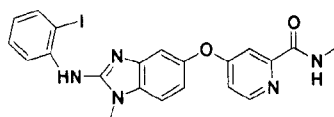
如实施例 1014 步骤 2 所述用 2-甲基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 388.5 (MH^+), $t_R=2.99$ 分钟。

实施例 1027.



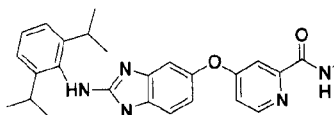
如实施例 1014 步骤 2 所述用 2-二氟甲氧基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 440.5 (MH^+), $t_R=3.13$ 分钟。

实施例 1028.



如实施例 1014 步骤 2 所述用 2-碘-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 500.4 (MH⁺), t_R =2.07 分钟。

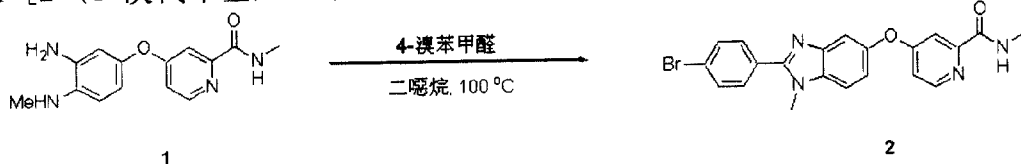
实施例 1029.



如实施例 1014 步骤 2 所述用 2,6-二异丙基-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 430.5 (MH^+), t_R =2.27 分钟。

实施例 1030.

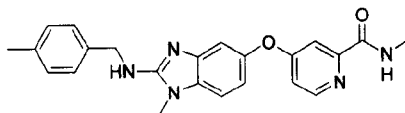
4-[2-(4-溴代苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。



将二胺 **1** (137 毫克, 0.36 mmol) 和 4-溴苯甲醛 (66 毫克, 0.50 mmol) 在无水二噁烷 (2 毫升) 中的混合物加热到 100°C 16 小时。让反应混合物冷却到室温, 然后浓缩。用反相 HPLC 纯化得到的残留物, 得到 **2** 的 TFA 盐: LCMS m/z 437.1, t_R =2.16 分钟。

实施例 1031

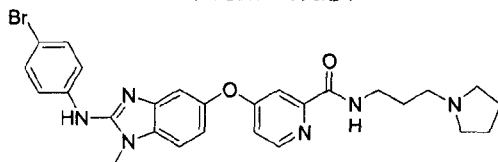
4-[1-甲基-2-(4-甲基苄基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。



按照实施例 120b 所述用 4-甲基苄基硫异氰酸酯制备: LCMS m/z 402.2 (MH^+), $t_R=1.91$ 分钟。

实施例 1032

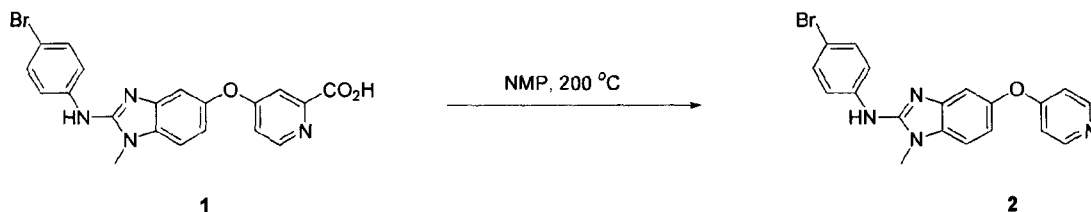
4-[2-(4-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺.



按照实施例 371 所述用酰氨基-1-(3-氨基丙基)吡咯烷制备: LCMS m/z 549.5 (MH^+), $t_R=2.97$ 分钟。

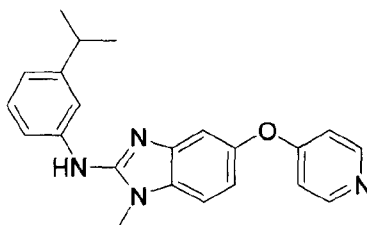
实施例 1033.

(4-溴代苯基)-[1-甲基-5-(吡啶-4-基氧)-1H-苯并咪唑-2-基]-胺



将酸 1(44 毫克, 0.1 mmol)的无水 NMP(1 毫升)溶液加热到 200°C 20 分钟。将该反应冷却到室温,在反相 HPLC 上直接纯化粗反应产物,得到 2 的 TFA 盐: 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.67(d, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.70(d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.68(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.45(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.42(d, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.32(d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.26(dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1 H), 3.86(s, 3 H); LCMS m/z 395.0 (MH^+), $t_R=1.48$ 分钟。

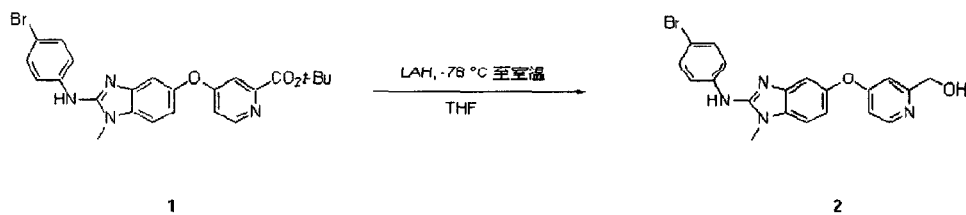
实施例 1034



LCMS m/z 359.3 (MH^+), $t_R=1.91$ 分钟。

实施例 1035

{4-[2-(4-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基}-甲醇

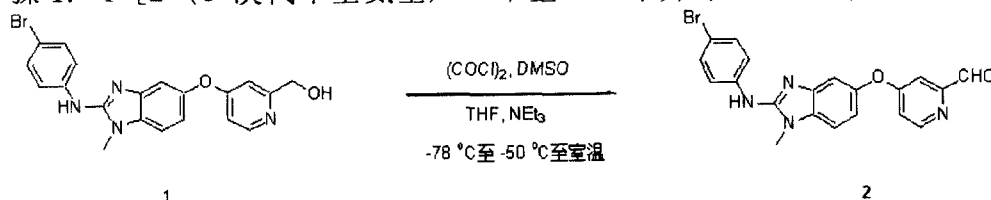


在-78℃下将叔丁酯 1(496 毫克, 1.0 mmol)的无水 THF(3 毫升)悬液加入搅拌的 LAH(61 毫克, 1.6 mmol)的无水 THF(2 毫升)悬液中。用 3 小时将该反应的温度升高到室温。经 LCMS 判断该反应进行完全后, 加入水(30 μ l, 1.7 mmol)和 NaF(270 毫克, 6.4 mmol), 在室温下剧烈搅拌得到的混合物过夜。通过硅藻土过滤粗混合物, 用 EtOAc 冲洗剩余固体。浓缩合并的有机部分, 用反相 HPLC 纯化一部分得到的残留物, 获得醇 2 的 TFA 盐: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.56(d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.72(d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.69(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.45(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.33(m, 3 H), 7.28(dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1 H), 4.86(app s, 2 H), 3.87(s, 3 H); LCMS m/z 425.1, $t_R=1.49$ 分钟。

实施例 1036: (4-溴代苯基)-[1-甲基-5-(2-甲基氨基甲基-吡啶-4-基氧)-1H 苯并咪唑-2-基]-胺

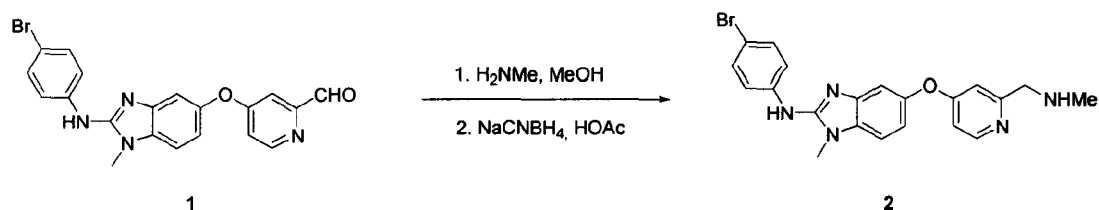
苯胺的总制备方法

步骤 1. 4-[2-(4-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-醛



在-78℃下将无水 DMSO(0.1 毫升, 1.4 mmol)加入草酰氯(0.11 毫升, 1.3 mmol)的无水 THF(2 毫升)溶液中, 将得到的溶液保持在-78℃ 30 分钟。然后引入醇 1 的无水 THF(2 毫升)溶液, 将得到的反应保持在-78℃ 30 分钟, 然后保持在-50℃ 45 分钟。加入三乙胺(0.5 毫升, 3.6 mmol), 用 1 小时将该反应的温度升高到室温。用水终止该反应, 用 EtOAc 分配。分离这些层, 用 EtOAc 萃取水部分(3 $\times$)。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO_4)并浓缩。得到的残留物无需进一步纯化即可使用。

步骤 2. (4-溴代苯基)-[1-甲基-5-(2-甲基氨基甲基-吡啶-4-基氧)-1H 苯并咪唑-2-基]-胺。

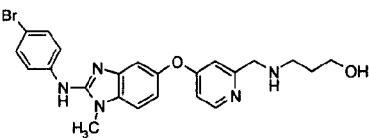
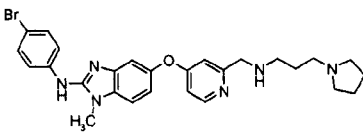
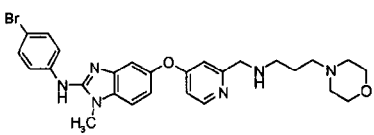
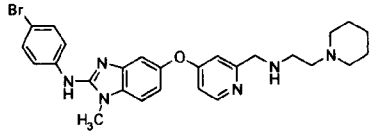
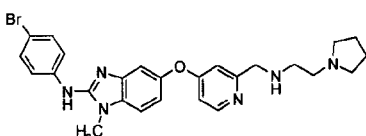
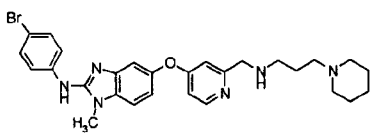
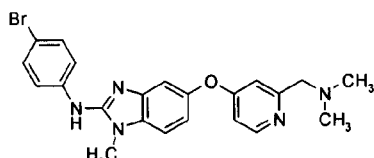
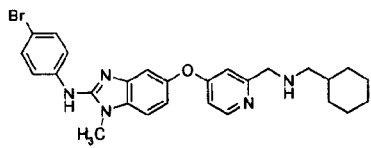


将甲基胺(0.3 毫升, 0.6 mmol, 2.0 M 的 MeOH 溶液)加入醛 **1** 的 MeOH(1 毫升)溶液中,使该反应保持室温 2 天。加入乙酸使该反应酸化(pH=3-4),加入过量 NaBH₃CN。将该反应维持 2 天,然后浓缩。将粗反应混合物溶解于 EtOAc,用 NaHCO₃ 饱和水溶液分配。分离这些层,用 EtOAc 萃取水相(3×)。用盐水洗涤合并的有机部分,干燥(MgSO₄)并浓缩。用反相 HPLC 纯化得到的残留物,得到 *N*-甲基胺 **2** 的 TFA 盐: ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.48(d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.72(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.67(d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.43(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.20(dd, *J*=2.2, 9.4 Hz, 1H), 7.19(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.02(d, *J*=2.2, 1H), 6.90(dd, *J*=2.2, 5.8 Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 3.86(s, 3 H), 2.76(s, 3 H); LCMS *m/z* 438.5(MH⁺), *t_R*=1.85 分钟。

如以上实施例 1036 中所述的方法用合适的胺制备下表中的苯胺。

表 14

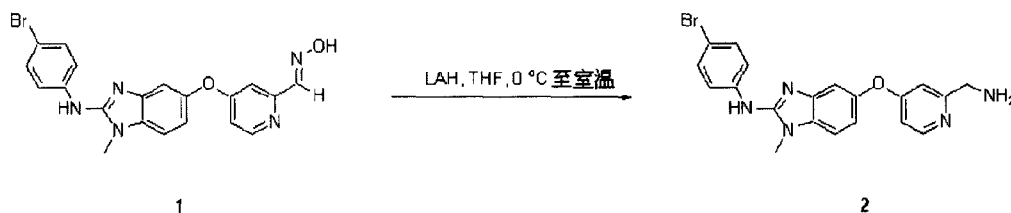
实施例	结构	LCMS (MH ⁺) <i>m/z</i>	时间 (分钟)
1037		549.1	1.62
1038		482.2	1.94
1039		494.1	1.59
1040		468.2	1.87

实施例	结构	LCMS (MH ⁺) <i>m/z</i>	时间 (分钟)
1041		483.3	1.83
1042		536.2	1.87
1043		552.2	1.84
1044		536.4	1.80
1045		522.3	1.76
1046		550.4	1.80
1047		452.3	2.70*
1048		521.4	3.63*

实施例	结构	LCMS (MH ⁺) <i>m/z</i>	时间 (分钟)
1049		465.3	2.75*
1050		467.3	2.86*
1051		494.2	1.82
1052		497.2	2.04

实施例 1053

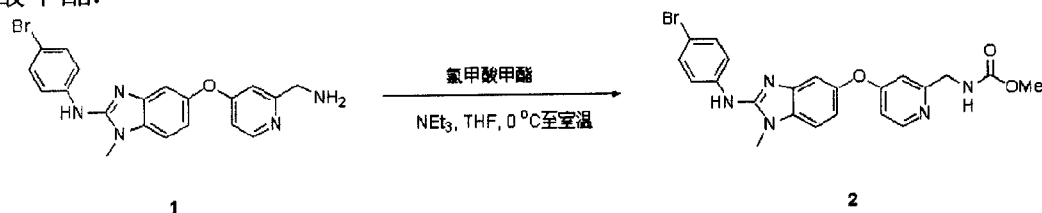
[5-(2-氨基甲基-吡啶-4-基氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基]-(4-溴代苯基)-胺。



在 0°C 下将 LAH(98 毫克, 2.5 mmol) 逐份加入搅拌的肟 1(225 毫克, 0.5 mmol) 的无水 THF(3 毫升) 溶液中。加入后, 撤去冷却浴, 让该反应的温度升高到室温过夜。通过加入水(0.1 毫升)、10% w/w NaOH 水溶液(0.1 毫升)和水(0.3 毫升)终止该反应。在室温下搅拌得到的浆液 1 小时, 通过硅藻土过滤。用 EtOAc 冲洗剩余的固体, 合并有机部分并浓缩。用反相 HPLC 纯化粗残留物, 得到苄胺 2 的 TFA 盐: LCMS *m/z* 424.1 (MH⁺), *t_R*=1.87 分钟。

实施例 1054

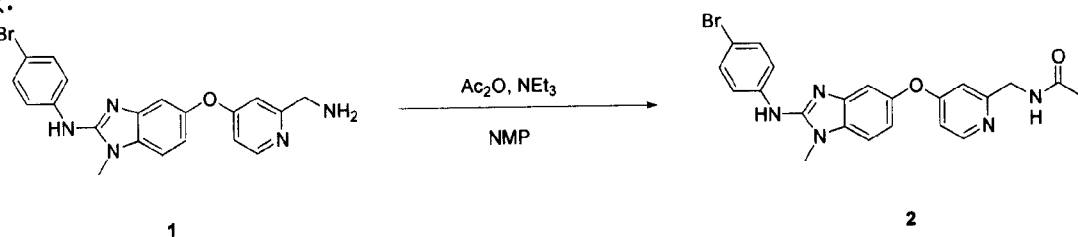
{4-[2-(4-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基-甲基}-氨基甲酸甲酯.



在 0°C 下将氯甲酸甲酯(6 μ L, 0.08 mmol)加入苄胺 1(21 毫克, 0.05 mmol)和三乙胺(69 μ L, 0.5 mmol)的无水 THF(1 毫升)溶液中。将该反应维持在 0°C 20 分钟, 然后维持在室温 2 小时。浓缩该反应混合物, 用反相 HPLC 纯化产生氨基甲酸甲酯 2 的 TFA 盐: LCMS m/z 482.2(MH^+), t_R =1.96 分钟。

实施例 1055

N-{4-[2-(4-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-基甲基}乙酰胺.

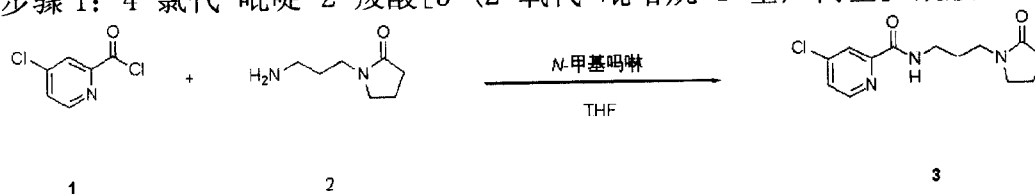


将三乙胺(0.06 毫升, 0.4 mmol)和乙酸酐(0.04 毫升, 0.4 mmol)加入苄胺 1(17 毫克, 0.04 mmol)的无水 NMP(2 毫升)溶液中。使得到的反应保持室温过夜, 用反相 HPLC 直接纯化, 得到乙酰胺 2 的 TFA 盐: LCMS m/z 466.3(MH^+), t_R =1.78 分钟。

实施例 1056: 4-[2-(3-乙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸 [3-(2-氧代-吡咯烷-基)-丙基]-酰胺.

N-(3-氨基丙基)-吡咯烷酮酰胺的总制备方法

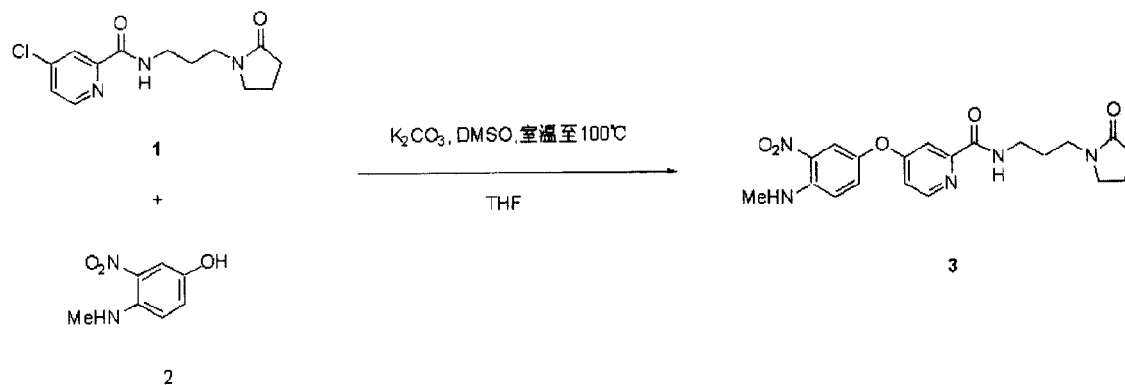
步骤 1: 4-氯代-吡啶-2-羧酸[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-酰胺



用 *N*-甲基吗啉(4.5 毫升, 41 mmol)和 *N*-(3-氨基丙基)-吡咯烷酮 2(1.6 毫升, 11 mmol)的无水 THF(40 毫升)溶液处理酰基氯 1(2.12 克, 10 mmol)。维持反应过夜, 浓缩。将残留物溶解于 EtOAc, 用水分配。用 EtOAc 萃取水部分(3 $\times$), 用盐水洗涤

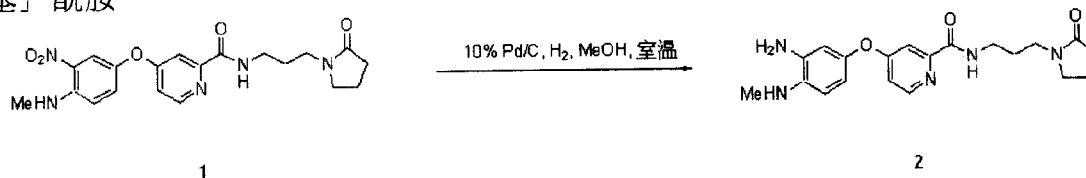
合并的有机相,干燥(MgSO₄),浓缩。用 Kugelrohr 蒸馏法(0.5 mmHg, 170-200°C)纯化粗残留物,得到 3。

步骤 2: 4-(4-甲基氨基-3-硝基苯氧基)-吡啶-2-羧酸[3-(2-氧代-吡咯烷-基)-丙基]-酰胺



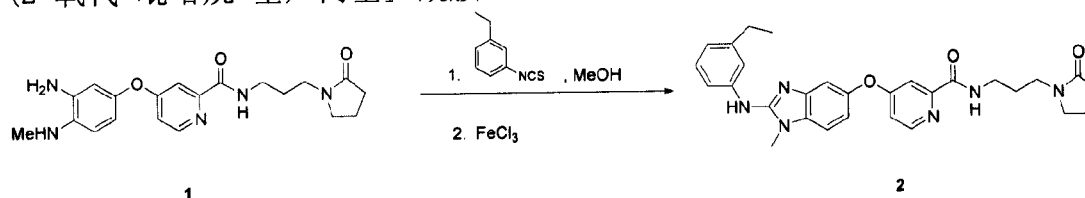
按照实施例 120b 所述用合适的取代物制备。可用快速层析法(CH₂Cl₂-MeOH 95:5)纯化酰胺 3。也可通过 MeCN 再结晶进一步纯化。

步骤 3: 4-(3-氨基-4-甲基氨基-苯氧基)-吡啶-2-羧酸[3-(2-氧代-吡咯烷-基)-丙基]-酰胺



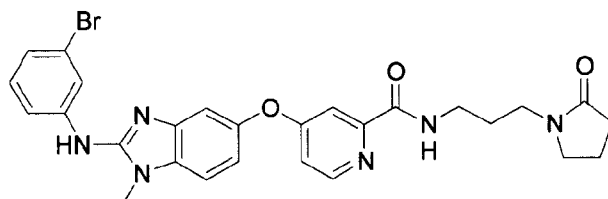
按照实施例 120b 所述制备。

步骤 4: 4-[2-(3-乙基苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸[3-(2-氧代-吡咯烷-基)-丙基]-酰胺。



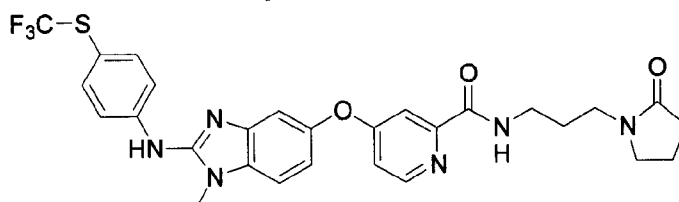
按照实施例 120b 所述制备,提供苯并咪唑 2 的 TFA 盐: LCMS m/z 513.3 (MH⁺), t_R =2.22 分钟。

实施例 1057



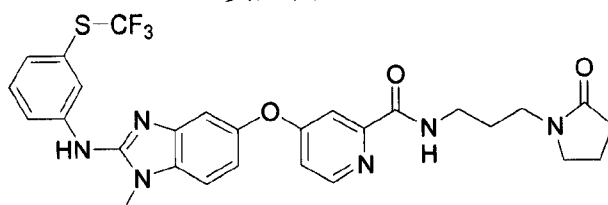
按照实施例 1056 所述制备: LCMS m/z 563.2 (MH^+), $t_R=2.15$ 分钟。

实施例 1058



按照实施例 1056 所述制备: LCMS=585.3 (MH^+), $t_R=2.55$ 分钟。

实施例 1059



按照实施例 1056 所述制备: LCMS m/z 563.2 (MH^+), $t_R=2.50$ 分钟。

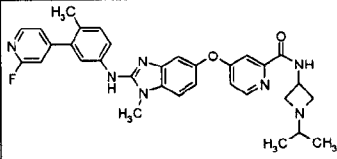
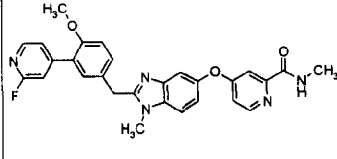
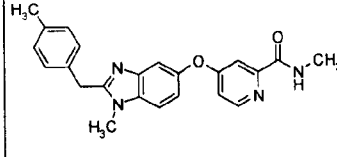
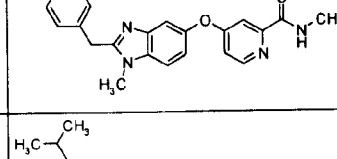
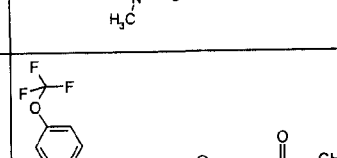
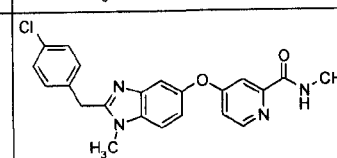
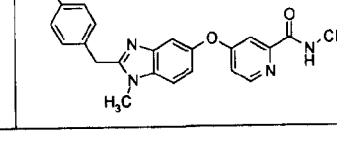
用以下所示实施例的方法制备以下化合物:

表 15

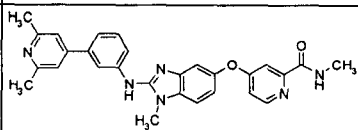
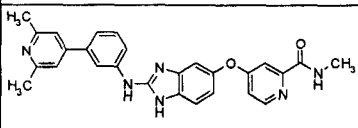
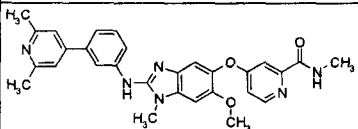
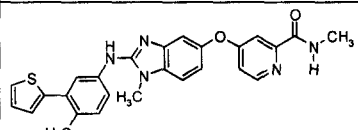
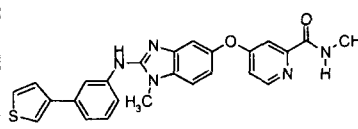
实施例	结构	名称	MH^+	合成如 实施例:
1060		N-甲基-4-[(2-{[3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	451.5	702
1061		N-甲基-4-[(1-甲基-6-(甲氧基)-2-{[3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	495.6	702
1062		N-甲基-4-[(2-{[3-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	505.5	702

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
1063		N-甲基-4-{{[1-甲基-6-(甲氧基)-2-({3-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	549.5	702
1064		4-[(2-{{[3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	455.5	702
1065		4-{{[2-{{[3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.5	702
1066		4-[(2-{{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.5	702
1067		4-{{[2-({[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-({三氟甲基)氧}苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	539.5	702
1068		4-[(2-{{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	513.5	483
1069		4-[(2-{{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	594.7	483

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
1070		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	540.6	483
1071		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	582.6	483
1072		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-羧酰胺	551.5	483
1073		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	581.7	483
1074		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	554.6	483
1075		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	580.7	483

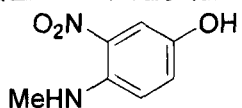
实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
1076		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[1-(1-甲基乙基)氮杂环丁-3-基]吡啶-2-羧酰胺	566.7	636
1077		4-[(2-{[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-(甲氧基)苯基]甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	498.5	636
1078		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	387.5	636
1079		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-(甲氧基)苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	403.5	636
1080		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-(1-甲基乙基)苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	415.5	636
1081		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)氧]苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	457.4	636
1082		4-[(2-{[3-(4-氯代苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	407.9	636
1083		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-(三氟甲基)苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	441.4	636

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
1084		4-([2-([3-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.5	703
1085		N-甲基-4-([1-甲基-2-([3-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	446.5	703
1086		N-甲基-4-([2-([3-(1-甲基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	402.5	1
1087		4-([2-([4-(1,1-二甲基乙基)-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	525.6	702
1088		4-([2-([4-(1,1-二甲基乙基)-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	555.6	702
1089		4-([2-([4-(1,1-二甲基乙基)-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	511.6	702
1090		4-([2-([3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-(1,1-二甲基乙基)-4-甲基苯基]氨基)-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	513.5	702

实施例	结构	名称	MH+	合成如 实施例:
1091		4-[(2-{[3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	479.6	702
1092		4-[(2-{[3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	465.5	702
1093		4-[[2-{[3-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}-1-甲基-6-(甲氧基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.6	702
1094a		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-甲基-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	470.6	702
1094b		N-甲基-4-((1-甲基-2-[(3-噻吩-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	456.5	702

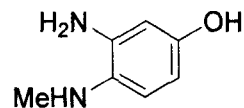
酚苯并咪唑的总制备方法

3-氨基-4-甲基氨基酚



1

10% Pd/C, H₂ MeOH

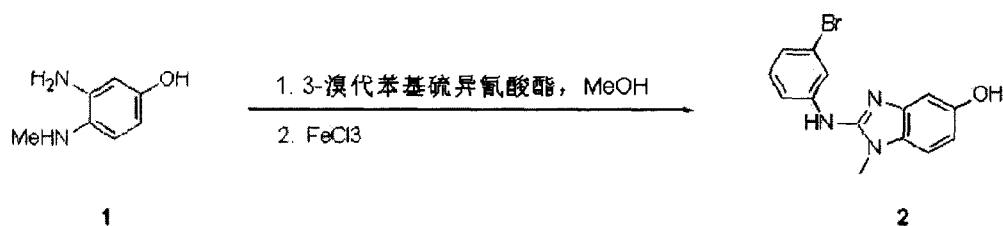


2

按照实施例 120b 从硝基苯胺 1 制备二胺 2。

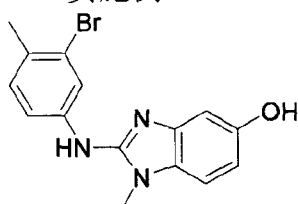
实施例 1095

2-(3-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-醇



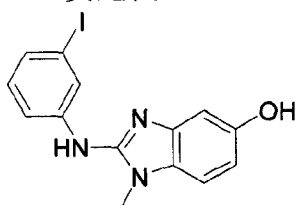
按照实施例 120b 制备苯并咪唑 2: LCMS m/z 318.1 (MH^+), $t_R=2.07$ 分钟。

实施例 1096



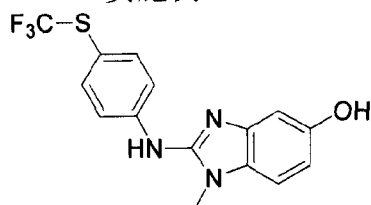
LCMS m/z 332.1 (MH^+), $t_R=2.22$ 分钟。

实施例 1097



LCMS m/z 366.1 (MH^+), $t_R=2.13$ 分钟。

实施例 1098

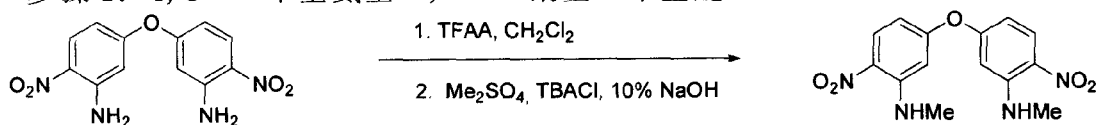


LCMS m/z 340.2 (MH^+), $t_R=2.39$ 分钟。

实施例 1099

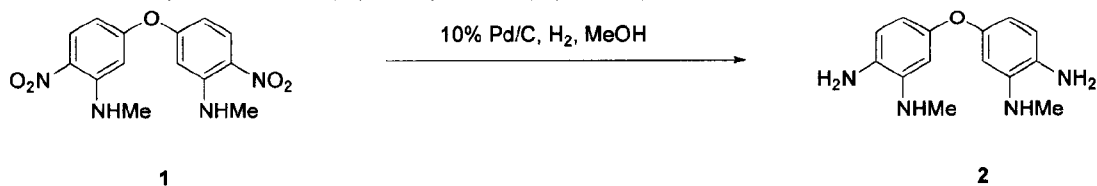
制备对称的双-苯并咪唑

步骤 1: 4,4'-二甲基氨基-3,3'-二硝基二苯基醚



用实施例 120b 所述方法制备二苯基醚 2: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (br s, 2 H), 7.75 (d, $J=3.0$ Hz, 2 H), 7.29 (app d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=9.5$ Hz, 2 H), 3.05 (d, $J=5.2$ Hz, 6H)。

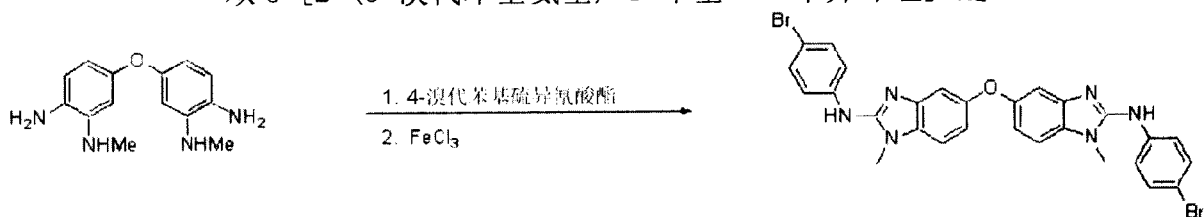
步骤 2: 4,4'-二甲基氨基-3,3'-二氨基二苯基醚



按照实施例 120b 所述制备四胺 2: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.47 (dd, *J*=2.8, 8.5 Hz, 2 H), 6.41 (d, *J*=2.8 Hz, 2 H), 3.40 (br s, 4 H), 3.06 (br s, 2 H), 2.84 (d, *J*=5.5 Hz, 6 H)。

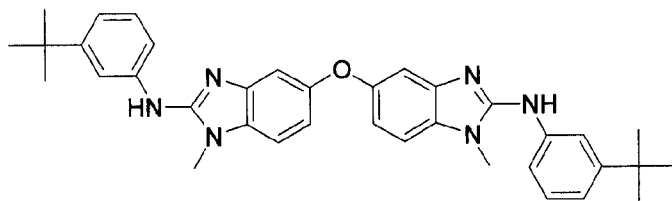
实施例 1100

双 5-[2-(3-溴代苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑]-醚



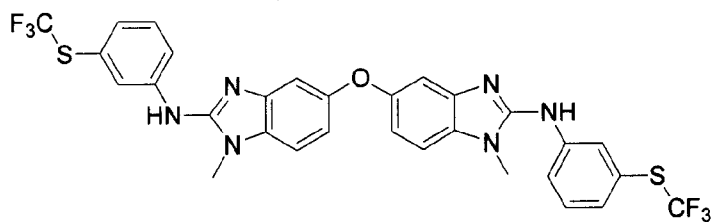
按照实施例 120b 所述制备: LCMS *m/z* 617.1 (MH⁺), *t_R*=2.27 分钟。

实施例 1101



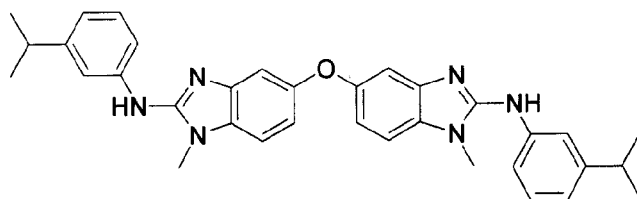
按照实施例 120b 所述制备: LCMS *m/z* 573.4 (MH⁺), *t_R*=2.78 分钟。

实施例 1102



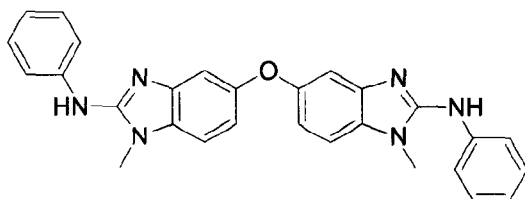
按照实施例 120b 所述制备: LCMS *m/z* 661.2 (MH⁺), *t_R*=2.83 分钟。

实施例 1103



按照实施例 120b 所述制备: LCMS *m/z* 545.4 (MH⁺), *t_R*=2.73 分钟。

实施例 1104

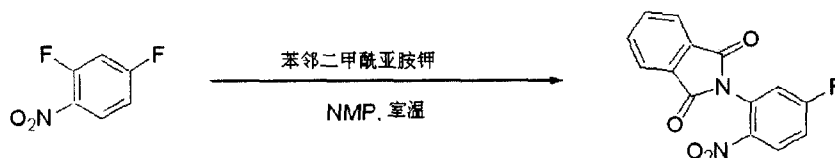


按照实施例 120b 所述制备: LCMS m/z 461.3 (MH^+), $t_R=1.98$ 分钟。

实施例 1105

制备苯并衍生物

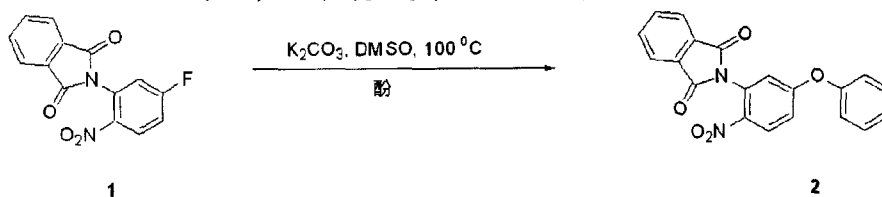
2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-氟硝基苯



将 2,4-二氟硝基苯 (15.9 克, 100 mmol) 和邻苯二甲酰亚胺钾 (16.5 克, 100 mmol) 的 NMP (50 毫升) 悬液搅拌 3 天。将该反应溶液倾入 MTBE, 过滤收集得到的沉淀。用 MTBE 洗涤该固体 (3×), 用 MTBE 萃取母液 (3×)。用水洗涤合并的有机部分 (3×), 浓缩得到黄色固体, 其中混有初始的沉淀产物。通过热甲苯再结晶来纯化该合并的粗固体, 用冰冷的 MTBE 洗涤晶体: 1H NMR (300 MHz, d^6 -DMSO) δ 8.31 (dd, $J=5.2$, 9.1 Hz, 1 H), 7.98 (m, 4 H), 7.69 (dd, $J=2.8$, 9.1 Hz, 1 H), 7.62 (ddd, $J=1.7$, 2.8, 7.7 Hz, 1 H)。

实施例 1106

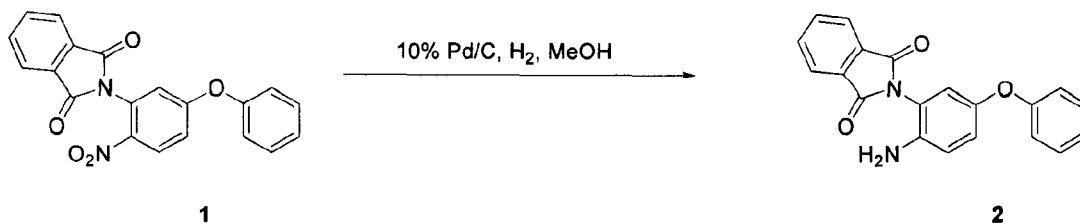
2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基硝基苯



用与实施例 120b 所用方法类似的方法制备 2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基硝基苯 2。

实施例 1107

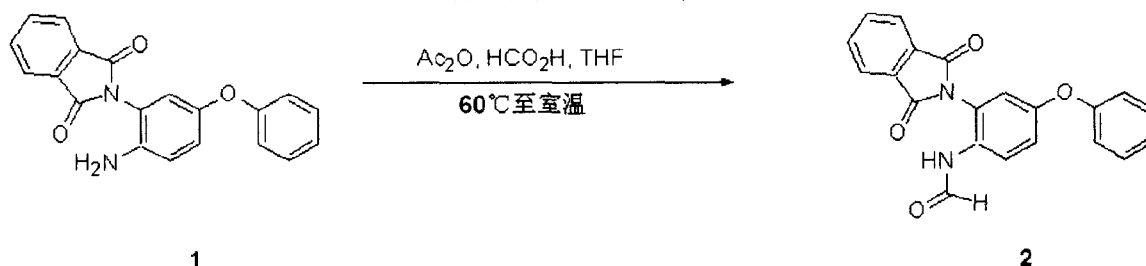
2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基苯胺



如实施例 120b 所述, 通过还原 2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基硝基苯 1 获得 2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基苯胺 2。

实施例 1108

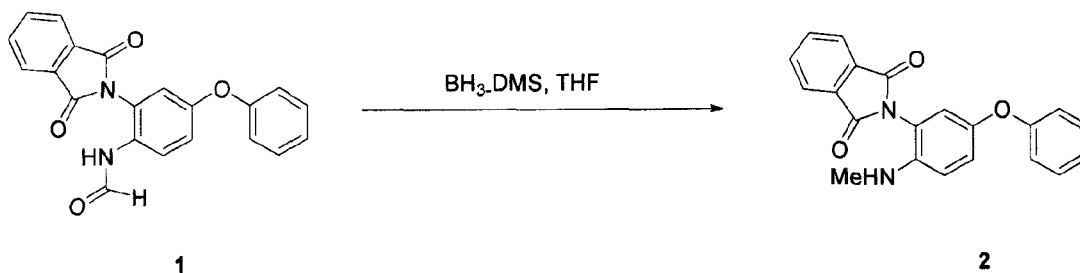
N-[2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基-苯基]-甲酰胺



将甲酸(0.12 毫升, 5.3 mmol)和乙酸酐(0.24 毫升, 2.5 mmol)的混合物加热到 60°C 2 小时。将其冷却到室温后, 加入苯胺 1(387 毫克, 1.0 mmol)的无水 THF(1 毫升)溶液, 将该反应维持过夜。浓缩该反应, 将得到的粗残留物直接用于下一步骤。

实施例 1109

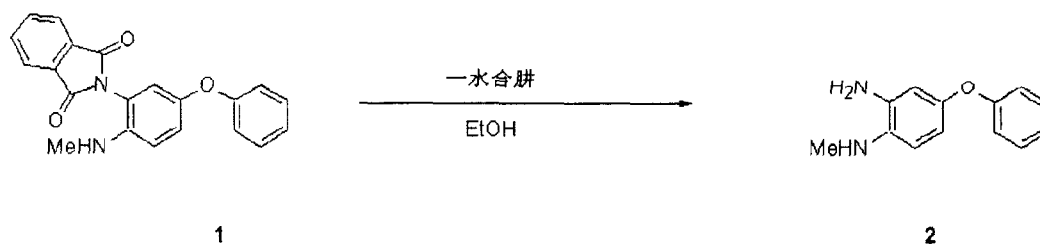
N-甲基-[2-(N-苯二甲酰亚氨基)-4-苯氧基]-苯胺



用 BH₃-DMS 溶液(2.0 M 的 CH₂Cl₂ 溶液, 0.5 毫升, 1.0 毫升)处理甲酰胺 1 的溶液, 将该反应的温度升高到室温过夜。浓缩该反应, 将得到的残留物溶解于 EtOAc。用 NaHCO₃ 饱和水溶液分配该溶液, 分离这些层。用 EtOAc 萃取水相(3×), 用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO₄), 吸附在 SiO₂ 上, 用快速层析法(己烷-EtOAc 4:1)纯化产生无色残留物 2。

实施例 1110

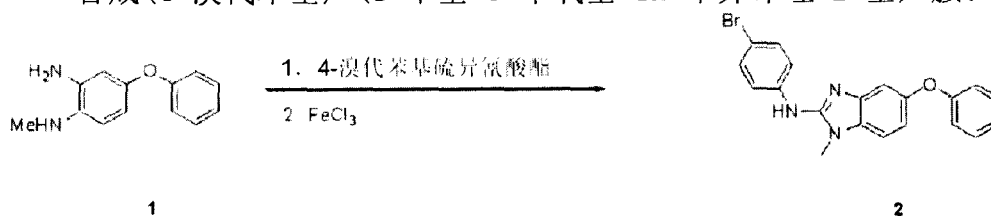
N1-甲基-4-苯氧基苯-1,2-二胺



将一水合肼(0.13 毫升, 2.7 mmol)加入邻苯二甲酰亚胺 1(134 毫克, 0.39 mmol)的乙醇(4 毫升)溶液中。使该反应保持室温过夜, 然后通过硅藻土过滤。用 EtOAc 冲洗滤饼(3×), 合并有机部分, 浓缩产生二胺 2, 无需进一步纯化即可使用: LCMS m/z 215.1 (MH^+), $t_R=1.77$ 分钟。

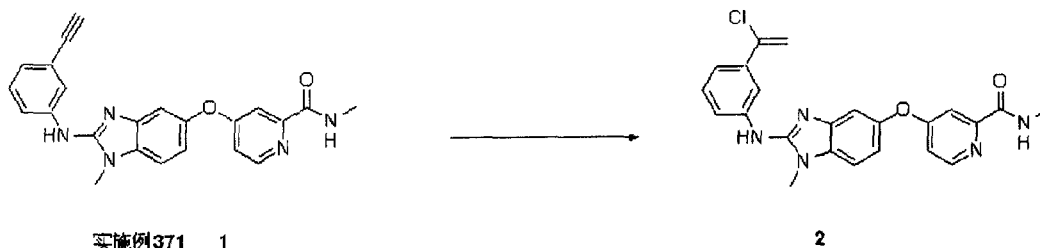
实施例 1111

合成(4-溴代苯基)-(1-甲基-5-苯氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-胺。



按照实施例 120b 所述制备苯并咪唑 2: 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.68(app ddd, $J=2.9, 4.9, 8.8$ Hz, 2 H), 7.53(app d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.41(app ddd, $J=2.9, 4.9, 8.8$ Hz, 2 H), 7.40(app ddd, $J=1.0, 2.0, 8.5$ Hz, 2h), 7.24(app ddd, $J=1.0, 2.0, 8.5$ Hz, 1 H), 7.07(app dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1 H), 7.00(app d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.00(app ddd, $J=1.0, 2.0, 8.5$ Hz, 2 H), 3.82(s, 3 H); LCMS m/z 394.0 (MH^+), $t_R=2.36$ 分钟。

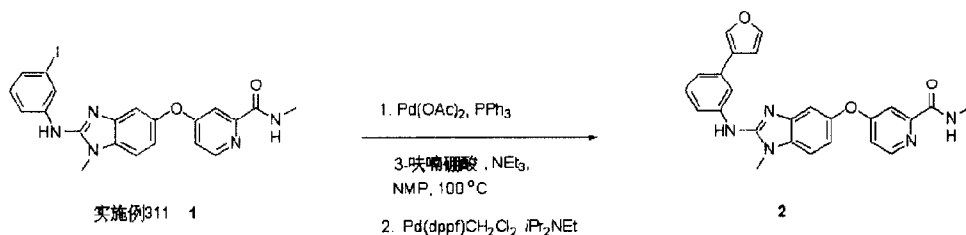
实施例 1112



用 1 N HCl 水溶液处理 1 的 MeCN 溶液, 冻干。用反相 HPLC 纯化得到的残留物, 得到氯乙烯 2 的 TFA 盐: LCMS m/z 434.2 (MH^+), $t_R=2.48$ 分钟。

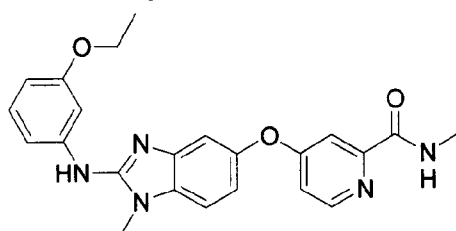
实施例 1113

4-[2-(3-呋喃-3-基-苯基氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺。



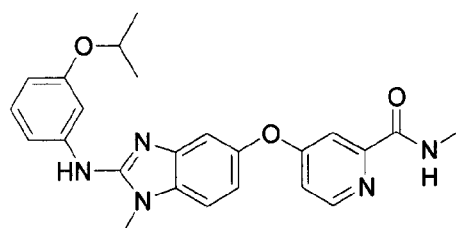
在室温下搅拌 Pd(OAc)₂ (4.5 毫克, 0.02 mmol) 和三苯基膦 (13.1 毫克 0.05 mmol) 的无水 NMP (1 毫升) 溶液 20 分钟。加入芳基碘 1 (100 毫克, 0.2 mmol)、3-呋喃基硼酸 (45 毫克, 0.4 mmol) 和三乙胺 (0.11 毫升, 0.8 mmol), 用 Ar 使得到的溶液脱气和清洁。将该反应加热到 100°C 2 小时; LCMS 说明没有转化。在 Ar 下将该反应冷却到室温, 并加入 Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ 和二异丙基乙胺 (0.14 毫升)。将该反应加热到 100°C 并保持过夜。将该反应冷却到室温, LCMS 说明转化完全。在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配该反应, 通过硅藻土过滤得到的混合物。用水和 EtOAc 洗涤剩余的固体。分配并分离合并的冲洗液。用 EtOAc 萃取水相 (3×), 用 Na₂CO₃ 饱和水溶液、盐水洗涤合并的有机部分, 干燥 (MgSO₄), 浓缩。用反相 HPLC 纯化粗残留物产生 2 的 TFA 盐: LCMS *m/z* 440.3 (MH⁺), *t_R* = 2.35 分钟。

实施例 1114



按照实施例 120b 所述制备。

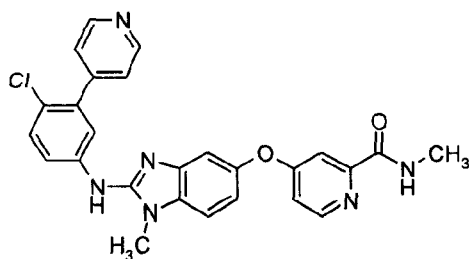
实施例 1115



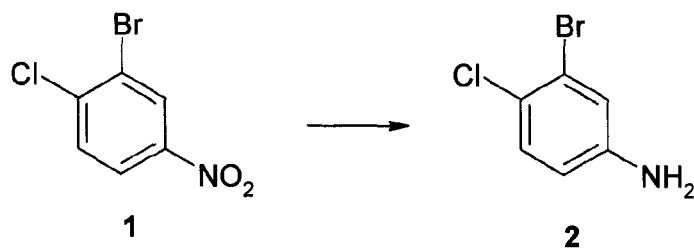
按照实施例 120b 所述制备。

实施例 1116

制备 4-(2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

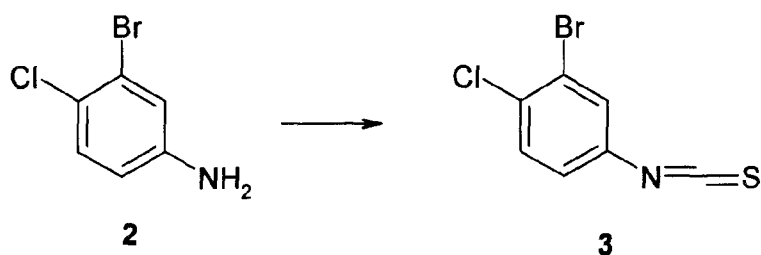


步骤 1:



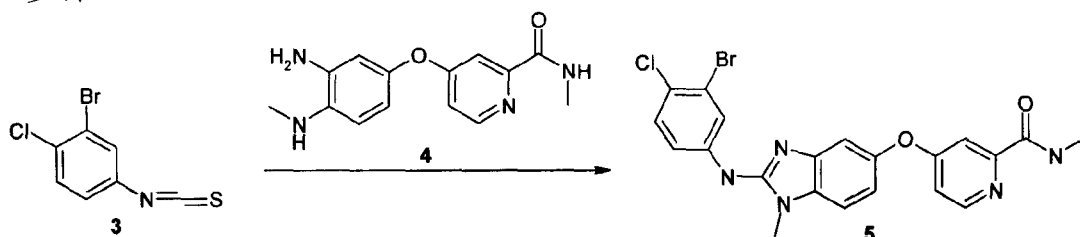
在室温下搅拌 **1** (1 当量) 和 10% 钯碳 (0.1 当量) 的乙酸乙酯溶液, 通入氮气。将氢气通入该反应 2-3 小时, 或者直到经 HPLC 测定该反应进行完全。将氮气通入该反应 15 分钟, 然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤硅藻土垫, 然后减压蒸发去除合并的有机溶液, 得到产物固体 **2**。MS: $MH^+ = 207$

步骤 2:



在氮气气氛下, 冰浴中搅拌 **2** (1 当量) 和碳酸钠 (1.5 当量) 的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二硫化碳 (1.5 当量)。在冰浴中再搅拌该反应 30 分钟, 然后从冰浴中取出, 使其温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时, 然后在真空下浓缩。将甲苯加入粗产物, 真空下去除甲苯, 以共沸掉任何残留的二硫化碳, 得到产物 **3**。MS: $MH^+ = 249$ 。

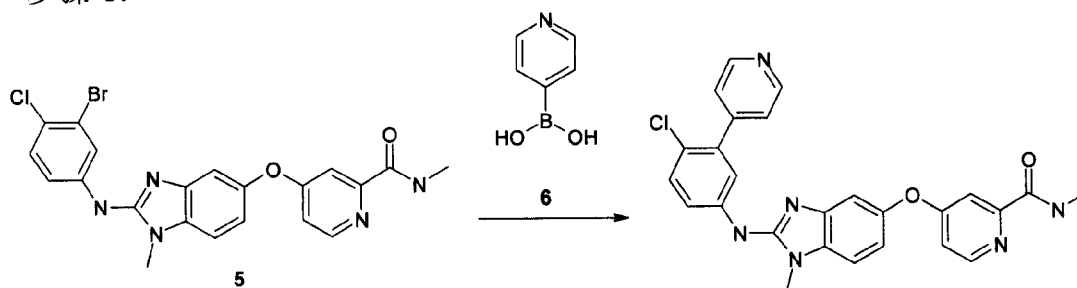
步骤 3:



在室温下搅拌 **3** (1.0 当量) 和 **4** (1.0 当量) 的 MeOH 溶液过夜。加入氯化铁 (1.2 当量), 在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。在真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物, 过滤。分离这些层, 用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩产生所需产物 **5**。

MS: $\text{MH}^+=487$

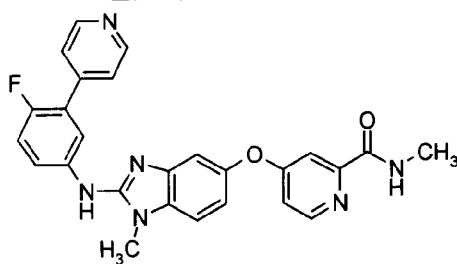
步骤 4:



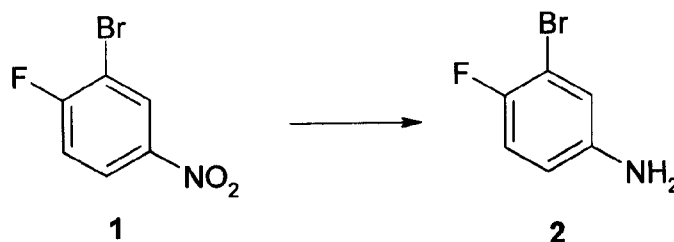
通过将氩气鼓入 **5** (1 当量)、**6** (1 当量) 和碳酸钠 (1.2 当量) 的 DME/ H_2O (3:1) 溶液 10 分钟使该溶液脱气。将 $\text{Pd(II)}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{MeCl}_2$ (0.1 当量) 加入该反应溶液, 密封该反应。将该反应在 100°C 加热过夜。将该反应冷却到室温, 加入乙酸乙酯和水。将有机层与水层分离。用乙酸乙酯再洗涤一次水层。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 在真空下浓缩, 产生所需产物 4-({2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。MS: $\text{MH}^+=469$ 。

实施例 1117

制备 4-({2-[(4-氟-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

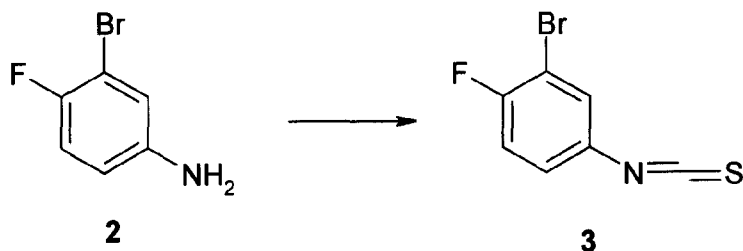


步骤 1:



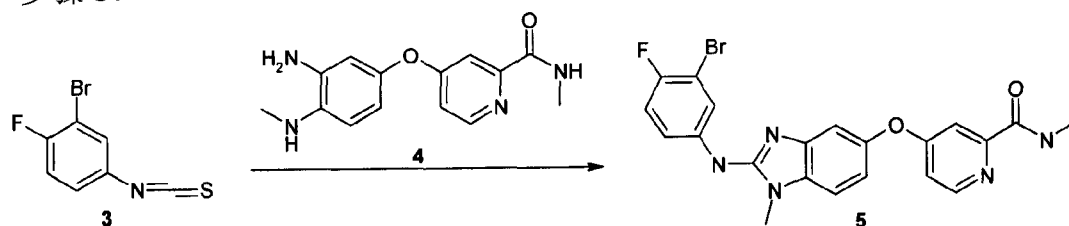
在室温下搅拌 1 (1 当量) 和 10% 钯碳 (0.1 当量) 的乙酸乙酯溶液, 通入氮气。将氢气通入该反应 2-3 小时, 或直到经 HPLC 测定该反应进行完全。将氮气通入该反应 15 分钟, 然后通过硅藻土垫过滤该反应。用过量乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤该硅藻土垫, 然后通过减压蒸发去除合并的有机溶液, 产生固体产物 2。MS: $MH^+=190$ 。

步骤 2:



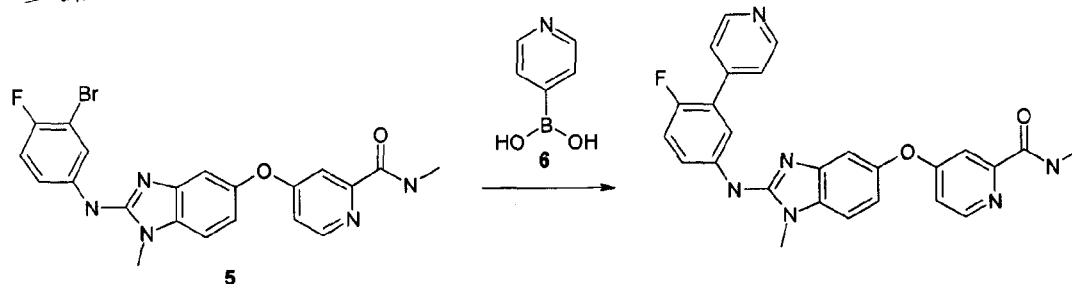
在氮气气氛下、冰浴中搅拌 2 (1 当量) 和碳酸钠 (1.5 当量) 的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二硫氯化碳 (1.5 当量)。在冰浴中再搅拌该反应 30 分钟, 然后从冰浴中取出, 使其温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时, 然后在真空下浓缩该反应溶液。将甲苯加入粗产物, 真空下去除甲苯, 以共沸掉任何残留的二硫氯化碳, 得到产物 3。MS: $MH^+=232$ 。

步骤 3:



在室温下搅拌 3 (1.0 当量) 和 4 (1.0 当量) 的 MeOH 溶液过夜。加入氯化铁 (1.2 当量), 在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。在真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物, 过滤。分离这些层, 用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩产生所需产物 5。MS: $MH^+=470$ 。

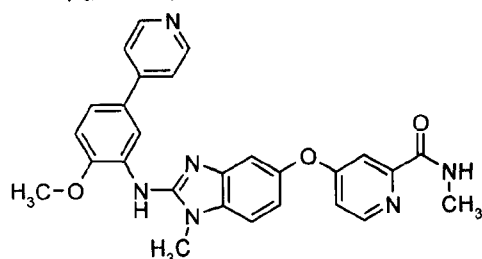
步骤 4:



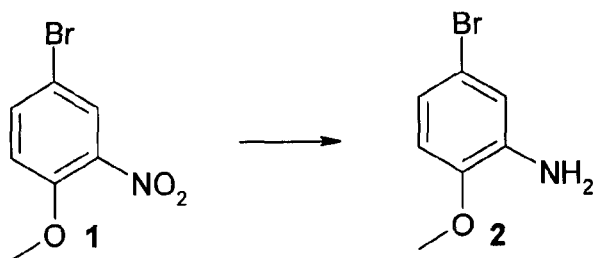
通过将氩气鼓入 **5** (1 当量)、**6** (1 当量) 和碳酸钠 (1.2 当量) 的 DME/H₂O (3:1) 溶液 10 分钟使该溶液脱气。将 Pd(II) (dppf)Cl₂·MeCl₂ (0.1 当量) 加入该反应溶液, 密封该反应。将该反应在 100°C 加热过夜。将该反应冷却到室温, 加入乙酸乙酯和水。将有机层与水层分离。用乙酸乙酯再洗涤一次水层。合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 在真空下浓缩, 产生所需产物 4-({2-[(4-氟-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。MS: MH⁺=453

实施例 1118

制备 4-({2-[(2-甲氧基-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

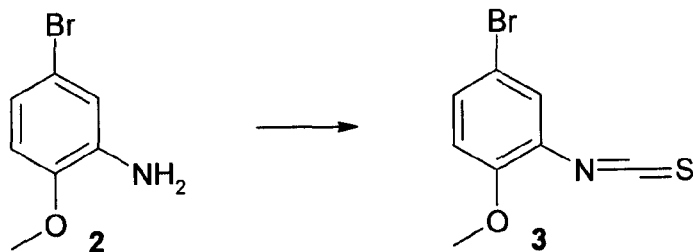


步骤 1:



在冰浴中搅拌 **1** (1 当量)、乙腈和冰醋酸 (15 当量) 的溶液。缓慢地逐份加入铁粉 (7 当量)。将该反应搅拌过夜。过滤该反应溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用 3N 氢氧化钠中和。分离有机相, 用乙酸乙酯再洗涤一次水相。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发去除溶剂, 得到固体产物 **2**。MS: MH⁺=202。

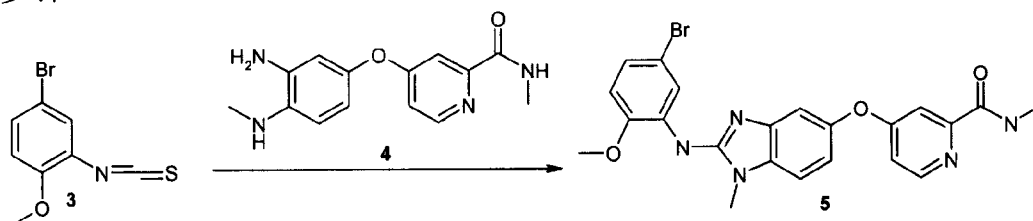
步骤 2:



在氮气气氛下、冰浴中搅拌 **2** (1 当量) 和碳酸钠 (1.5 当量) 的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二硫化碳 (1.5 当量)。在冰浴中再搅拌该反应 30 分钟, 然后从冰浴

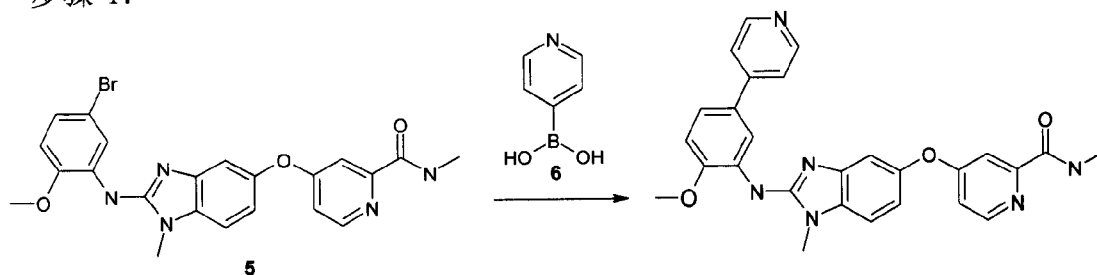
中取出,使其温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时,然后在真空下浓缩该反应溶液。将甲苯加入粗产物,真空去除甲苯以共沸掉任何残留的二硫化碳,得到产物 3。MS: $MH^+=244$ 。

步骤 3:



在室温下将 3 (1.0 当量) 和 4 (1.0 当量) 的 MeOH 溶液搅拌过夜。加入氯化铁 (1.2 当量), 将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物, 过滤。分离这些层, 用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩产生所需产物 5。MS: $MH^+=482$ 。

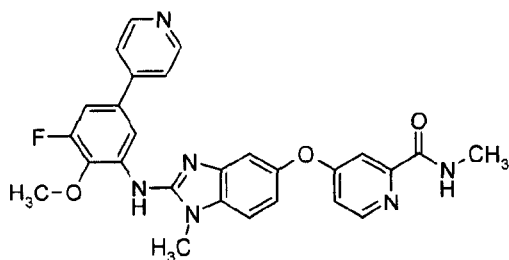
步骤 4:



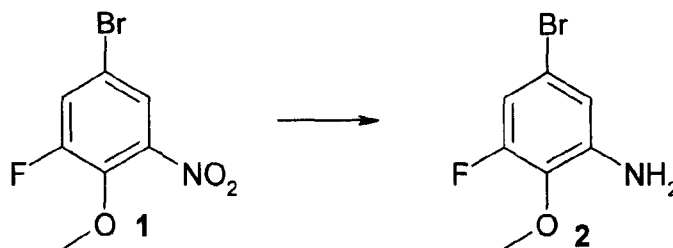
通过将氩气鼓入 5 (1 当量)、6 (1 当量) 和碳酸钠 (1.2 当量) 的 DME/ H_2O (3:1) 溶液 10 分钟使该溶液脱气。将 $Pd(II)$ (dppf) $Cl_2 \cdot MeCl_2$ (0.1 当量) 加入该反应溶液, 密封该反应。将该反应在 $100^\circ C$ 加热过夜。将该反应冷却到室温, 加入乙酸乙酯和水。将有机层与水层分离。用乙酸乙酯再洗涤一次水层。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 在真空下浓缩, 产生所需产物 4-((2-[(2-甲氧基-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。MS: $MH^+=465$ 。

实施例 1119

制备 4-((2-[(3-氟-2-甲氧基-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

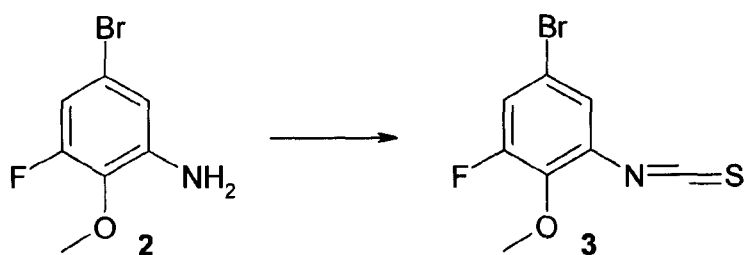


步骤 1:



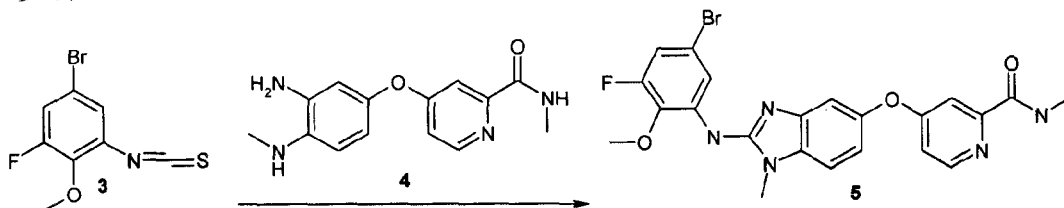
在冰浴中搅拌 **1** (1 当量)、乙腈和冰醋酸 (15 当量) 的溶液。缓慢地逐份加入铁粉 (7 当量)。将该反应搅拌过夜。过滤该反应溶液，用乙酸乙酯稀释，用 3N 氢氧化钠中和。分离有机相，用乙酸乙酯再洗涤一次水相。合并有机层，用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，减压蒸发去除溶剂，得到固体产物 **2**。MS: $MH^+ = 220$ 。

步骤 2:



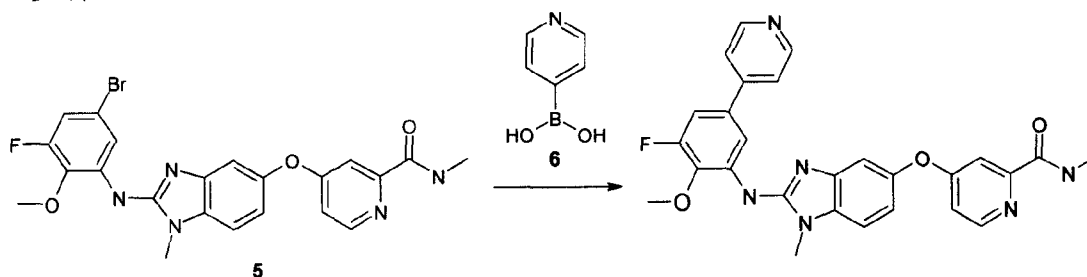
在氮气气氛下、冰浴中搅拌 **2** (1 当量) 和碳酸钠 (1.5 当量) 的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二硫化碳 (1.5 当量)。在冰浴中再搅拌该反应 30 分钟，然后从冰浴中取出，使其温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时，然后在真空下浓缩该反应溶液。将甲苯加入粗产物，真空去除甲苯以共沸掉任何残留的二硫化碳，得到产物 **3**。MS: $MH^+ = 262$ 。

步骤 3:



在室温下将 **3** (1.0 当量) 和 **4** (1.0 当量) 的 MeOH 溶液搅拌过夜。加入氯化铁 (1.2 当量)，将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物，过滤。分离这些层，用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层，干燥 (Na_2SO_4)，浓缩产生所需产物 **5**。MS: $\text{MH}^+=500$ 。

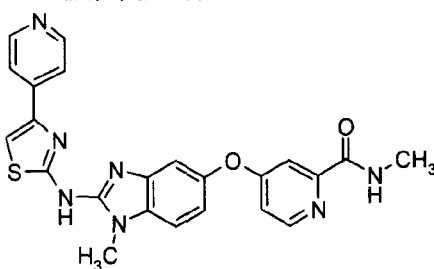
步骤 4:



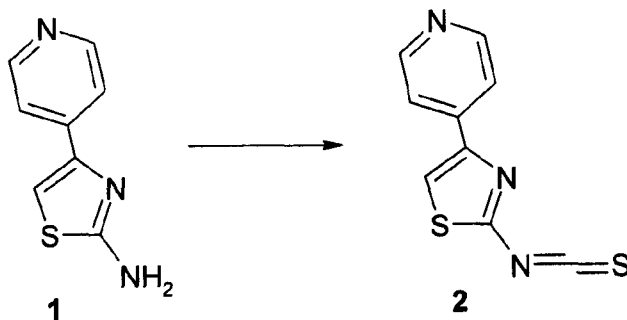
通过将氩气鼓入 **5** (1 当量)、**6** (1 当量) 和碳酸钠 (1.2 当量) 的 DME/ H_2O (3:1) 溶液 10 分钟使该溶液脱气。将 $\text{Pd(II) (dppf) Cl}_2 \cdot \text{MeCl}_2$ (0.1 当量) 加入该反应溶液，密封该反应。将该反应在 100°C 加热过夜。将该反应冷却到室温，加入乙酸乙酯和水。将有机层与水层分离。用乙酸乙酯再洗涤一次水层。合并有机层，干燥 (Na_2SO_4)，在真空下浓缩，产生所需产物 **4-({2-[(3-氟-2-甲氧基-5-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺**。MS: $\text{MH}^+=483$ 。

实施例 1120

制备 **N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-吡啶-4-基-1,3-噻唑-2-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺**

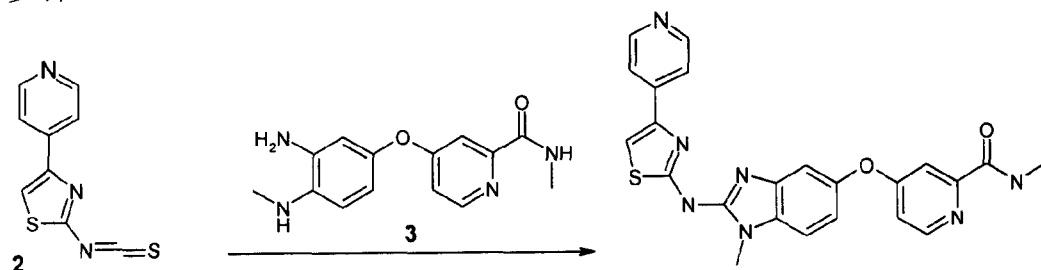


步骤 1:



在氮气气氛下、冰浴中搅拌 **1** (1 当量) 和碳酸钠 (1.5 当量) 的丙酮溶液。用 30 分钟逐滴加入二硫化碳 (1.5 当量)。在冰浴中再搅拌该反应 30 分钟, 然后从冰浴中取出, 使其温度升高到室温。在室温下搅拌该反应 1.5 小时, 然后在真空下浓缩该反应溶液。将甲苯加入粗产物, 真空下去除甲苯, 以共沸掉任何残留的二硫化碳, 得到产物 **2**。MS: $MH^+ = 219$ 。

步骤 2:

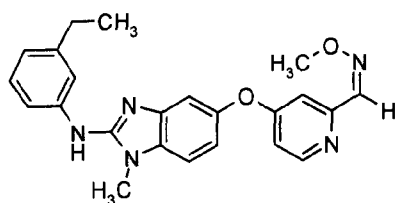


在室温下搅拌 **2** (1.0 当量) 和 **3** (1.0 当量) 的 MeOH 溶液过夜。加入氯化铁 (1.2 当量), 在室温下搅拌得到的反应混合物过夜。在真空下浓缩该反应混合物。用 EtOAc 和水分配粗产物, 过滤。分离这些层, 用 Na_2CO_3 饱和溶液中和水相 (pH=7)。用 EtOAc 萃取得到的水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩产生所需产物 N-甲基-4-((1-甲基-2-[(4-吡啶-4-基-1,3-噻唑-2-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺。MS: $MH^+ = 457$ 。

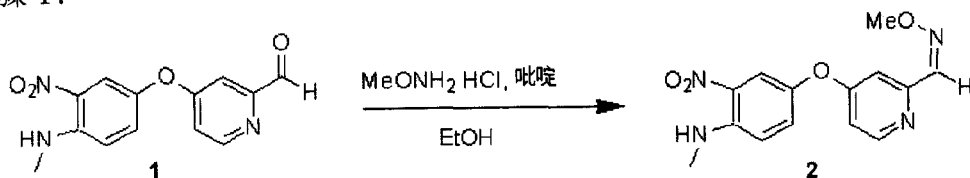
实施例 1121

制备 4-((2-[(3-乙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛 O-甲基肟

肟



步骤 1:

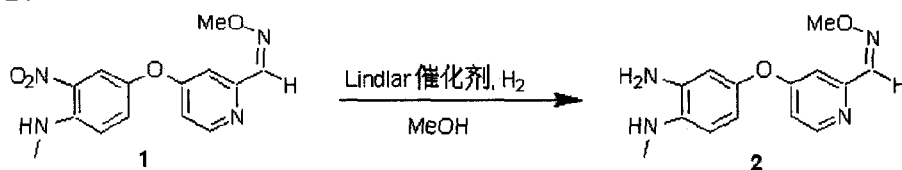


将 **1** (600 毫克, 2.2 mmol)、甲氧基胺盐酸盐 (202 毫克, 2.42 mmol) 和吡啶 (0.22 毫升, 2.6 mmol) 的乙醇 (9 毫升) 悬液装入 25 毫升圆底烧瓶中。在室温下搅拌过夜。

浓缩粗产物, 将其吸附在硅胶上, 用层析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3)分离得到橙色固体 2。

LCMS m/z 303.2 (MH^+), R_t 2.40 分钟。

步骤 2:

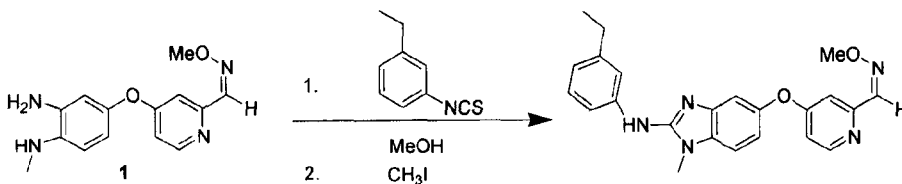


将 1 (270 毫克, 0.9 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (192 毫克, 10 摩尔%) 的甲醇 (5 毫升) 悬液装入密封试管中, 然后放置在帕尔摇床上。用 H_2 (60 psi) 吹扫该反应 1 小时。通过硅藻土过滤固体, 并用甲醇洗涤。然后浓缩产生褐色半固体 2。LCMS m/z 273.3 (MH^+), R_t 1.56 分钟。

替代方法:

将 N_2 通入硝基苯胺 1 (2.62 克, 8.67 mmol) 的甲醇 (35 毫升) 悬液 20 分钟, 然后加入 10% Pd/C (4.6 克, 43.4 mmol)。用 H_2 吹扫该反应, 在室温下维持 H_2 气氛 1 小时。用 N_2 吹扫该反应, 通过硅藻土过滤。用 EtOAc 洗涤收集的固体 (3×100 毫升), 浓缩合并的有机层, 得到灰白色半固体 2。LCMS m/z 282.3 (MH^+), R_t 0.46 分钟。

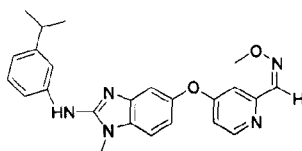
步骤 3:



将 3-乙基苯基异硫氰酸酯 (24 毫克, 0.1 mmol)、二胺 1 (27 毫克, 0.1 mmol) 和 MeOH (0.5 毫升) 装入 5 毫升圆底烧瓶, 使该反应保持室温过夜。加入碘代甲烷 (8 微升, 0.13 mmol), 在室温下将该反应搅拌过夜。浓缩该反应, 用反相 HPLC 纯化得到的残留物, 得到所需产物。LCMS m/z 402.3 (MH^+), R_t 2.09 分钟。

实施例 1122

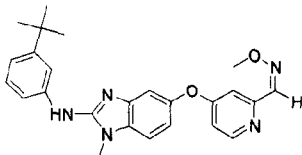
制备 4-((2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛 O-甲基肟



如实施例 1121 中步骤 3 所述用 3-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 416.3 (MH^+), R_t 2.22 分钟。

实施例 1123

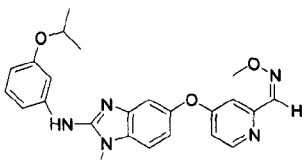
制备 4-((2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛 O-甲基肟



如实施例 1121 中步骤 3 所述用 3-叔丁基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 430.3 (MH^+), R_t 2.42 分钟。

实施例 1124

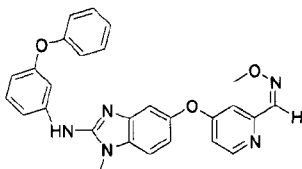
制备 4-((2-[(3-异丙氧基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛 O-甲基肟



如实施例 1121 中步骤 3 所述用 3-异丙氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 432.3 (MH^+), R_t 2.13 分钟。

实施例 1125

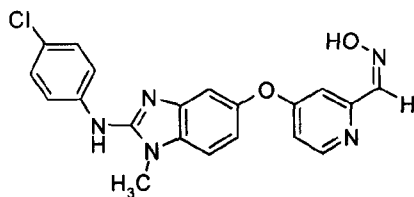
制备 4-((1-甲基-2-[(3-苯氧基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛 O-甲基肟



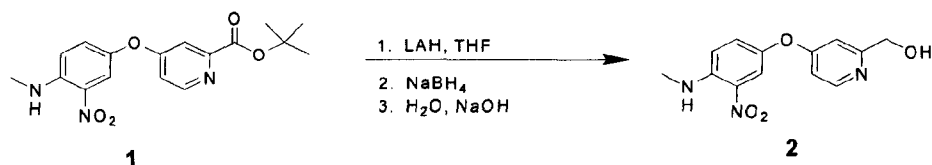
如实施例 1121 中步骤 3 所述用 3-苯氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 466.3 (MH^+), R_t 2.33 分钟。

实施例 1126

制备 4-((2-[(4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



步骤 1:

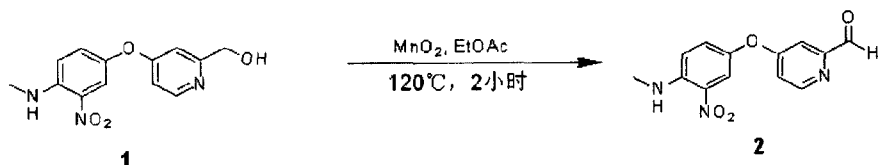


用 N_2 吹扫火焰干燥的500毫升三颈圆底烧瓶,然后装入LAH(3.0克,75.0 mmol)和无水THF(240毫升)。将得到的悬液冷却到 0°C ,缓慢加入叔丁酯1(20.7克,60 mmol),将内部反应温度保持在 5°C 以下。在 0°C 下搅拌该反应2小时,然后在室温下搅拌过夜。加入 NaBH_4 (2.27克,60 mmol),在室温下再搅拌1小时。判断反应完成后,通过相继逐滴加入3毫升 H_2O 、3毫升 NaOH 和9毫升 H_2O 来处理搅拌的还原混合物。通过硅藻土过滤反应混合物,用乙酸乙酯和甲醇洗涤,蒸发。让粗产物吸附在硅胶上,用层析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3)纯化,产生橙色固体2。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.40(d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.05(br s, 1H), 7.96(d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.29(d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.92(d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 6.75(m, 2 H), 4.68(s, 2 H), 3.07(d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

替代方法:

用 N_2 吹扫火焰干燥的2升三颈圆底烧瓶,然后装入LAH(2.32克,58.0 mmol)和无水THF(60毫升)。将得到的悬液冷却到 0°C ,缓慢加入叔丁酯1(10.0克,29.0 mmol)的无水THF(60毫升)悬液,将内部反应温度保持在 5°C 以下。在 0°C 下搅拌该反应30分钟,然后在室温下搅拌30分钟。判断反应完成后,通过相继逐滴加入2.3毫升 H_2O 、2.3毫升 NaOH 和7.2毫升 H_2O 来处理搅拌的还原混合物。通过硅藻土过滤反应混合物,用乙酸乙酯和甲醇洗涤,蒸发。让粗产物吸附在硅胶上,用层析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3)纯化,产生橙色固体2。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.40(d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.05(br s, 1H), 7.96(d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.29(d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.92(d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 6.75(m, 2 H), 4.68(s, 2 H), 3.07(d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

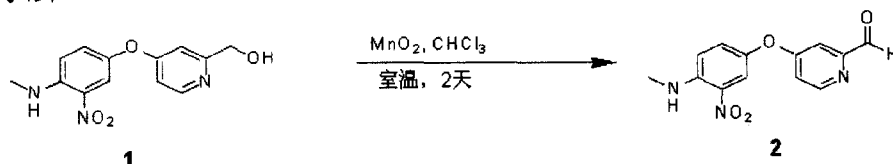
步骤2:



将苯醇1(1.0克,3.6 mmol)、 MnO_2 (4.7克,54 mmol)和 EtOAc (20毫升)装入250毫升密封试管中。将得到的悬液加热到 120°C ,搅拌2小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,相继用 EtOAc 、 MeOH 和 EtOH 洗涤。蒸发有机相,产生936毫克(3.4 mmol, 94%)橙色固体2。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.01(s, 1 H), 8.64(d, $J=5.5$ Hz, 1 H),

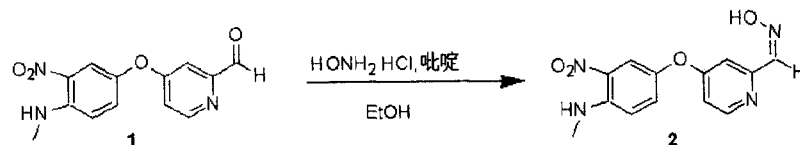
8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=2.48$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=2.47, 5.5$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 3.08 (d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

替代方法:



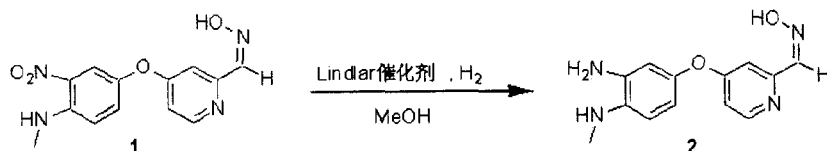
将苯醇 1 (1.38 克, 5.0 mmol)、 MnO_2 (6.52 克, 75 mmol) 和 CHCl_3 (20 毫升) 装入 100 毫升圆底烧瓶中。在室温下将得到的悬液搅拌过夜。通过硅藻土过滤该反应混合物, 相继续用 CHCl_3 和 EtOH 洗涤, 蒸发。将粗产物吸附在硅胶上, 用层析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) 纯化产生橙色固体 2。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=2.48$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=2.47, 5.5$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H), 3.08 (d, $J=5.23$ Hz, 3 H)。

步骤 3:



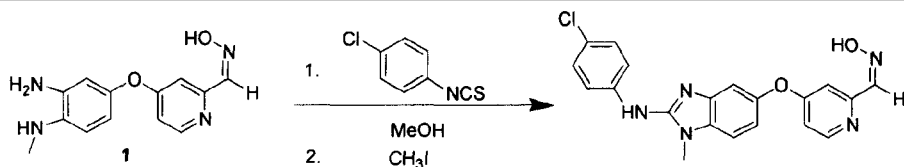
将 1 (680 毫克, 2.5 mmol)、羟胺盐酸盐 (191 毫克, 2.75 mmol) 和吡啶 (0.25 毫升, 3.0 mmol) 的乙醇 (10 毫升) 悬液装入 50 毫升圆底烧瓶, 在室温下搅拌过夜。浓缩粗产物, 将其吸附在硅胶上, 然后用层析法 (97:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化产生橙色固体 2。LCMS m/z 289.2 (MH^+), R_t 2.06 分钟。

步骤 4:



将 1 (330 毫克, 1.15 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (245 毫克, 10 摩尔%) 的甲醇 (5 毫升) 悬液装入密封试管中, 然后放置在帕尔摇床上。用 H_2 (60 psi) 吹扫该反应 1 小时。通过硅藻土过滤固体, 并用甲醇洗涤, 然后浓缩产生褐色半固体 2。无需进一步纯化即可使用。

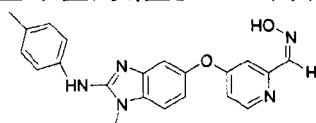
步骤 5:



将 4-氯代苯基异硫氰酸酯(54 毫克, 0.25 mmol)、二胺 1(65 毫克, 0.25 mmol)和 MeOH(1 毫升)装入 5 毫升圆底烧瓶中, 使该反应保持室温过夜。加入碘代甲烷(20 微升, 0.33 mmol), 将该反应在室温下搅拌过夜。浓缩该反应, 用反相 HPLC 纯化得到的残留物, 产生所需产物。LCMS m/z 394.2 (MH^+), R_t 2.57 分钟。

实施例 1127

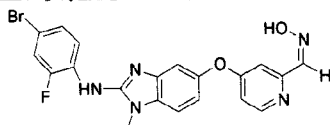
制备 4-((1-甲基-2-[(4-甲基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 374.3 (MH^+), R_t 2.48 分钟。

实施例 1128

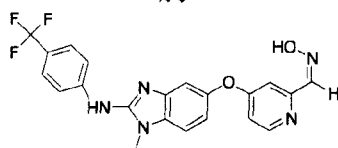
制备 4-((2-[(4-溴-2-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-溴-2-氟代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 458.1 (MH^+), R_t 2.71 分钟。

实施例 1129

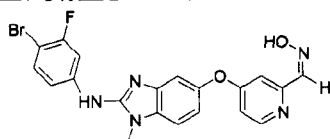
制备 4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 428.2 (MH^+), R_t 3.03 分钟。

实施例 1130

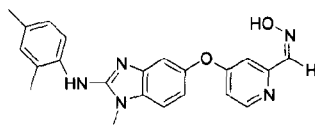
制备 4-((2-[(4-溴-3-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-溴-3-氟代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 456.1 (MH^+), R_t 2.92 分钟。

实施例 1131

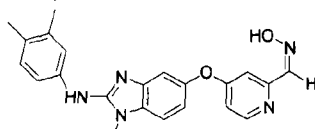
制备 4-({2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 2,4-二甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 388.3 (MH^+), R_t 2.62 分钟。

实施例 1132

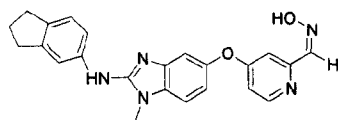
制备 4-({2-[(3,4-二甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3,4-二甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 388.3 (MH^+), R_t 2.71 分钟。

实施例 1133

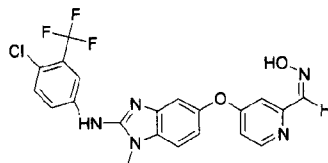
制备 4-{{2-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧}吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 5-茚满基(indanyl)-苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 400.3 (MH^+), R_t 2.88 分钟。

实施例 1134

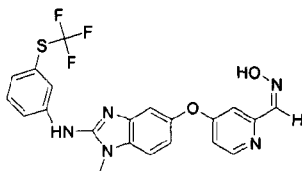
制备 4-[(2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-氯-3-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 462.2 (MH^+), R_t 3.45 分钟。

实施例 1135

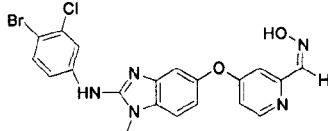
制备 4-([1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 460.2 (MH^+), R_t 3.30 分钟。

实施例 1136

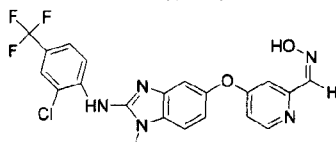
制备 4-({2-[(4-溴-3-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-溴-3-氯代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 472.1 (MH^+), R_t 3.17 分钟。

实施例 1137

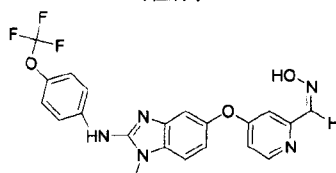
制备 4-[(2-{[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 2-氯-4-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 462.2 (MH^+), R_t 3.39 分钟。

实施例 1138

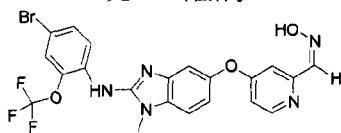
制备 4-[(1-甲基-2-([4-(三氟甲氧基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-三氟基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 444.2 (MH^+), R_t 3.03 分钟。

实施例 1139

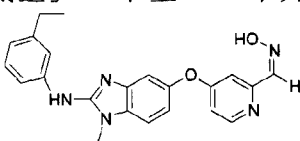
制备 4-[(2-{[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-溴-2-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 524.1 (MH^+), R_t 3.28 分钟。

实施例 1140

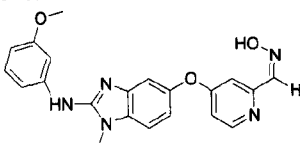
制备 4-[(2-{[3-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-乙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 388.3 (MH^+), R_t 2.75 分钟。

实施例 1141

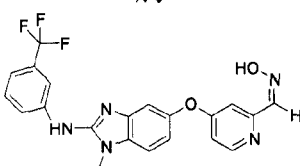
制备 4-[(2-{[3-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 390.3 (MH^+), R_t 2.35 分钟。

实施例 1142

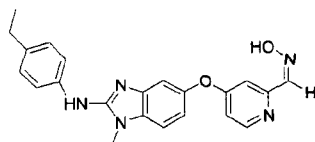
制备 4-[(1-甲基-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-三氟甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 428.2 (MH^+), R_t 2.92 分钟。

实施例 1143

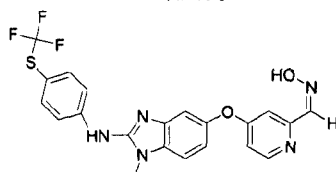
制备 4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-乙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 388.3 (MH^+), R_t 2.79 分钟。

实施例 1144

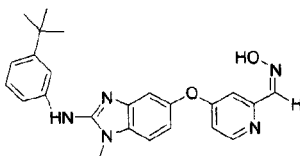
制备 4-([1-甲基-2-((4-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 460.2 (MH^+), R_t 2.18 分钟。

实施例 1145

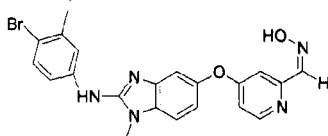
制备 4-((2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-叔丁基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 416.4 (MH^+), R_t 2.31 分钟。

实施例 1146

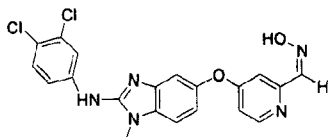
制备 4-((2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 4-溴-3-甲基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 454.2 (MH^+), R_t 2.18 分钟。

实施例 1147

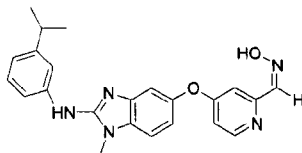
制备 4-((2-[(3,4-二氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3,4-二氯代苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 428.2(MH^+), R_t 2.18 分钟。

实施例 1148

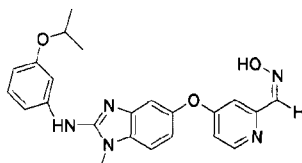
制备 4-({2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 402.3(MH^+), R_t 2.18 分钟。

实施例 1149

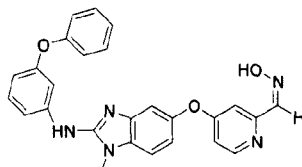
制备 4-({2-[(3-异丙氧基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-异丙氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 418.3(MH^+), R_t 1.96 分钟。

实施例 1150

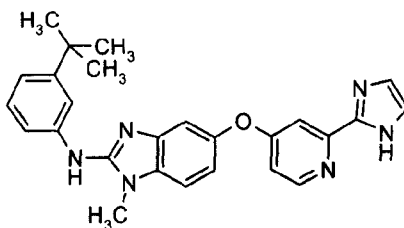
制备 4-({1-甲基-2-[(3-苯氧基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-醛肟



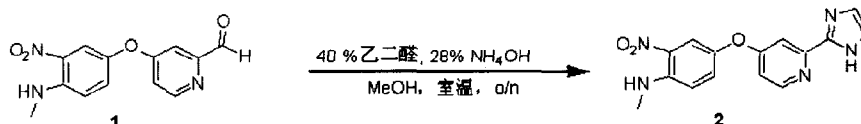
如实施例 1126 中步骤 3 所述用 3-苯氧基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 452.3(MH^+), R_t 2.15 分钟。

实施例 1151

制备 N-(3-叔丁基苯基)-5-{{2-(1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基}氧}-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺

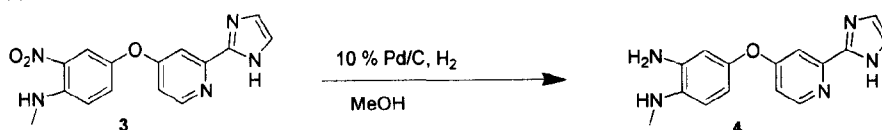


步骤 1:



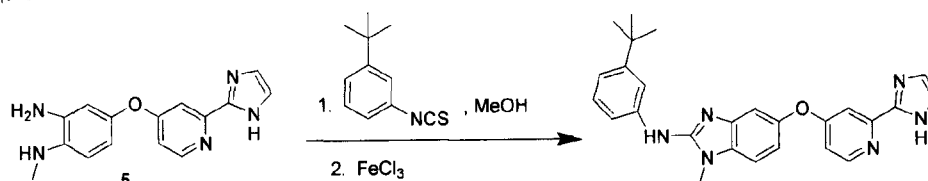
将 1 (273 毫克, 1.0 mmol)、40% 乙二醇 (0.4 毫升) 和 28% 浓 NH_4OH (0.6 毫升) 的 MeOH (2 毫升) 悬液装入 10 毫升圆底烧瓶。使该反应保持室温过夜。减压去除 MeOH, 将 H_2O 加入残留物中, 用 CHCl_3 萃取该溶液 4 次。用盐水洗涤合并的萃取物, 干燥, 过滤。浓缩粗产物, 然后将其吸附在硅胶上, 进行层析纯化。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 洗脱产物, 得到橙色固体 2。LCMS m/z 312.3 (MH^+), R_t 2.09 分钟。

步骤 2:



将 N_2 通入硝基苯胺 3 (116 毫克, 0.37 mmol) 的甲醇 (2 毫升) 悬液 20 分钟, 然后加入 10% Pd/C (40 毫克, 0.37 mmol)。用 H_2 吹扫该反应, 在室温下维持 H_2 气氛过夜。用 N_2 吹扫该反应, 通过硅藻土过滤。用 EtOAc 洗涤收集的固体 (3×50 毫升), 浓缩合并的有机层, 得到灰白色半固体 4。LCMS m/z 282.3 (MH^+), R_t 0.46 分钟。

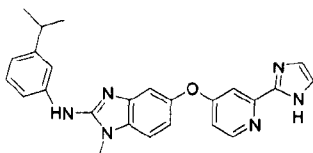
步骤 3:



将 3-叔丁基苯基异硫氰酸酯 (29 毫克, 0.15 mmol)、二胺 5 (42 毫克, 0.15 mmol) 和 MeOH (1 毫升) 装入 10 毫升圆底烧瓶, 使该反应保持室温过夜。加入氯化铁 (27 毫克, 0.17 mmol), 将得到的红色反应混合物搅拌过夜。用 15 重量%的 NaOH 中和该反应, 用 EtOAc (20 毫升) 和水 (20 毫升) 分配, 通过硅藻土过滤。分离这些层, 用 EtOAc 萃取得到的水相 (3×20 毫升)。用盐水 (50 毫升) 洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO_4), 浓缩。用反相 HPLC 纯化得到的残留物, 产生所需产物。LCMS m/z 439.4 (MH^+), R_t 2.24 分钟。

实施例 1152

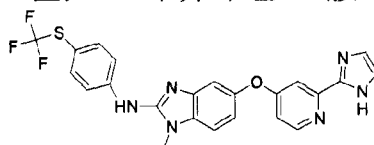
制备 5-[[2-(1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧]-N-(3-异丙基苯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-胺



如实施例 1151 中步骤 3 所述用 3-异丙基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 425.4 (MH^+), R_t 2.15 分钟。

实施例 1153

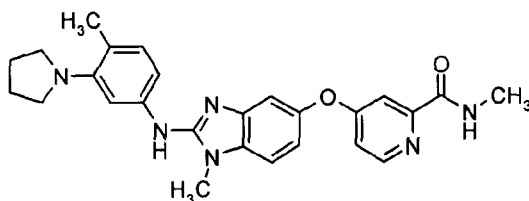
制备 5-([2-(1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基]氧)-1-甲基-N-{4-[(三氟甲基)硫]苯基}-1H-苯并咪唑-2-胺



如实施例 1151 中步骤 3 所述用 4-三氟甲硫基苯基异硫氰酸酯合成。LCMS m/z 483.3 (MH^+), R_t 2.29 分钟。

实施例 1154

制备 N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-甲基-3-吡咯烷-1-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺



步骤 1: 合成 (2-甲基-5-硝基苯基)吡咯烷

将 1,2-二溴丁烷 (4 当量) 加入含有 2-甲基-5-硝基苯胺和碳酸钾 (4 当量) 的混合物的二甲基甲酰胺溶液中, 在 70°C 下搅拌得到的混合物 16 小时。浓缩该反应混合物, 在乙酸乙酯和水之间分配。用硫酸钠干燥有机层, 浓缩, 硅胶纯化, 得到 (2-甲基-5-硝基苯基)吡咯烷。

MS: $MH^+=206$ 。

步骤 2: 合成 (4-甲基-3-吡咯烷基苯基)胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 (2-甲基-5-硝基苯基)吡咯烷的混合物的甲醇溶液氢化, 产生 4-甲基-3-吡咯烷基苯胺。

MS: $MH^+=176$ 。

步骤 3: 合成 3-(3-氯(4-吡啶基))-4-甲基苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二硫化碳(2 当量)加入 4-甲基-3-吡咯烷基苯胺的丙酮溶液。将该混合物的温度提高到室温,浓缩,在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层,浓缩产生 4-甲基-3-吡咯烷基苯异硫氰酸酯。

MS: MH+=218。

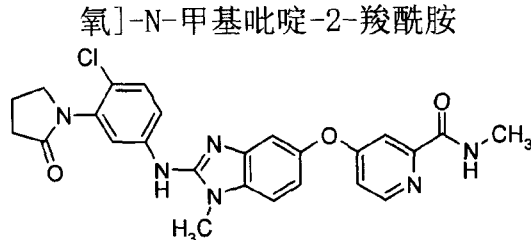
步骤 4: 合成 N-甲基-4-({1-甲基-2-[(4-甲基-3-吡咯烷-1-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入 4-甲基-3-吡咯烷基苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液,在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。LC/MS 显示形成了相应的硫脲。然后将无水氯化铁(1.5 当量)加入它的甲醇溶液中,搅拌 3 小时。然后将反应混合物的体积浓缩到一半,用 1N 的氢氧化钠使其 pH 呈中性。然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,并用硫酸钠干燥。然后用热甲醇研磨粗产物,产生所需产物。

MS: MH+=456。

实施例 1154

制备 4-[(2-{[4-氯-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺



1. 合成 4-氯-3-硝基苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二硫化碳(2 当量)加入 4-氯-3-硝基苯胺的丙酮溶液中。将该混合物的温度升高到室温,浓缩,在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层,浓缩产生 4-氯-3-硝基苯异硫氰酸酯。

MS: MH+=213.9。

2. 合成(4-{2-[(4-氯-3-硝基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧)-(2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入 4-氯-3-硝基苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液中,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲的形成。将碘代甲烷加入其中,加热到 60℃ 3 小时。浓缩后,在硅胶

上纯化(4-{2-[(4-氯-3-硝基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。

MS: MH+=452.1。

3. 合成(4-{2-[(3-氨基-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基氨基}-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

将铁锈(3 当量)加入(4-{2-[(4-氯-3-硝基苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺的乙酸溶液中,在室温下搅拌 16 小时。然后过滤该混合物,用碳酸氢钠饱和溶液碱化,在乙酸乙酯和水之间分配。用硫酸钠干燥有机层,浓缩,通过二氧化硅塞,产生(4-{2-[(3-氨基-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。

MS: MH+=422.1。

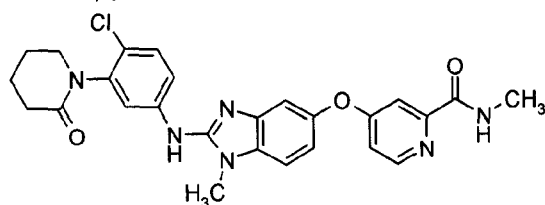
4. 合成 4-[(2-{[4-氯-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺

将 4-氯代丁酰氯(1.5 当量)和磷酸钠(3 当量)加入(4-{2-[(3-氨基-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺的氯仿溶液中,搅拌 2 小时。用 HPLC/MS 检查酰化程度。在二氯甲烷和水之间分配该混合物。用硫酸钠干燥有机层,浓缩。将粗产物溶解在四氢呋喃中,将双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)加入其中,将该混合物加热到 100°C 16 小时。浓缩该混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。干燥并浓缩有机层,产生 4-[(2-{[4-氯-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。

MS: MH+=490.9。

实施例 1155

制备 4-[(2-{[4-氯-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺



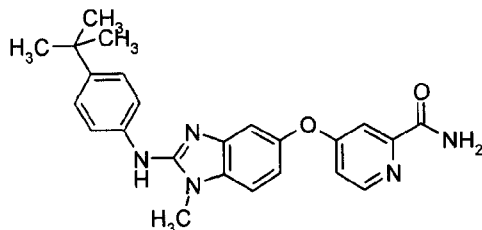
将 5-溴代戊酰氯(1.5 当量)和磷酸钠(3 当量)加入(4-{2-[(3-氨基-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基苯并咪唑-5-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺的氯仿溶液中,搅拌 2 小时。用 HPLC/MS 检查酰化程度。在二氯甲烷和水之间分配该混合物。用硫酸钠干

燥有机层，浓缩。将 N-酰化粗产物溶解在四氢呋喃中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)加入其中，将该混合物加热到 100℃ 16 小时。浓缩该混合物，在乙酸乙酯和水之间分配。干燥并浓缩有机层，产生 4-[(2-{[4-氯-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺。

MS: MH⁺=504.17。

实施例 1156

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



步骤 1: 合成 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸

将三氟乙酸加入 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸叔丁酯，在室温下搅拌该混合物 16 小时。用 HPLC/MS 观察 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酸的形成。使该混合物与甲苯共沸，直到它变成红色固体。

MS: MH⁺=289.

步骤 2: 合成 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酰胺

将 EDC(2 当量)和 HOAT(1.5 当量)和氯化铵(2 当量)加入 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶羧酸的四氢呋喃溶液中。在室温下搅拌得到的混合物 16 小时。浓缩该混合物，在乙酸乙酯和水之间分配。从水层中析出固体，过滤后通过 LC/MS 发现它就是产物。然后用硫酸钠干燥有机层，浓缩。硅胶纯化产生 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酰胺。

MS: MH⁺=288。

步骤 3: 合成 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酰胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有 4-[4-(甲基氨基)-3-硝基苯氧基]吡啶-2-羧酰胺的混合物的甲醇溶液氢化，产生 4-(3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基)吡啶-2-羧酰胺。

MS: MH⁺=258。

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

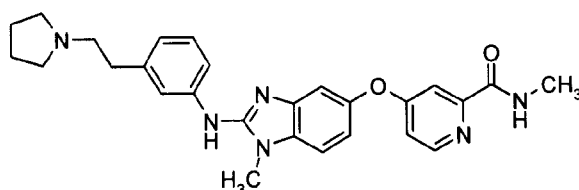
将 4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基]吡啶-2-羧酰胺(1 当量)加入 4-(叔)丁基苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液，在室温下搅拌 16 小时。通过 LC/MS 观察到形成了

硫脲。然后将氯化铁(1.5 当量)加入其中,在室温下搅拌 4 小时。浓缩该反应混合物,加入 1M 氢氧化钠以中和 pH。然后在乙酸乙酯和水之间分配该混合物。用硫酸钠干燥有机层,浓缩,在制备型色谱上纯化,产生所需产物。

MS: $MH^+ = 415.4$ 。

实施例 1157

制备 N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-吡咯烷基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺



步骤 1: 合成[2-(3-硝基苯基)乙基]吡咯烷

在 0℃下将甲烷磺酰氯(2 当量)和吡啶(4 当量)加入 2-(3-硝基苯基)乙-1-醇的二氯甲烷溶液,搅拌 30 分钟。通过 LC/MS 观察到形成了甲磺酸酯。然后加入水,分离有机层,用 1M 柠檬酸洗涤。用硫酸钠干燥有机层,浓缩,产生该甲磺酸酯。将该甲磺酸酯溶解在四氢呋喃中,加入吡咯烷(4 当量),将该混合物加热到 80℃ 16 小时。浓缩该混合物,在乙酸乙酯和水之间分配。用硫酸钠干燥有机层,浓缩。然后让它通过二氧化硅塞,产生[2-(3-硝基苯基)乙基]吡咯烷。

MS: $MH^+ = 220$ 。

步骤 2: 合成 3-(2-吡咯烷基乙基)苯胺

用催化量的 10%Pd/C 使含有[2-(3-硝基苯基)乙基]吡咯烷的混合物的甲醇溶液氢化,产生 3-(2-吡咯烷基乙基)苯胺。

MS: $MH^+ = 190$ 。

步骤 3: 合成 3-(2-吡咯烷基乙基)苯异硫氰酸酯

在 0℃下将碳酸氢钠(2 当量)和二硫化碳(2 当量)加入[2-(3-硝基苯基)乙基]吡咯烷的丙酮溶液中。将该混合物的温度升高到室温,浓缩,在乙酸乙酯和水之间分配。用碳酸氢钠和硫酸钠干燥有机层,浓缩产生 3-(2-吡咯烷基乙基)苯异硫氰酸酯。

MS: $MH^+ = 232$ 。

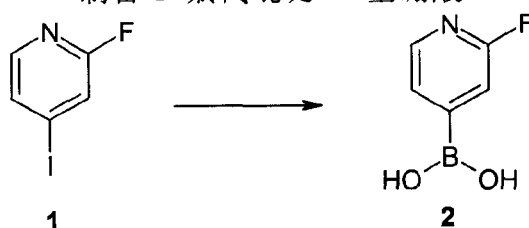
步骤 4: 合成 N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-吡咯烷基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺

将{4-[3-氨基-4-(甲基氨基)苯氧基](2-吡啶基)}-N-甲基羧酰胺(1 当量)加入3-(2-吡咯烷基乙基)苯异硫氰酸酯(1 当量)的甲醇溶液,在室温下搅拌 16 小时。用 LC/MS 跟踪相应硫脲的形成。将无水氯化铁(1.5 当量)加入其中,在室温下搅拌 2 小时。浓缩该混合物,用 1M 氢氧化钠使其呈中性 pH。然后用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,浓缩。制备型色谱纯化产生 N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-吡咯烷基-1-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺。

MS: $MH^+=470$ 。

实施例 1158

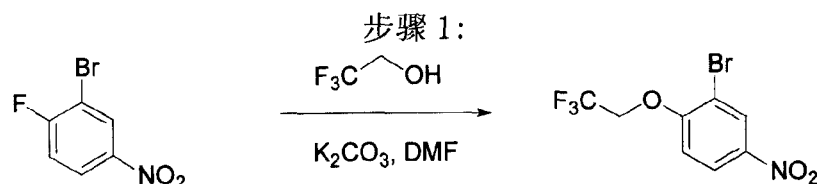
制备 2-氟代吡啶-4-基硼酸



火焰干燥反应烧瓶,在氮气下冷却。将 1(1.0 当量)的 THF 溶液加入反应烧瓶,然后加入硼酸三异丙酯(1.2 当量)。用干冰/丙酮浴将该反应溶液冷却到大约 -72°C 。用 40 分钟逐滴加入 N-丁基锂(1.5 当量, 2.5M 己烷溶液)。在 -72°C 下,将该反应溶液再搅拌 30 分钟。然后用饱和的 NaCl/干冰浴将该反应溶液的温度升高到大约 -25°C ,在此温度下搅拌 20 分钟,然后加入 2N HCl(2.0 当量)。然后将该反应溶液的温度升高到室温。分离有机层和水层。用乙酸乙酯洗涤一次水层。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),在真空下浓缩,产生所需产物 2。MS: $MH^+=141$ 。

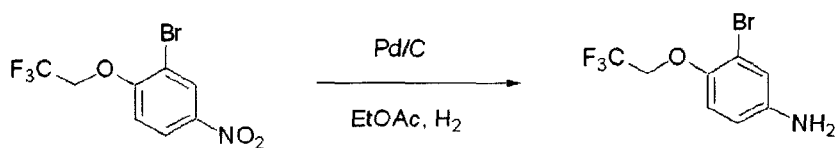
实施例 1158

制备 3-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯胺



将 3-溴-4-氟硝基苯(1.0 当量)加入搅拌的 2,2,2-三氟乙醇(1.1 当量)和碳酸钾(2.0 当量)的 DMF 溶液中。将该溶液加热到 90°C 18 小时,此时通过 LCMS 没有观察到起始材料。冷却该溶液,通过硅藻土过滤,用 EtOAc 洗涤硅藻土塞。然后用盐水和水洗有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩产生所需产物,纯度 97%,产率 80%。LC Rt=2.975 分钟。 $MH^+=302.0$ 。

步骤 2:



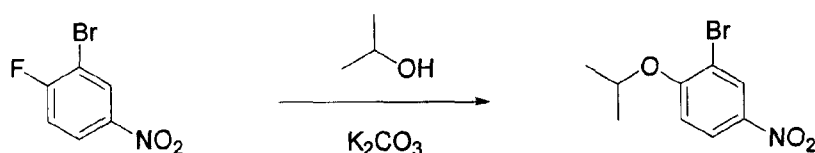
3-溴-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯胺

将 2-溴-4-硝基-1-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯溶解于 EtOAc, 用氮气吹扫, 加入催化量的钯碳。吹扫该溶液数次, 然后在氮气气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该溶液, 以定量产率浓缩产生所需产物。LC Rt=1.852 分钟。MH+=270.0。

实施例 1159

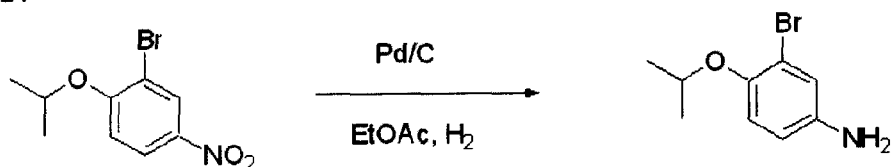
制备 3-溴-4-异丙氧基-苯胺

步骤 1:



将 3-溴-4-氟硝基苯 (1.0 当量) 加入搅拌的碳酸钾 (2.0 当量) 的异丙醇溶液中。将该溶液加热到 80°C 4 天。冷却该溶液, 通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤硅藻土塞。然后用盐水和水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 产生所需产物。Rt=8.72 分钟。

步骤 2:

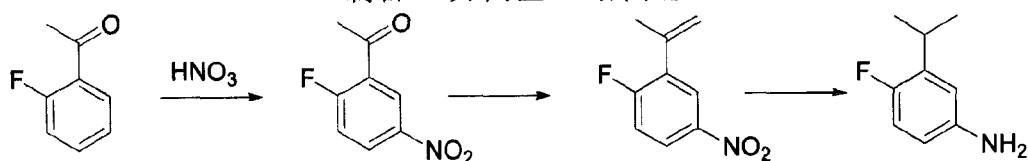


3-溴-4-异丙氧基-苯胺

将硝基苯溶于 EtOAc, 用氮气吹扫, 加入催化量的钯碳。将该溶液吹扫数次, 然后在氮气气氛下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该溶液, 以定量产率浓缩产生所需产物。LC Rt=1.71 分钟。MH+=230.0。

实施例 1160

制备 3-异丙基-4-氟苯胺

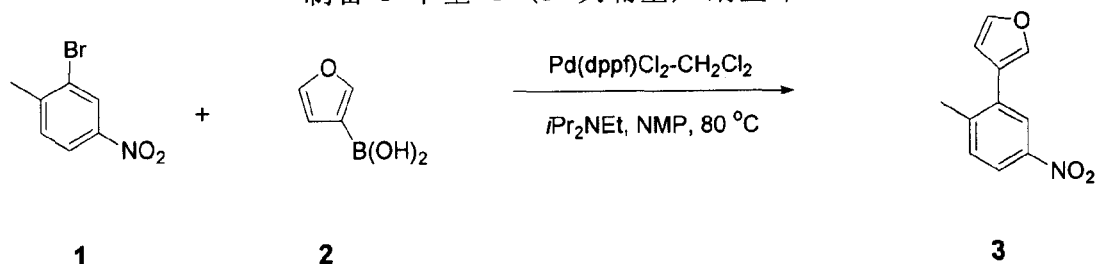


(按照 W0 97/06136)在装有内部温度计、加料漏斗和搅拌棒(stirbar)的三颈 250 毫升莫盾烧瓶(Morton flask)中,将硫酸(60 毫升)冷却到 -10°C 。以能够保持内部温度在 0°C 以下的速率加入 2'-氟苯乙酮(17.9 克)。用硫酸(4 毫升)冲洗漏斗,装入 HNO_3 (9.5 毫升)。以能够使内部温度不超过 5°C 的速率逐滴加入硝酸。如果加料漏斗装有冰套的话,可以更快地加入这些物质。在 -10°C 下继续搅拌 30 分钟。然后将该混合物倾倒在冰上,用乙酸乙酯萃取($2\times$),用(H_2O 、 NaHCO_3 、 NaCl)洗涤合并的萃取物,干燥(K_2CO_3),过滤,剥离出 22.3 克琥珀色的油,产率 93.7%。

在具有氮气气氛和搅拌棒的火焰干燥的烧瓶中,在 -78°C 下用 5 分钟将 KHMDs (11 毫升, 0.5M 甲苯溶液)逐滴加入搅拌的 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ (2.34 克)的 THF (50 毫升, 无水)悬液中。随着加入进行,出现黄色。 -78°C 5 分钟后,在室温下搅拌该悬液(5 分钟),然后再冷却到 -78°C 。用五分钟逐滴加入苯乙酮(1.00 克在 10 毫升无水 THF 中的溶液)。随着加入进行,出现深红色。又在 -78°C 2 分钟后,让该体系的温度升高到室温。TLC(17% EtOAc 的己烷溶液)确认起始材料的消耗后,去除挥发物质,将残留物悬浮于环己烷(15 毫升)中。冷却后,过滤并弃去固体。用快速层析(30%丙酮的己烷溶液)纯化滤出液。用钯碳(10%w/w)在甲醇中氢化(室温, 2 小时)此物质后,产生了 3-异丙基-4-氟苯胺(定量)。

实施例 1161

制备 4-甲基-3-(3-呋喃基)-硝基苯

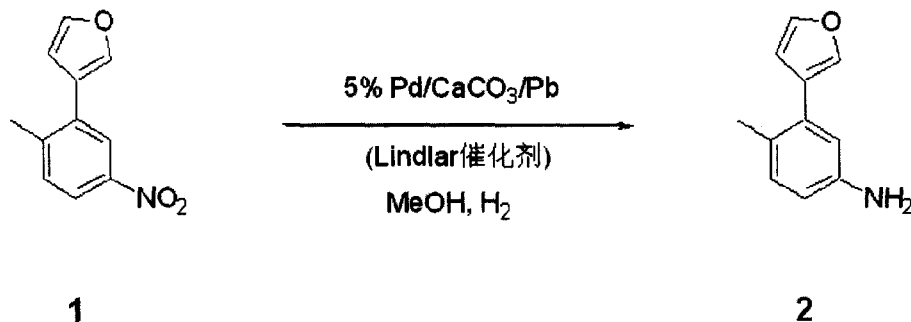


将 Ar 通入 3-溴-4-甲基硝基苯 **1** (421 毫克, 2.0 mmol)、3-呋喃硼酸 **2** (452 毫克, 4.0 mmol)、二异丙基乙胺(1.4 毫升, 8.0 mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (162 毫克, 0.2 mmol)的无水 NMP (10 毫升)悬液 20 分钟。将该反应混合物加热到 80°C , 保持该温度 16 小时。将该反应冷却到室温,然后用水和 EtOAc 分配。通过硅藻土过滤得到的混合物,分配并分离这些相。用 EtOAc 萃取水部分($3\times$),用盐水洗涤合并的有机相,干燥(MgSO_4),浓缩。将粗残留物吸附到 SiO_2 上,用快速层析(己烷-EtOAc 9:1)纯化,得到 319 毫克(1.57 mmol, 80%)的灰白色固体 **3**: ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.04(dd, $J=2.5, 8.5$ Hz, 1 H), 7.77(dd, $J=0.8, 1.7$

Hz, 1 H), 7.63(app t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.48(d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.72(dd, $J=0.8, 1.9$ Hz, 1 H), 2.48(s, 3H)。

实施例 1162

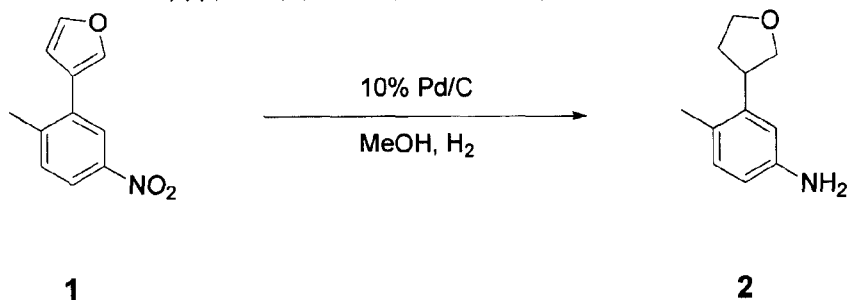
制备 4-甲基-3-(3-呋喃基)-苯胺



将 4-甲基-3-(3-呋喃基)硝基苯 **1** (91 毫克, 0.45 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (0.2mmol) 的甲醇悬液置于 H₂ 气氛下, 使得到的反应保持室温过夜。通过硅藻土过滤该反应混合物, 用 EtOAc 洗涤剩余的固体。浓缩合并的有机部分, 得到 74 毫克 (0.43 mmol, 96%) 琥珀色的残留物 **2**: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.56(app t, $J=1.1$ Hz, 1 H), 7.52(dd, $J=1.7, 1.9$ Hz, 1 H), 6.97(d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.75(d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.60(m, 2 H), 2.23(s, 3 H)。

实施例 1163

制备 4-甲基-3-(3-四氢呋喃基)-苯胺



将 4-甲基-3-(3-呋喃基)硝基苯 **1** (470 毫克, 2.31 mmol) 和 10% Pd/C (245 毫克, 0.23 mmol) 的甲醇 (10 毫升) 悬液置于 H₂ 气氛下, 使得到的反应保持室温过夜。通过硅藻土过滤该反应混合物, 用 EtOAc 洗涤剩余的固体。浓缩合并的有机部分, 得到 400 毫克 (2.26 mmol, 98%) 琥珀色的残留物 **2**: LCMS m/z 178.2 (MH⁺), $t_R=1.53$ 分钟。

根据以上方法和实施例制备下表 16 中的实施例 1164-1400。

表 16

实施例	结构	名称	MH ⁺
-----	----	----	-----------------

实施例	结构	名称	MH+
1164		4-((2-[(3-溴-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	471.3
1165		4-[(2-{{[4-氟-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	487.5
1166		4-[(2-{{[4-氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.5
1167		4-[(2-{{[4-氟-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.5
1168		4-[(2-{{[4-氯-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	515.9
1169		4-[(2-{{[4-氯-3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	513.9
1170		4-[(2-{{[4-氯-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.9
1171		4-[(2-{{[4-氯-3-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]氨基}}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.9

实施例	结构	名称	MH ⁺
1172		4-[(2-[[3-氟-2-甲氧基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	529.5
1173		4-[(2-[[3-氟-2-甲氧基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	529.5
1174		4-[[2-((3-氟-2-甲氧基-5-[6-(1H-吡咯-1-基)吡啶-3-基]苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	564.6
1175		4-[(2-[[3-氟-2-甲氧基-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	513.5
1176		4-[(2-[[5-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-3-氟-2-甲氧基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	527.6
1177		4-[(2-[[5-(2-氯代吡啶-3-基)-3-氟-2-甲氧基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	533.9
1178		4-[(2-[[3-氟-5-(2-氟代吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	517.5
1179		4-[(2-[[3-氟-2-甲氧基-5-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	513.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
1180		4-[(2-{[3-氟-5-(6-氟代吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	517.5
1181		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	458.5
1182		4-[(2-{[2-甲氧基-5-喹啉-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	531.6
1183		4-[(2-{[2-甲氧基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	511.6
1184		4-[(2-{[5-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.6
1185		4-[(2-{[5-(3-氟代吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.5
1186		4-[(2-{[5-(2-氟代吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	499.5
1187		4-[(2-{[5-异喹啉-4-基-2-甲氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	531.6

实施例	结构	名称	MH ⁺
1188		4-((2-[(3-溴-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	487.1
1189		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	568.2
1190		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	568.3
1191		4-[(2-[(4-氯-3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	586.2
1192		4-[(2-[(4-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	598.3
1193		N-甲氧基-4-[(1-甲基-2-((4-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧]吡啶-2-羧酰胺	490.1
1194		4-[(2-[(3-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	551.0

实施例	结构	名称	MH+
1195		4-[(2-{[3-(6- 氟 代 吡 啶 -3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	567.3
1196		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-吡啶-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	549.3
1197		4-[(2-{[3-(6- 甲 氧 基 吡 啶 -3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	579.3
1198		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	563.3
1199		4-[(2-{[3-异喹啉-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	599.3
1200		4-[(2-{[4-氯-3-噻吩-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	573.3
1201		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-喹啉-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	599.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
1202		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	563.3
1203		4-[(2-{[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	579.3
1204		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-[5-(1H-吡咯-1-基)吡啶-1-基]吡啶-3-基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	614.3
1205		4-[(2-{[3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	577.3
1206		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-(5-甲基-2-呋喃基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	552.2
1207		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-噻吩-3-基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	554.2
1208		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-噻吩-2-基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	554.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
1209		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-吡啶-3-基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	549.3
1210		N-甲氧基-4-[[1-甲基-2-[(3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	490.1
1211		N-甲氧基-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	474.1
1212		N-甲氧基-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	474.1
1213		N-(烯丙氧基)-4-[(1-甲基-2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	500.1
1214		N-(烯丙氧基)-4-[[1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	500.1
1215		N-(烯丙氧基)-4-[[1-甲基-2-[(3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	516.1
1216		N-(烯丙氧基)-4-[[1-甲基-2-[[4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基]-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	516.1
1217		N-乙氧基-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	488.3

实施例	结构	名称	MH+
1218		N-乙氧基-4-{{[1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	504.3
1219		N-乙氧基-4-{{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	504.2
1220		N-(叔丁氧基)-4-{{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲氧基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	516.3
1221		N-(叔丁氧基)-4-{{[1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	532.3
1222		N-(叔丁氧基)-4-{{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	532.3
1223		N-(苄氧基)-4-{{[1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	566.3
1224		N-(苄氧基)-4-{{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	566.2
1225		4-{{[1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-苯氧基吡啶-2-羧酰胺	552.3
1226		4-{{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}-N-苯氧基吡啶-2-羧酰胺	552.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
1227		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	450.3
1228		4-((2-[(3-环戊基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	458.4
1229		N-甲氧基-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	467.3
1230		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	476.3
1231		4-[(2-[[3-(2,2-二氯-1-甲基环丙基)-4-甲基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	526.2
1232		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	446.3
1233		4-((2-[(3-仲丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	446.3
1234		4-((2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	446.3
1235		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	460.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
1236		4-((2-((4-叔丁基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	446.3
1237		4-((2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	476.2
1238		4-((2-((4-溴代苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲氧基吡啶-2-羧酰胺	468.2
1239		N-乙氧基-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	481.4
1240		N-(烯丙氧基)-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	493.3
1241		N-(叔丁氧基)-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	509.4
1242		4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-苯氧基吡啶-2-羧酰胺	529.3
1243		N-(苄氧基)-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	543.3
1244		N-异丁氧基-4-[[1-甲基-2-((3-[(三氟甲基)硫]苯基)氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧]吡啶-2-羧酰胺	532.1

实施例	结构	名称	MH ⁺
1245		N-异丁氧基-4-{[1-甲基-2-({4-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	532.1
1246		4-({2-[(4-异丙氧基-3-吡啶-4-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.4
1247		4-({2-[(4-异丙氧基-3-吡啶-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.4
1248		4-[(2-({3-(6-氟代吡啶-3-基)-4-异丙氧基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	527.4
1249		4-({2-[(4-异丙氧基-3-喹啉-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	559.4
1250		4-({2-[(4-异丙氧基-3-噻吩-2-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.3
1251		4-({2-[(4-异丙氧基-3-噻吩-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	514.3
1252		4-[(2-({4-异丙氧基-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	523.4

实施例	结构	名称	MH+
1253		4-[(2-{[4-异丙氧基-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	539.4
1254		4-[(2-{[4-异丙氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	539.5
1255		4-[(2-{[3-环戊基-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	486.6
1256		4-[(2-{[3-环戊基-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	563.7
1257		4-[(2-{[3-环戊基-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	442.5
1258		4-[(2-{[3-环戊基-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	456.5
1259		4-[(2-{[3-环戊基-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-羧酰胺	539.7
1260		4-[(2-{[3-环戊基-4-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	490.5
1261		4-[(2-{[3-环戊基-4-氟代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-{2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	595.7

实施例	结构	名称	MH ⁺
1262		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.5
1263		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-羧酰胺	543.7
1264		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	571.7
1265		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基)吡啶-2-羧酰胺	567.7
1266		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]氨基)乙基)吡啶-2-羧酰胺	633.7
1267		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	571.7
1268		4-((2-[(3-环戊基-4-氟代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	446.5
1269		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.5
1270		N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	513.7

实施例	结构	名称	MH ⁺
1271		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	541.7
1272		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	513.7
1273		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	542.7
1274		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	529.7
1275		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	501.6
1276		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-{2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	565.7
1277		N-(2-羟基乙基)-4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	460.5
1278		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧酰胺	474.6
1279		4-((2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	556.7

实施例	结构	名称	MH ⁺
1280		N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-({2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	524.6
1281		4-({2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	528.6
1282		4-({2-[(3-异丙基-4-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	416.5
1283		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	444.5
1284		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-羧酰胺	527.7
1285		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	555.7
1286		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	527.7
1287		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	556.7
1288		4-({2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	543.7

实施例	结构	名称	MH+
1289		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	515.6
1290		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙基)吡啶-2-羧酰胺	579.7
1291		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	474.6
1292		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧酰胺	488.6
1293		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	570.8
1294		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	538.7
1295		4-((2-[(4-乙基-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	542.7
1296		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	450.5
1297		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	434.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
1298		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	545.7
1299		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-羧酰胺	517.6
1300		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	545.6
1301		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	517.6
1302		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	546.7
1303		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	533.6
1304		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-{2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙基}吡啶-2-羧酰胺	569.7
1305		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	464.5
1306		4-((2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧酰胺	478.5

实施例	结构	名称	MH+
1307		4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	560.7
1308		4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	528.6
1309		4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	532.6
1310		4-({2-[(4-氟-3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	420.5
1311		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.5
1312		N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	583.6
1313		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	611.6
1314		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	583.6

实施例	结构	名称	MH ⁺
1315		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	612.7
1316		N-[2-(乙酰基氨基)乙基]-4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	571.6
1317		N-{2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙基}-4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	635.7
1318		N-(2-羟基乙基)-4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	530.5
1319		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-羧酰胺	544.5
1320		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	626.7
1321		4-[(2-{[3-异丙基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	598.6
1322		4-[(2-{[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	495.6

实施例	结构	名称	MH ⁺
1323		4-((2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1,3-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	403.5
1324		N-甲基-4-((2-[(4-甲基-3-吡啶-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	451.5
1325		4-((6-甲氧基-1-甲基-2-[(4-甲基-3-吡啶-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	495.6
1326		4-[[2-((3-[2-(乙基氨基)吡啶-4-基]-4-甲基苯基)氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	508.6
1327		4-[(2-([3-(2-氟代吡啶-3-基)-4-甲基苯基]氨基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.5
1328		4-[(2-([3-(2-氟代吡啶-3-基)-4-甲基苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.5
1329		4-[(2-([3-(2-氟代吡啶-3-基)-4-甲基苯基]氨基)-6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	513.5
1330		N-甲基-4-[(2-([3-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	457.5
1331		4-[(6-甲氧基-1-甲基-2-([3-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	501.6
1332		N-甲基-4-[(2-([3-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基)-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	473.5

实施例	结构	名称	MH+
1333		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	487.6
1334		4-[(6-甲氧基-1-甲基-2-[[3-(2-吗啉-4-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	517.6
1335		N-甲基-4-[(2-[[3-(2-哌啶-1-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	471.6
1336		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(2-哌啶-1-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	485.6
1337		4-[(6-甲氧基-1-甲基-2-[[3-(2-哌啶-1-基乙基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	515.6
1338		N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-4-[(1-甲基-2-[[3-(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	534.6
1339		N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-[(1-甲基-2-[[3-(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	534.6
1340		N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[3-(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	576.7
1341		4-[(2-[[3-(叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	513.7

实施例	结构	名称	MH ⁺
1342		4-((2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	555.7
1343		4-((2-[(3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	541.7
1344		N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	562.7
1345		4-((2-[(4-氟-3-吡咯烷-1-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	461.5
1346		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	454.5
1347		4-((2-[(3-溴-4-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.4
1348		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	440.5
1349		4-((2-[(4-溴-3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.4
1350		4-((2-[(4-溴代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧)-N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	578.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
1351		N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	525.5
1352		N-(1-异丙基哌啶-4-基)-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	553.6
1353		N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	525.5
1354		N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	567.6
1355		4-[(1-甲基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	428.4
1356		4-[(2-[(3-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	402.5
1357		N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-4-[(2-[[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	608.7
1358		4-[(2-[[3-(2-氟代吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	469.5
1359		4-[(2-[[4-氯-3-(2-氟代吡啶-3-基)苯基]氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	503.9

实施例	结构	名称	MH ⁺
1360		N-甲基-4-[(1-甲基-2-{[3-吡啶-3-基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	535.5
1361		4-[(2-{[3-(乙酰基氨基)-4-氯代苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	465.9
1362		4-[(2-{[4-溴-3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1-异丙基氮杂环丁-3-基)吡啶-2-羧酰胺	592.6
1363		4-[(2-{[4-溴-3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	592.6
1364		4-[(2-{[4-溴-3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	634.6
1365		4-[(2-{[3-叔丁基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	416.5
1366		4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	446.4
1367		4-[(2-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	462.8
1368		4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	388.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
1369		4-([1-甲基-2-({3-[(三氟甲基)硫]苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	460.5
1370		4-({2-[(4-异丙基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	402.5
1371		4-({2-[(4-异丙基-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.5
1372		4-({2-[(4-异丙基-3-甲基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	416.5
1373		4-({2-[(3-叔丁基-4-氯代苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	450.9
1374		4-({2-[(4-溴-3-叔丁基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	495.4
1375		4-({1-乙基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	465.5
1376		4-[(1-乙基-2-({3-(2-氟代吡啶-4-基)苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	483.5
1377		4-[(1-乙基-2-({3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苯基}氨基)-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	509.6

实施例	结构	名称	MH ⁺
1378		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	500.0
1379		4-((1-甲基-2-[(3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	437.5
1380		4-((2-[(4-氯-3-吡啶-4-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	471.9
1381		4-((2-[(4-氯-3-噻吩-3-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	491.0
1382		4-((2-[(4-氯-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	491.0
1383		4-((1-甲基-2-[(4-甲基-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-羧酰胺	553.7
1384		N-[2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基]-4-((1-甲基-2-[(4-甲基-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	595.8
1385		4-((1-甲基-2-[(4-甲基-3-吡啶-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	451.5
1386		4-((2-[(4-氯-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	477.0

实施例	结构	名称	MH ⁺
1387		4-[(2-{[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	481.5
1388		4-[(1-甲基-2-[(4-甲基-3-噻吩-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	456.5
1389		4-[(2-{[4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	523.3
1390		4-[(2-{[3-乙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	388.4
1391		N-1H-咪唑-2-基-4-[(2-{[3-异丙基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	468.3
1392		4-[(2-{[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	492.2
1393		4-[(2-{[3-(3-呋喃基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.3
1394		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-甲基-3-四氢呋喃-3-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	458.3
1395		N-甲基-4-[(1-甲基-2-[(4-甲基-3-四氢呋喃-2-基苯基)氨基]-1H-苯并咪唑-5-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	458.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
1396		4-[(2-{[3-(2-呋喃基)-4-甲基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.3
1397		4-[(2-{[4-氯-3-(2-呋喃基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	474.3
1398		4-[(2-{[4-氟-3-(2-呋喃基)苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	458.3
1399		4-[(2-{[4-氟-3-四氢呋喃-3-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.3
1400		4-[(2-{[4-氟-3-四氢呋喃-2-基苯基]氨基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	462.3

实施例 1401

Raf/Mek 筛选测定

缓冲液

测定缓冲液: 50 mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.1 mM

EDTA, 1 mM DTT

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

终止试剂: 30 mM EDTA

材料

Raf, 活化: Upstate Biotech #14-352

Mek, 失活: Upstate Biotech #14-205

³³P-ATP: NEN Perkin Elmer #NEG 602 h

96 孔测定板: Falcon U 形底聚丙烯板 #35-1190

筛选装置: Millipore #MAVM 096 OR
96 孔筛选板: Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB
闪烁液体: Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439

测定条件

Raf 约 120 pM
Mek 约 60 nM
33P-ATP 100 nM
在室温的反应时间 45-60 分钟

测定步骤

将 Raf 和 Mek 以 2X 最终浓度混合在测定缓冲液(50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA 和 1 mM DTT)中, 在聚丙烯测定板(Falcon U 形底聚丙烯 96 孔测定板#35-1190)上每孔加入 15 微升。在含有 Mek 和 DMSO 而不含 Raf 的孔中确定背景水平。

将用 100% DMSO 稀释的 3 微升 10×raf 激酶抑制剂测试化合物加入含有 Raf/Mek 的孔中。通过每孔加入 12 微升用测定缓冲液稀释的 2.5×33P-ATP 启动 raf 激酶活性反应。45-60 分钟后, 通过加入 70 微升终止试剂(30 mM EDTA)使反应停止。用 70% 乙醇预湿筛选板 5 分钟, 然后用筛选洗涤缓冲液冲洗该板。然后将反应孔中的样品(90 微升)转移到筛选板中。用 Millipore 筛选装置以洗涤缓冲液洗涤筛选板 6 次。使该板干燥, 每孔加入 100 μl 闪烁液体(Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439)。然后用 Wallac Microbeta 1450 读数器确定 CPM。

实施例 1402

测定 2: 生物素化 Raf 筛选

体外 Raf 筛选

可通过提供 ATP、MEK 底物和测定磷酸部分向 MEK 残基的转移来测量 Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶的各种同种型的活性。从用人 Raf 重组杆状病毒表达载体感染的 sf9 昆虫细胞中纯化得到 Raf 的重组同种型。在大肠杆菌(E.coli)中表达重组的激酶失活的 MEK, 在纯化后用生物素标记。在各测定中, 用 DMSO 将测试化合物连续稀释, 然后在加入 ATP(1 μM)的反应缓冲液中与 Raf(0.50 nM)和激酶失活的生物素-MEK(50 nM)混合。然后室温孵育反应 2 小时, 通过加入 0.5 M EDTA 使反应终止。将终止的反应混合物转移到 neuadavin 包被的板(Pierce)中, 孵育 1 小时。用 DELFIA 时间分辨的荧光系统(Wallac), 以免抗-p-MEK(Cell Signaling)抗体作为第一抗体和铕标记的

抗兔抗体作为第二抗体测量磷酸化产物。用 Wallac 1232 DELFIA 荧光计读出时间分辨的荧光。用 XL 拟合数据分析软件以非线性回归法计算各化合物的 50%抑制浓度 (IC_{50})。

采用实施例 1116 或 1117 的方法, 证明实施例 1-1094 的化合物具有 raf 激酶抑制活性, 其 IC_{50} 小于 5 μM 。

虽然说明和描述了本发明的优选实施方式, 但应理解, 可据此做出各种改变, 而不背离本发明的精神和范围。